

Raccomandazioni sulla valutazione e definizione dello stato menopausale in donne candidate ad ormonoterapia adiuvante

La definizione dello stato menopausale può condizionare la scelta del trattamento ormonale adiuvante soprattutto dopo l'introduzione dei farmaci inibitori dell'aromatasi.

Di seguito i criteri che definiscono una donna in menopausa (*NCCN – Breast cancer Guidelines, 2011*):

- annessiectomia bilaterale
- età ≥ 60 anni
- età < 60 anni con amenorrea di almeno 12 mesi in assenza di trattamenti adiuvanti e dosaggio di FSH ed Estradiolo (E2) in range post-menopausale (FSH > 40 UI/L ed E2 < 10 pg/ml)
- età < 60 anni in donne in trattamento con tamoxifene e dosaggio di FSH ed E2 in range post-menopausale

Le linee guida ribadiscono che ovviamente non è possibile determinare lo stato menopausale nelle donne in trattamento con agonisti o antagonisti del GnRH.

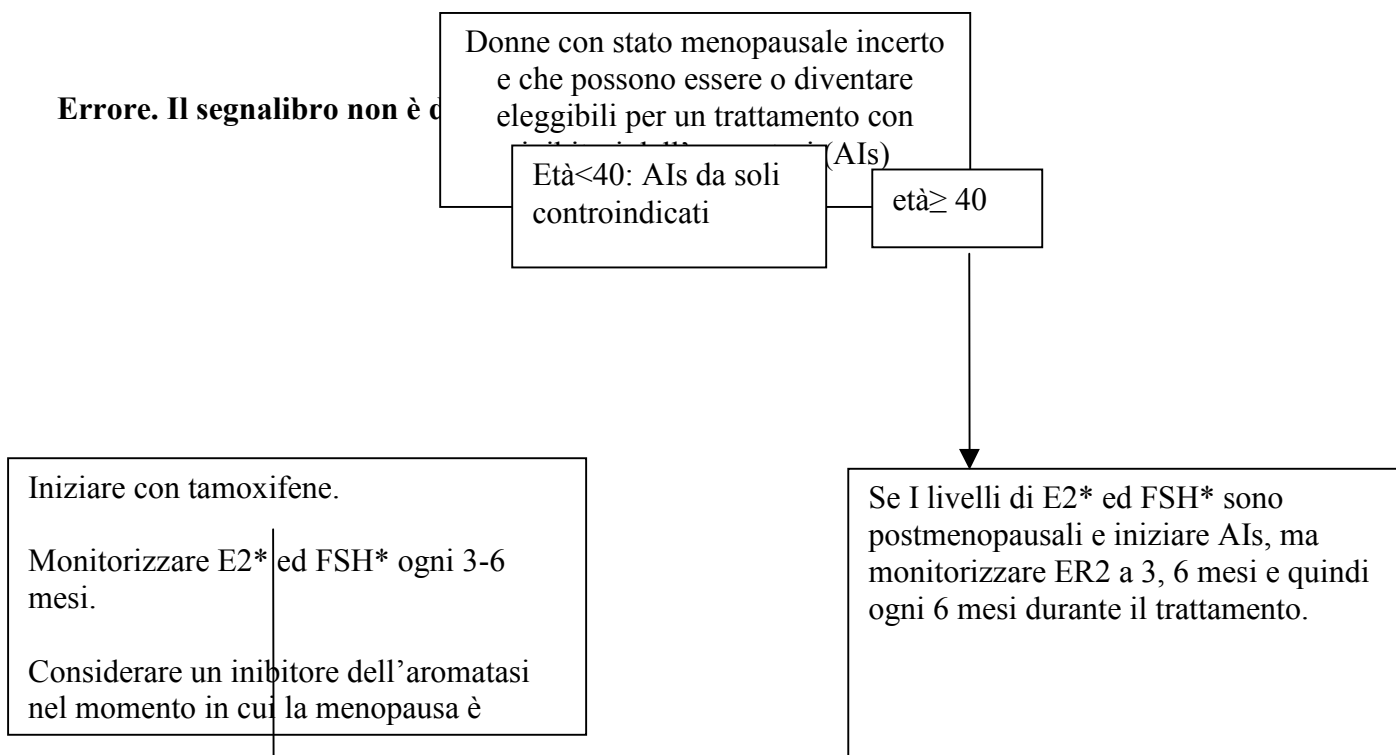
I trattamenti adiuvanti utilizzati possono modificare in modo temporaneo o definitivo la produzione ormonale.

