

II Corso Di Formazione FISS – SiGITE

FIRENZE 7•8 aprile 2017



Carcinoma mammario e Sindrome Genito-Urinaria

Silva Ottanelli

AUOC Careggi - DAI neuromuscoloscheletrico e degli organi di senso

SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo

Cancro della mammella, i numeri

- **circa il 29% di tutte le diagnosi oncologiche nelle donne**
- **1:8 donne avrà diagnosi nel corso della vita**
- **47.000 nuovi casi l'anno**
- **17% di tutti i decessi per cancro tra le donne**



in Italia 522.235 donne hanno avuto, nel corso della vita, una diagnosi di tumore della mammella.

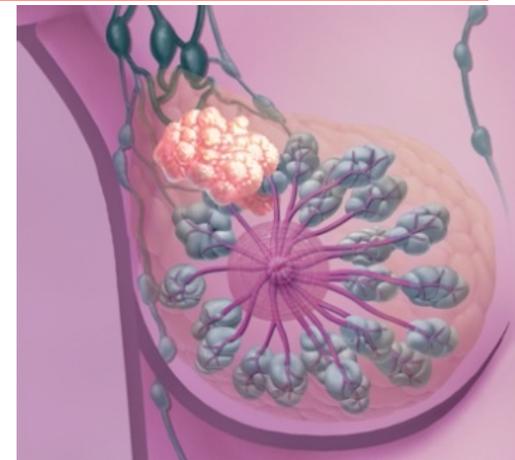
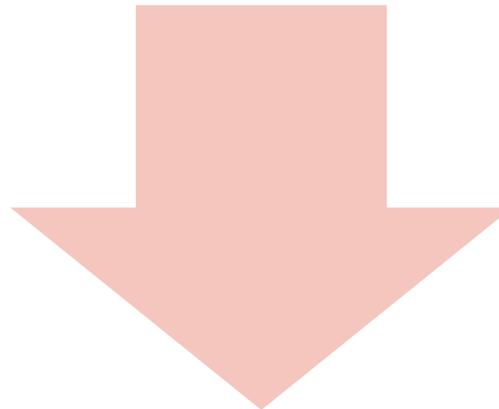
Ca della mammella, incidenza per età

0-44 anni
36,0%

45-64 anni
39,8%

65+ anni
22,3%

**livelli di sopravvivenza elevati,
intorno all'85% a 5 anni dalla
diagnosi.**



incremento maggiore tra 20 e 39 anni
•87,2% nel 2000-2002

tra 40-49 anni
•91,0%

tra 50-69 anni
•89,7% nel 2000-2002

In soggetti con carcinoma mammario i sintomi della menopausa hanno effetti significativamente negativi sulla qualità della vita e potenziali effetti sulla salute a lungo termine

95% i tumori ER+

- (1) menopausa naturale che si verifica in concomitanza con la diagnosi di cancro al seno
- (2) cessazione della terapia ormonale sostitutiva con recidiva dei sintomi della menopausa
- (3) menopausa indotta dal trattamento: chemioterapia, soppressione/ablazione ovarica, o per la terapia endocrina adiuvante

Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society

Portman & Gass, 2014

Connubio tra Atrofia Vulvo-vaginale (VVA) e disfunzione del tratto urinario

VVA si presenta spesso in fase di post-menopausale tardiva quando i sintomi vasomotori (VMS) sono ridotti

Quando VVA è grave, può esservi:

- disagio ad indossare abiti molto aderenti o da seduti o che esercitano pressione sui genitali**
- ridotta/assente attività sessuale**
- disturbi urinari:**
 - disuria, aumentata frequenza minzionale**
 - infezioni urinarie ricorrenti che col tempo aumentano in gravità e frequenza**

•Disagio alla visita ginecologica, nel Pap test....

Harlow et al, 2012

Sindrome genito-urinaria della menopausa

Symptoms	Signs
Genital dryness	Decreased moisture
Decreased lubrication during sexual activity	Decreased elasticity
Discomfort or pain during sexual activity	Labia minora resorption
Post-coital bleeding	Pallor, erythema
Decreased arousal, orgasm, desire	Loss of vaginal rugae
Irritation, burning, or itching of the vulva or vagina	Tissue fragility, fissures, petechiae
Dysuria	Urethral eversion or prolapse
Urinary frequency and urgency	Loss of hymenal remnants
	Prominence of urethral meatus
	Introital retraction
	Recurrent urinary tract infections

Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes?

