



Terapia ormonale in menopausa: quando è utile, quando è dannosa

I preparati ormonali vengono impiegati da anni nelle donne durante e dopo la menopausa per alleviare i disturbi del climaterio. Inoltre, fino ad alcuni anni fa si riteneva che una terapia ormonale potesse anche ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Ma al più tardi a partire dal 2002 sono aumentati i dubbi sulla sicurezza della terapia ormonale. In quell'anno si è dovuto modificare il disegno sperimentale di uno studio, denominato Women's Health Initiative (Studio WHI), perché si accumulavano segnali che i preparati a base di estrogeni e progestinici non presentavano solo vantaggi, ma aumentavano anche i rischi di determinate malattie, soprattutto di carcinoma mammario.

Negli ultimi anni, nuovi studi hanno ampliato le conoscenze sui benefici e i rischi delle terapie ormonali. Nel 2005, la Lega svizzera contro il cancro ha commissionato per la prima volta un'analisi della letteratura che ha fornito una visione d'insieme sulle attuali conoscenze. Quest'analisi è stata poi completata e adattata in base alle nuove conoscenze emerse dal 2005 al 2009. L'analisi della letteratura si basa su studi pubblicati a partire dal 1998 che soddisfano i requisiti scientifici riguardanti rilevanza statistica e affidabilità. Nel 2012, nel 2014 e nel 2015 il documento è stato rielaborato (vedi Impressum).

Le conclusioni dei singoli studi, tuttavia, non risultano sempre concordi tra di loro: a seconda che si tratti di studi cosiddetti randomizzati o osservazionali, i risultati sono talvolta in contraddizione fra loro. Anche l'età delle partecipanti agli studi, le malattie concomitanti, il tipo e le associazioni dei principi attivi utilizzati (monoterapia estrogenica o combinazione estrogeni-progestinici), la durata e il momento della terapia ormonale hanno influenzato i risultati degli studi.

Questo documento riassume brevemente le conoscenze sulla terapia ormonale in menopausa e ha lo scopo di informare le donne, i loro medici e altre persone interessate sullo stato attuale delle conoscenze e, quindi, di agevolare la decisione a favore o contro una terapia ormonale. Esso tratta esclusivamente la terapia ormonale durante il climaterio («terapia ormonale postmenopausale»). I preparati ormonali impiegati per la contrac-

cezione («pillola») contengono altri principi attivi e non vengono trattati.

Una consulenza differenziata è essenziale

Molte donne attraversano la menopausa senza disturbi o disturbi solo lievi. Per le donne che soffrono di forti disturbi del climaterio, la medicina mette invece a disposizione preziose opzioni di trattamento. Per quanto riguarda la terapia ormonale, non esistono consigli validi per tutte le donne, a parte il principio fondamentale secondo cui per una terapia ormonale deve sussistere un valido motivo. Una consulenza differenziata è essenziale. Per ciascuna donna, la decisione a favore o contro una terapia ormonale o altre forme di trattamento va soppesata scrupolosamente e adattata alla situazione individuale.

È importante che le donne interessate ricevano informazioni fondate e facilmente comprensibili sulle differenti opzioni terapeutiche disponibili. In questo modo le donne con disturbi del climaterio sono in grado, assieme al medico, di scegliere la forma di trattamento che tenga maggiormente conto dei rischi individuali e che meglio si adatti allo stile di vita personale. Nel caso in cui si scelga una terapia ormonale, questa va condotta, come tutti i trattamenti farmacologici, alle dosi più basse possibili e per il periodo più breve possibile. Durante la terapia ormonale sono essenziali periodici controlli me-

dici che comprendano anche la valutazione dei benefici e dei rischi. Si raccomanda anche di effettuare periodicamente dei tentativi di interruzione della terapia.

Effetti delle terapie ormonali

Disturbi del climaterio

I preparati ormonali possono alleviare nella maniera più efficace i disturbi causati dal deficit ormonale del climaterio. Gli estrogeni riducono sensibilmente o prevengono del tutto gli accessi di sudore e le vampate di calore. È provato che gli estrogeni riducono anche altri disturbi quali la secchezza vaginale, se questi dipendono dal climaterio. Ma l'esperienza dimostra anche che i disturbi spesso ricompaiono non appena la terapia ormonale viene sospesa.