L'età sembra essere l'elemento più condizionante nelle donne sottoposte a trattamento chemioterapico: indipendentemente dallo schema utilizzato si osserva la comparsa della menopausa in una percentuale compresa tra il 22% e il 61% in donne con età inferiore a 40 anni mentre la percentuale può raggiungere il 97% nelle donne con età maggiore. (1)

La terapia ormonale con il tamoxifene può rendere poco attendibili i dosaggi delle gonadotropine poiché il farmaco induce un innalzamento dei livelli plasmatici di estradiolo (E2) con inibizione della produzione di FSH e conseguente stato di amenorrea.(2)

L'inibizione dell'attività aromatasica, riducendo la produzione periferica di E2, stimola la produzione di FSH e può riattivare la produzione ormonale in quelle donne con anche minima attività residua creando un ambiente “sfavorevole” al trattamento. (3)

Di seguito si propone una flow- chart derivata da una recente pubblicazione di Fallowfield e colleghi (4) che può rappresentare un supporto decisionale al momento della prescrizione del trattamento ormonale:



*E' di fondamentale importanza che le determinazioni di E2 ed FSH siano effettuate in laboratori che forniscano garanzie di misurazioni accurate, precise e riproducibili.

Riassumendo, in donne con stato menopausale non certo (secondo criteri *NCCN – Breast cancer Guidelines, 2011*):

- età < 40 anni: gli inibitori dell'aromatasi andrebbero prescritti solo in associazione agli analoghi del GnRH
- età > 40 anni con dosaggio di FSH ed E2 in range post-menopausale: l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi è appropriato ma è necessario proseguire con il monitoraggio dello stato utilizzando dosaggi seriati di FHS ed E2 (o anche solo E2) per 6-12 mesi (in linea di massima pare indicato prescrivere il dosaggio ogni 3 mesi)
- nelle donne in terapia con tamoxifene candidate ad un trattamento con inibitori dell'aromatasi (nel contesto di late o early switch): è indicato effettuare il dosaggio di FSH ed E2 senza sospendere il farmaco e, se in range post-menopausale, è consentito lo switch. Anche in questo scenario è necessario proseguire il monitoraggio dello stato menopausale con dosaggi seriati di FHS ed E2 (o anche solo E2) per 6-12 mesi (in linea di massima pare indicato prescrivere il dosaggio ogni 3 mesi).

Indagini aggiuntive rispetto al dosaggio di E2, FSH ed LH quali ecografia pelvica con conta follicolare, dosaggio dell'ormone antimulleriano e dosaggio dell'inibina non sono raccomandati per la definizione routinaria dello stato menopausale (5)

- (1) Torino F, et al. *Recognizing menopause in women with amenorrhea induced by cytotoxic chemotherapy for endocrine-responsive early breast cancer. Endocrine Related Cancer*, 19:21-33; 2012
- (2) Guerrero A, et al. *Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. Annals of Oncology*, 24:674-679; 2013
- (3) Folkerd EJ, et al. *Interpreting plasma estrogen levels in breast cancer: caution needed. JCO*, 32(14): 1396-1400; 2014
- (4) Ortmann O, et al. *Which factors should be taken into account in perimenopausal women with early breast cancer who may become eligible for an aromatase inhibitor? Recommendations of an expert panel. Cancer Treatment Reviews*, 37:97-104; 2011
- (5) Henry NL, et al. *Prediction of postchemotherapy ovarian function using markers of ovarian reserve. The Oncologist*, 19:68-74; 2014