Descrive con più precisione la costellazione di segni e sintomi associati alla menopausa

sintomi genitali

- secchezza
- bruciore
- irritazione

sintomi urinari

- urgenza
- disuria
- infezioni ricorrenti delle vie urinarie

sintomi sessuali

- mancanza di lubrificazione
- fastidio
- dolore

Sintomatologia riferita da soggetti affetti da Ca della mammella

Secchezza vaginale

- 19% - 23% premenopausa
- 42% - 70% postmenopausa

Dispareunia

- 0% - 16% premenopausa
- 27% - 39% postmenopausa



sintomi rilevanti per la risposta sessuale

- scarso desiderio sessuale
- scarsa eccitazione
- insoddisfazione sessuale
- influenza sulla QdV

La ridotta secrezione e la riduzione progressiva dell'elasticità vaginale predispongono al trauma ed al dolore durante il coito

Le giovani donne che soffrono di menopausa brusca a seguito della soppressione ovarica o chemioterapia sono a rischio di disfunzioni sessuali

La dispareunia è la disfunzione sessuale più frequente nelle giovani donne con tumore al seno

Il ridotto desiderio sessuale è il secondo problema più comune riportato

Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes?

Table 1 Studies on LET in BCSs

Reference	Type of Study	Study Population	Main Outcome	Treatment	Study Period	Results
O'Meara et al, 2001 ⁴⁸	Retrospective case-control study	43% (75 patients) of 174 BCSs using HRT (compared with 2581 BCSs not using HRT)	Recurrence and mortality	LET (CEE and dienestrol)	457 person-years	Risk of recurrence or mortality not increased
Dew et al, 2003 ⁴⁹	Cohort study	69 BCSs treated for VVA (compared with 1403 BCSs who did not require treatment for VVA)	Recurrence	36 BCSs vaginal estriol creams and pessaries; 33 BCSs estradiol 25-mg tablets	1 year (median time; range, 0.1-5)	No increase in the recurrence rate
Kendall et al, 2006 ⁴⁷	Prospective clinical study	7 Postmenopausal BCSs treated with Als	Serum E2, FSH, LH levels	Vaginal estradiol 25 mg tablets	12 weeks	Serum E2 levels increase from baseline levels <5 pmol/L to a mean 72 pmol/L at 2 weeks; however, a decrease to a mean of 16 pmol/L was observed after 1 month; significant further increases were seen in 2 BCSs
Biglia et al, 2010 ⁵⁰	Prospective clinical study	26 Postmenopausal BCSs using SERMs or Als (BCSs receiving Als were excluded from LET administration)	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy: improvement of VVA evaluated using the Vaginal Symptoms Score, Profile of Female Sexual Function, Vaginal Health Index, and Karyopycnotic Index Safety: endometrial thickness and serum FSH, LH, E2, E1, TT and SHBG levels 	10 Women, vaginal estriol cream 0.25 mg; 8 women, vaginal estradiol tablets 12.5 mg; 8 women, nonhormonal polycarbophil-based vaginal moisturizer (2.5 g)	12 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy: low-dose LET is effective for VVA relief, and nonhormonal moisturizer only provides transient benefit Safety: minimal increase of serum hormone levels with LET
Wills et al, 2012 ⁵¹	Prospective study	48 Postmenopausal BCSs and women at risk of breast cancer during AI or SERM treatment	Serum E2 levels	24 Control participants (receiving Als only); 14 women, intravaginal 25 mg estradiol tablet; 10 women intravaginal estradiol ring (7.5 mg/d)	≥3 Months	LET increases E2 levels, regardless of whether the preparation is by tablet or slow-release ring. Mean E2 levels before insertion and 12 weeks after insertion in BCSs who were using the ring were significantly greater than in control participants; levels before insertion for BCSs who were receiving tablets were not increased compared with control participants, suggesting that E2 increases with use of tablets might not be continuously sustained
Donders et al, 2014 ⁵²	Phase I clinical study	16 Postmenopausal BCSs who were receiving Als	Serum E1, E2, E3 levels	Ultra-low-dose estriol 0.03 mg and <i>Lactobacillus acidophilus</i> vaginal tablets	3 Months	Small and transient increase in serum E3 level, but not in E1 or E2 levels; VVA resolved or improved in all women
Pfeiler et al, 2011 ⁵³	Prospective randomized clinical study	10 BCSs who were receiving Als	Serum E2 or E3 levels	Vaginal 0.5 mg estriol	2 Weeks	Serum levels of E3 and E2 were not increased