Cancro del seno (carcinoma mammario)

La maggior parte degli studi giunge alla conclusione che una terapia ormonale combinata (estrogeni e progesterone) condotta per diversi anni aumenta il rischio di carcinoma mammario. L'aumento del rischio relativo corrisponde, dopo una terapia combinata di cinque anni, al 25%. In termini assoluti, ciò corrisponde a 8 casi in più su 10 000 donne all'anno. Una nuova analisi approfondita dello studio WHI (Women's Health Initiative - Iniziativa per la salute delle donne), comprendente una successiva fase di osservazione fino al 2010, ha confermato questo rischio.

Tabella 1: Influenza delle terapie ormonali su diversi rischi

		Terapia estrogenica (monoterapia)		Terapia con estrogeni-progestinici (terapia combinata)	
		Rischio	Conoscenze attuali	Rischio	Conoscenze attuali
Benefici	Osteoporosi	-	Buone	-	Buone
	Disturbi del climaterio	---	Buone	---	Buone
	Carcinoma del colon	=	Medie	-	Medie
Rischi	Carcinoma mammario	event. -	Medie	+	Buone
	Carcinoma endometriale	++	Buone	=	Buone
	Carcinoma ovarico	event. +	Insufficienti	event. +	Insufficienti
	Trombosi	+	Buone	+	Buone
	Ictus	+	Medie	+	Medie
	Malattie cardiovascolari	=	Medie	+	Medie

Rischio: ++ fortemente aumentato, + aumentato, = nessun rapporto, - diminuito, --- fortemente diminuito

Ma a quanto pare, il rischio aumenta solo dopo un'assunzione di 3-5 anni. Nel corso della terapia combinata anche la densità del tessuto mammario può aumentare, rendendo più difficile la valutazione della mammografia. Non è chiaro se con basse dosi di preparati ormonali il rischio di cancro rimanga più basso rispetto alle dosi più elevate. Quando i preparati ormonali vengono sospesi anche il rischio di cancro regredisce: se la terapia ormonale è stata sospesa da almeno cinque anni, il rischio di carcinoma mammario ritorna ai livelli di quello delle donne che non hanno mai assunto ormoni. Negli USA, la frequenza delle diagnosi di carcinoma mammario è diminuita sensibilmente dal 2002. La causa di questa riduzione è attualmente oggetto di controverse discussioni. Sembra che la riduzione del carcinoma mammario sia legata anche alla diminuzione delle terapie ormonali.

Attualmente si ritiene che una monoterapia con estrogeni, a differenza della terapia combinata, non aumenti il rischio di carcinoma mammario. Dallo studio WHI già menzionato, sono emersi dati indicanti un ridotto rischio di carcinoma mammario in determinati sottogruppi. La nuova analisi con i dati fino al 2010 ha rafforzato questi risultati. Tuttavia non è ancora chiaro se la differenza riscontrata tra la terapia combinata e la monoterapia sia causata dai meccanismi d'azione ormonali o derivi da una diversa composizione delle popolazioni dello studio.

Questo dato di fatto non deve, però, indurre ad assumere estrogeni senza altri motivi.

Nelle donne che non sono state (ancora) sottoposte ad asportazione dell'utero, la monoterapia con estrogeni non è indicata a causa del rischio aumentato di cancro del corpo dell'utero (carcinoma endometriale). Se è indicata una terapia ormonale, per queste donne è necessaria la terapia combinata.

Un problema particolare si presenta nel caso di donne che soffrono o che hanno sofferto in passato di carcinoma mammario. In questi casi va evitato il trattamento con preparati ormonali, approntando un trattamento alternativo dei disturbi del climaterio, a seconda della situazione individuale della donna.

Alterazioni della mucosa uterina (iperplasia e carcinoma dell'endometrio)

Con l'assunzione di soli estrogeni aumenta sensibilmente il rischio di proliferazioni della mucosa dell'utero (iperplasia endometriale) e di carcinoma del corpo dell'utero (carcinoma endometriale). È possibile eliminare questo rischio impiegando un progestinico assieme all'estrogeno, cioè con una terapia combinata. Nelle donne che sono state sottoposte ad asportazione dell'utero, è indicata la monoterapia con estrogeni poiché la monoterapia evita l'aumento del rischio di carcinoma mammario.

Cancro delle ovaie (carcinoma ovarico)

Diversi studi osservazionali indicano che con l'assunzione di preparati ormonali in menopausa aumenti il rischio di carcinoma

ovarico: nell'ultimo lavoro pubblicato si stima che insorga un tumore supplementare ogni 1000 donne che, a partire dai 50 anni circa, assumono un preparato ormonale per cinque anni. Al termine della terapia ormonale il rischio torna a ridursi. L'unico studio randomizzato non ha messo in evidenza alcun rapporto tra carcinoma ovarico e terapia ormonale. I dati non sono sufficienti a valutare in maniera conclusiva gli effetti delle terapie ormonali in relazione al rischio di carcinoma ovarico.