PREVALENCE OF MENOPAUSAL SYMPTOMS AND THEIR INFLUENCE ON ADHERENCE IN WOMEN WITH BREAST CANCER

La maggior parte delle donne lamenta sintomi a vari livelli di gravità.

- vampate di calore
- disturbi del sonno
- **problemi alla vescica**
- **secchezza della vagina**
- Disturbi articolari e muscolari

A 12 e 24 mesi.

Nelle pazienti complianti tutti i sintomi erano più modesti, tranne la secchezza vaginale

Nelle donne non complianti vi erano

- vampate di calore
- irritabilità
- **secchezza vaginale**
- disturbi articolari e muscolari

Kyvernitakis, et al, 2013

quando si confrontano le pazienti complianti e non complianti
differenza significativa solo per l'ansia ($p = 0,028$) a 12 mesi,
grande, ma non significativa differenza per i disturbi cardiaci ($p = 0,089$) a 24 mesi.

Trattamenti chemioterapici

**Inibizione funzione ovarica
temporanea o permanente**

rischio di amenorrea chemio-connessa



ipoestrogenismo

- **dipende in gran parte dall'età**
- **dipende dal regime di trattamento**
- **aumenta con l'aumentare dell'età**
- **aumenta col numero dei cicli terapeutici**

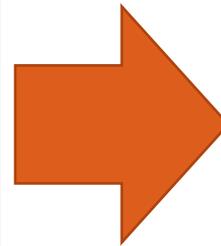
Menopausa chemio-correlata

- **mancanza di lubrificazione**
- **dispareunia**
- **diminuzione della libido**
- **difficoltà di orgasmo**

Burwell et al, 2006; Hickey et al, 2008

preoccupazioni in c.a la metà dei casi sopravvissuti

- **inattività sessuale**
- **alterata funzione della tiroide dopo il trattamento**



depressione

Ganz et al, 1997; Burwell et al, 2006 Lee et al, 2015

Le giovani donne che soffrono di menopausa brusca a seguito della soppressione ovarica o chemioterapia sono a rischio di disfunzioni sessuali

L'uso di *inibitori dell'aromatasi* è associato ad una significativa maggiore incidenza di secchezza vaginale rispetto al *tamoxifene*

aumentato impiego di IA

aumento numero di donne con secchezza vaginale

Le giovani donne che soffrono di menopausa brusca a seguito della soppressione ovarica o chemioterapia sono a rischio di disfunzioni sessuali

Inibitori dell'aromatasi e analoghi del GnRH

- **secchezza vaginale e dispareunia: nessuna differenza**
- **effetti reversibili dopo la sospensione della terapia**

Tamoxifene

- **non interferisce con l'attività sessuale, per il blando effetto estrogenico sulla vagina**
- **desiderio sessuale lievemente ridotto**

Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial

secchezza vaginale

Nessuna differenza tra i due bracci, ove si ha peggioramento clinicamente significativo dopo 24 - 60 mesi