Cancro dell'intestino crasso (carcinoma del colon)

È possibile che con una terapia combinata diminuisca il rischio di ammalarsi di cancro del colon. Con la monoterapia con estrogeni il rischio di cancro intestinale non si riduce.

Malattie cardiovascolari

In passato si riteneva che la terapia ormonale potesse contribuire a prevenire le malattie cardiovascolari. Attualmente, però, vi è una solida evidenza scientifica che una terapia ormonale non è in grado di prevenire in linea generale l'infarto miocardico e altre malattie cardiovascolari. La terapia combinata può addirittura aumentare il rischio di malattie cardiache. Questo pericolo è maggiore quanto più tardivamente viene iniziato il trattamento (oltre dieci anni dalla menopausa). Attualmente non è possibile fornire informazioni attendibili su un'eventuale influenza delle terapie combinate sul rischio di infarto miocardico nei primi cinque anni

Tabella 2: Casi supplementari di malattie con terapia ormonale (TO) nello studio WHI (2002)

Origine: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17(2): 242-255.

	Monoterapia estrogenica	Terapia combinata con estrogeni-progestinici	Note
Carcinoma mammario	Nessuno (durata media della terapia 7 anni)	8 su 10 000 donne all'anno (con terapia superiore a 5 anni)	
Ictus	11 su 10 000 donne all'anno	8 su 10 000 donne all'anno	Aumento del rischio NON valido - per le donne che avevano iniziato la TO a età inferiore ai 60 anni - per le donne che avevano ricevuto la TO entro i primi 5 anni dalla menopausa
Trombosi	7 su 10 000 donne all'anno	18 su 10 000 donne all'anno	Rischio sensibilmente inferiore per le donne che avevano iniziato la TO a età inferiore ai 60 anni

Tabella 3: Carcinoma mammario: fattori di rischio a confronto

Fattori	Influsso sul rischio di carcinoma mammario
Età	+++
Predisposizione ereditaria	+++
Due o più parenti strette (madre, sorella, figlia) con carcinoma mammario	+++
Irradiazione della mammella con dosi ionizzanti elevate (radioterapia)	++
Determinate patologie della mammella, ad esempio iperplasia atipica	++
Ispessimento del tessuto mammario alla mammografia	++
Carcinoma a carico di una mammella (rischio per l'altra mammella)	++
Una parente stretta (madre, sorella, figlia) con carcinoma mammario	++
Menopausa tardiva (dopo i 55 anni d'età)	+
Prima mestruazione precoce (prima dei 12 anni)	+
Senza figli o primo figlio a oltre 30 anni	+
Terapia ormonale dopo la menopausa (terapia combinata)	+
Attuale assunzione della "pillola"	+
Cancro dell'utero o delle ovaie	+
Sovrappeso dopo la menopausa	+
Consumo di alcool	+
Prima gravidanza a termine prima dei 20 anni	-
Due o più figli (gravidanze)	-
Durata dell'allattamento superiore a 1 anno	-
Regolare attività fisica	-

+++ = forte aumento del rischio
 ++ = chiaro aumento del rischio
 + = lieve aumento del rischio
 - = riduzione del rischio

dalla menopausa. Per la monoterapia estrogenica le conoscenze sono inferiori rispetto a quelle sulla terapia combinata. Tuttavia, sulla base dei risultati degli studi, non si può escludere che in determinati gruppi di donne in seguito a monoterapia il rischio di malattie cardiovascolari possa ridursi, soprattutto quando la terapia venga iniziata prima dei 60 anni d'età.

Coaguli di sangue (trombosi)

Il rischio di formazione di coaguli di sangue aumenta in seguito a terapia ormonale. Ciò vale soprattutto per le associazioni estrogeni-progestinici, ma anche per i preparati di soli estrogeni. Il rischio è più elevato nei primi due anni di impiego, ma rimane sensibilmente aumentato anche negli anni successivi della terapia ormonale. L'aumento del rischio di trombosi è stato osservato quando gli ormoni venivano assunti sotto forma di compresse; quando le donne utilizzavano un cerotto ormonale, il rischio di trombosi non risultava aumentato. L'aumento del rischio con una terapia combinata è particolarmente pronunciato nelle donne in sovrappeso o con alterazioni genetiche che facilitano la formazione di trombosi.