calo costante interesse sessuale per tutto il periodo di trattamento

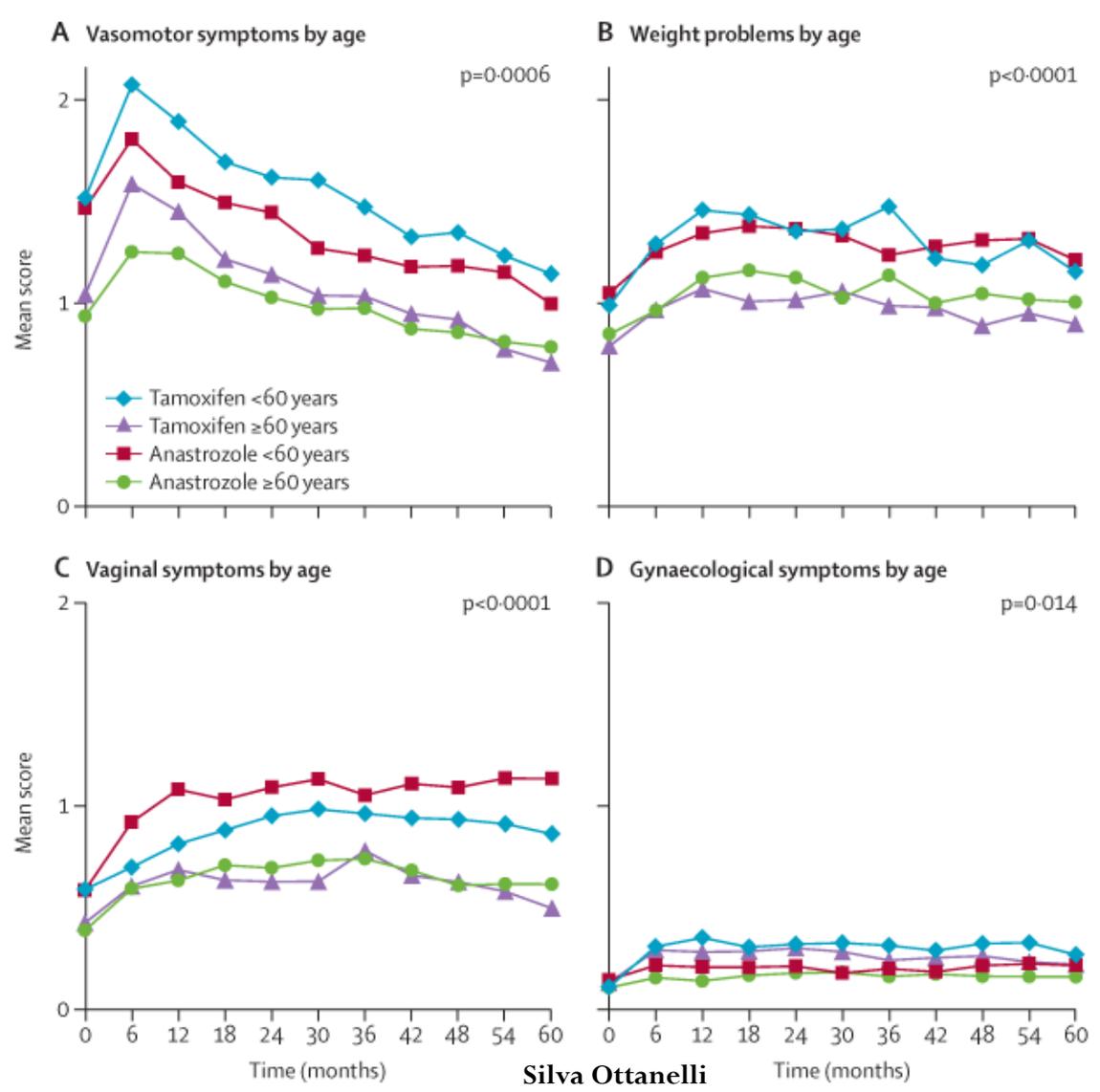
trattamento con tamoxifene più OFS

•diminuzione clinica significativa **tra 6 e 60 mesi nelle pazienti**

trattamento con solo Tamoxifene

•diminuzione clinica significativa **dopo 36 mesi nelle pazienti**

Patient-reported outcomes with **anastrozole versus tamoxifen** for postmenopausal patients with ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial



Adjuvant **exemestane versus tamoxifen** in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression: patient-reported outcomes in the TEXT and SOFT randomised trials

sintomi ginecologici auto-riferiti

secchezza vaginale

ridotta libido

dolore al coito

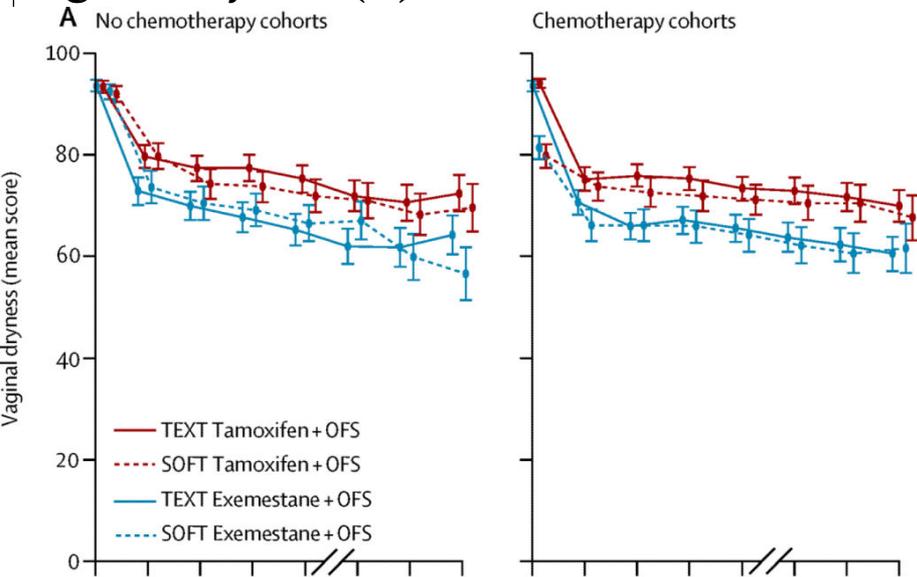
più frequenti con
anastrozolo vs tamoxifene

sintomi endocrini

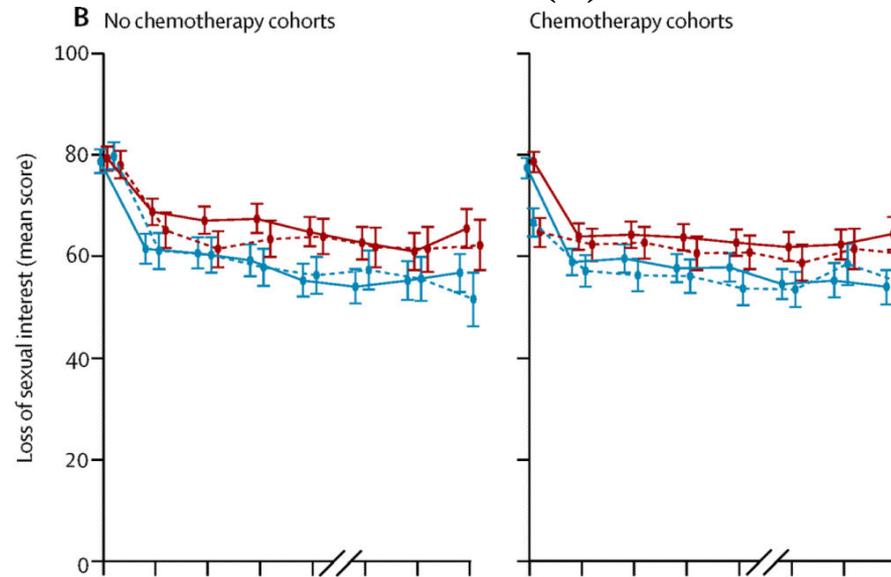
no differenze per tutti, tranne per la secrezione vaginale, maggiore con tamoxifene fino a 24 mesi di terapia.

Attività sessuale

Vaginal dryness (A)



Loss of sexual interest (B)



Al basale, 76% sessualmente attive in entrambi i gruppi di trattamento

exemestane + OFS

tamoxifene + OFS

a sei mesi riduzione attività

69%

74%

a 24 mesi riduzione attività

70%

75%

a 60 mesi riduzione attività

62%

71%

The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation

73,5% sessualmente attive sia prima che dopo l'intervento chirurgico.

7,6% sessualmente inattive dopo l'intervento chirurgico.

Significativa minore probabilità di rimanere sessualmente attive con una precedente diagnosi di tumore della mammella ($p = 0,001$).