Ictus

Se gli studi osservazionali hanno prodotto risultati contraddittori, gli studi randomizzati per contro hanno documentato che il rischio di ictus aumenta in seguito a terapia ormonale. Ciò vale sia per le associazioni estrogeni-progestinici sia per i preparati estrogenici. L'aumento del rischio di ictus si manifesta soprattutto a partire da una durata della terapia ormonale di 3–4 anni.

Osteoporosi

Gli studi dimostrano concordemente che il rischio di fratture causate da insufficiente densità ossea si riduce in seguito alle terapie ormonali. Dopo una terapia estrogenica o di combinazione di cinque anni, il rischio relativo di fratture ossee causate dall'osteoporosi si riduce del 30–35%.

Mortalità

Complessivamente, la terapia ormonale non sembra ridurre la mortalità. Ci sono però dei dati che indicano che l'influenza della terapia ormonale sulla mortalità potrebbe dipendere dall'età delle donne. È possibile che la mortalità delle donne al di sotto dei 60 anni d'età venga ridotta, ma i dati relativi a questa fascia di età non sono del tutto chiari. Nelle donne al di sopra dei 60 anni

d'età i dati indicano più chiaramente che la mortalità non parrebbe ridotta dalla terapia ormonale.

Altre opzioni terapeutiche

Il climaterio non è una malattia, ma un processo naturale nella vita di una donna che però può causare disturbi che a loro volta possono portare a stress o addirittura a malattie. In generale, le terapie ormonali vengono consigliate solo quando i tipici disturbi del climaterio limitano sensibilmente la qualità di vita di una donna e quando questa desidera sottoporsi a una terapia.

Per il trattamento dei disturbi del climaterio, oltre agli ormoni sono disponibili altri metodi della medicina ufficiale e di quella complementare, quali ad esempio i principi attivi vegetali. Tuttavia, anche per i principi attivi vegetali non è sempre dimostrata la sicurezza e questi possono anche causare degli effetti collaterali, per cui anche nel caso di queste terapie è importante una consulenza completa. Secondo alcuni studi, la regolare attività fisica e uno stile di vita salutare potrebbero contribuire ad alleviare i disturbi del climaterio.

Nella decisione a favore o contro una terapia ormonale è sempre molto importante che la donna interessata venga ampiamente informata per darle la possibilità di valutare attentamente vantaggi e svantaggi e di decidere a seconda della sua situazione personale.

Impressum

Questa scheda informativa si basa sulla metaanalisi «Nutzen und Risiken der Hormontherapien – Literatur-Update Dezember 2009» della LD Dr. med. Elisabeth Zemp Stutz, Istituto tropicale e di salute pubblica svizzero. Questa analisi è stata condotta nel 2005 e in seguito periodicamente aggiornata, in prevalenza sulla base delle seguenti pubblicazioni:

- Nelson HD et al. «Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations». *Ann Int Med* 2012; 157
- Manson JE et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368
- Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Int Med* 2013;158:47-54
- Marjoribanks et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD00414
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. «Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies». *Lancet* 2015; 358: 1835-42

Editrice

Lega svizzera contro il cancro
Effingerstrasse 40, Casella postale, 3001 Berna
Tel. 031 389 91 00, Fax 031 389 91 60
info@legacancro.ch, www.legacancro.ch

Autrici

Dr. med. Eva Ebnöther, Zollikon
Dr. phil. nat. Lucienne Rey, texterey, Berna

Consulenza specialistica

Cristina Benedetti, Berna
Prof. Dr. med. Bettina Borisch, Ginevra
Dr. med. Katharina Buser, Berna
Dr. med. Elisabeth Garzoli, Kilchberg
Dr. med. Karin Huwiler, Berna
Prof. Dr. med. Rolf A. Steiner, Coira
Doris Summermatter, Berna
Dr. med. Chris J. M. de Wolf, Friburgo
Prof. Dr. med. Elisabeth Zemp, Basilea
Prof. Dr. phil. Marcel Zwahlen, Berna
Ursula Zybach, Berna

Coordinamento

Barbara Iseli Sczepanski, direttrice Programma di prevenzione contro il cancro del seno, Lega svizzera contro il cancro, Berna

Stampa

Rub Media AG, Wabern

Questo opuscolo informativo è disponibile anche in francese e in tedesco.

Indirizzo per l'ordinazione: Tel. 0844 85 00 00 oppure shop@legacancro.ch

© Settembre 2015,

Lega svizzera contro il cancro, Berna

4ª edizione

LSC / 9.2015 / 600 I / 3450