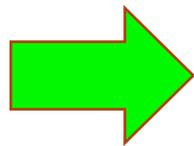
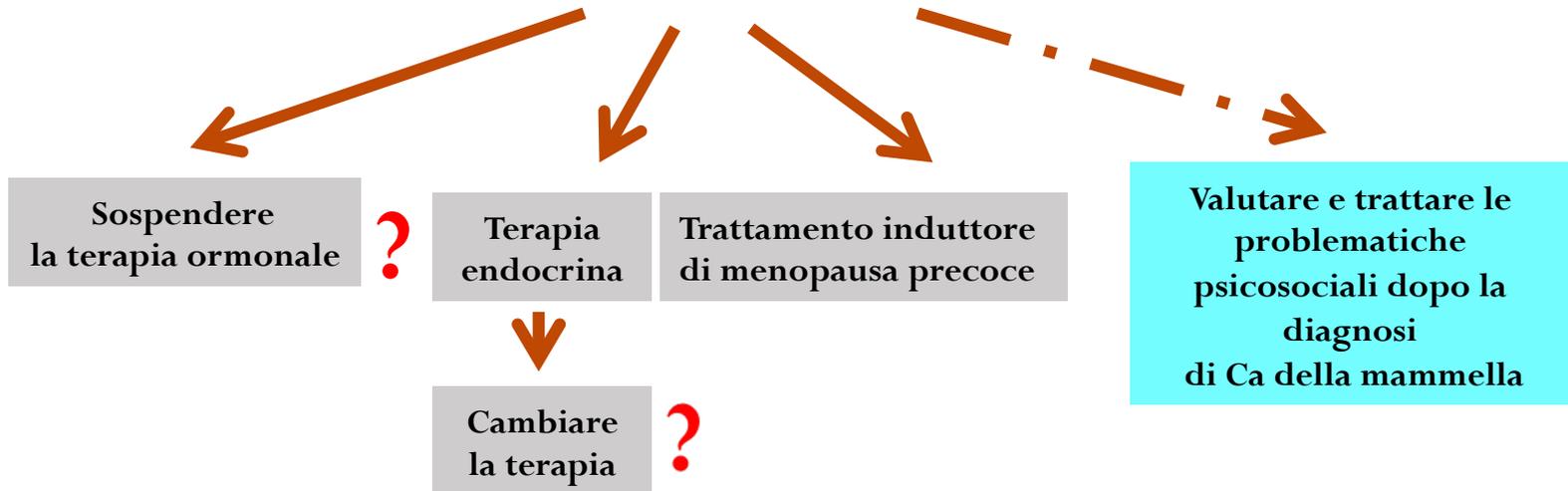
ragioni della inattività



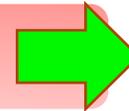
astenia
problema fisico
problemi fisici del partner

Nelle donne che subiscono ovarosalpingectomia profilattica prima della menopausa, può esservi aumento dei sintomi vasomotori e diminuzione della funzione sessuale.

Valutare le cause del disturbo



Riferire agli specialisti dei servizi per la menopausa



Preparare i ginecologi...

Valutare tutti i sintomi legati alla menopausa



Stabilire il tipo di intervento richiesto dalla paziente



Hickey et al, 2008 modif.

Fornire informazioni sui sintomi della menopausa e sulle terapie possibili

bisogni insoddisfatti dei soggetti più giovani con cancro mammario

scarsità di informazioni su menopausa e sintomi della menopausa dopo il tumore al seno

- fertilità
- menopausa
- sintomi della menopausa

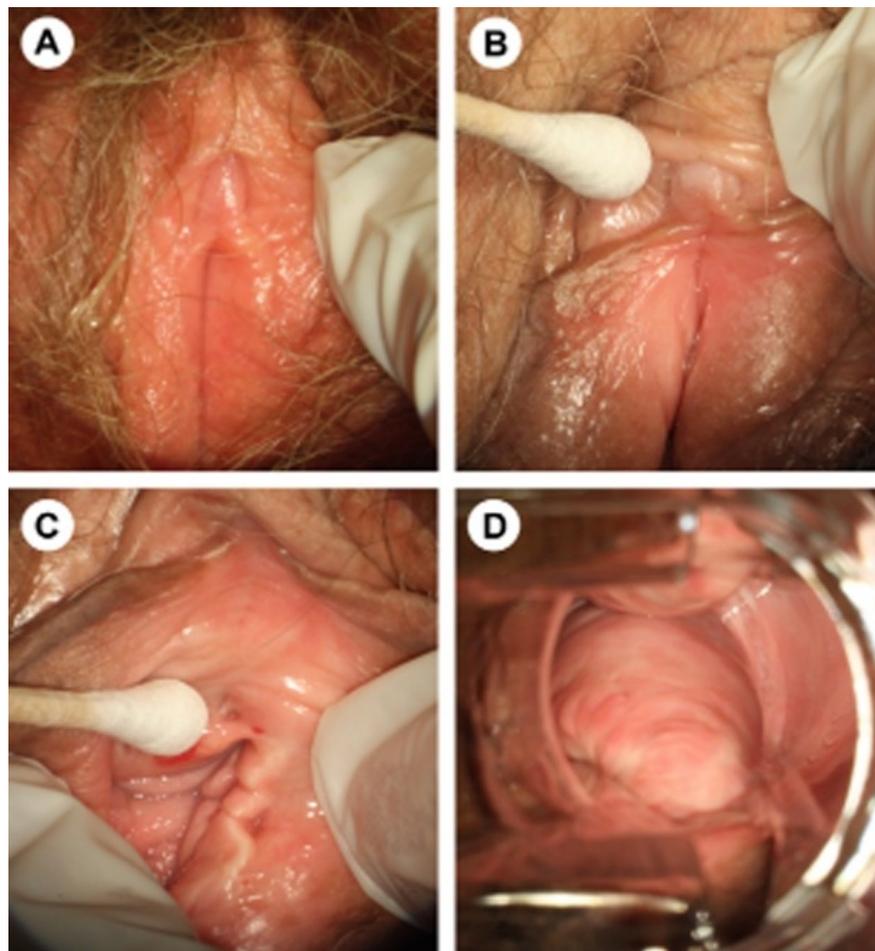
....quello che le donne non dicono...

**le donne sono riluttanti a riferire i sintomi,
per imbarazzo**

4.246 donne 55-65 anni (in menopausa, non affette da cancro)

- **30% delle donne con disturbi parla col ginecologo**
- **29% parla col medico generico.**
- **30% non parla con nessuno**

....quello che noi dobbiamo vedere...



Vaginal health index

	Not present (0)	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)
Dryness (ช่องคลอดแห้ง)	Normal lubrication	Slightly decreased	Minimal lubrication	Dry
Rugae (รอยย่นของผิวหนังด้านในช่องคลอด)	Normal number and depth	Reduced rugae	Rare rugae	Smooth vagina
Pallor (สีของผนังช่องคลอดด้านใน)	Normal pink	Light pink	Very pale	White/ deep red
Petechiae (จุดเลือดออก)	None	Clearly seen	Bleeds on scraping	Bleeds on contact
Mucosal thinning (ความยืดหยุ่นของผนังช่องคลอด)	Normal	Decreased	None	Stenosis

Servizio specialistico su misura

- **esperienza clinica dello specialista**
- **informazioni verbali e scritte**
- **infermiere specializzato**



- **cure coordinate e condivise**

per evitare consulenze in conflitto sulla gestione dei sintomi

Alcuni di questi sintomi costituiscono l'obiettivo di studi clinici randomizzati e controllati.

Ad oggi, assenza di dati coerenti.

Gli interventi disponibili includono:

- terapie farmacologiche**
- terapie comportamentali**
- medicina complementare e alternativa**

.....dipende dal tipo di sintomo.

Sintomatologia menopausale nelle giovani donne dopo il tumore della mammella: un grande problema senza una soluzione ideale.....

- screening per i problemi della salute vaginale
- consigli sulle possibili opzioni terapeutiche

L'atrofia vulvovaginale o la sindrome genito-urinaria possono essere trattate con terapie non ormonali o ormonali.

Necessità di approccio olistico nella gestione terapeutica