

Gestione della menopausa nelle pazienti con neoplasie ormonosensibili

Lino Del Pup

C U.O. Oncologia Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori, CRO, Aviano, PN

Grazie alla diagnosi precoce e ai nuovi trattamenti è in aumento il numero di pazienti trattate per neoplasie ormono-sensibili che sopravvivono e desiderano una migliore qualità di vita. Nella maggioranza dei casi si tratta di cancro mammari e meno spesso di neoplasie endometriali. Si stima infatti che una donna ogni nove nell'arco della vita avrà un cancro mammario ed a una su quattro viene diagnosticata prima dei 50 anni questa neoplasia la cui incidenza aumenta del 3% all'anno. La chemioterapia, l'inibizione farmacologica delle ovaie con analoghi del Gn RH e le terapie antiestrogeniche determinano una menopausa precoce con la comparsa di una sintomatologia climaterica intensa e con accentuazione ed anticipazione delle conseguenze a lungo termine della carenza estrogenica. L'impatto sulla qualità di vita è rilevante, rispetto alle pazienti non oncologiche, per la combinazione degli effetti psicologici conseguenti alla neoplasia e alla menopausa precoce e fortemente sintomatica. I livelli di ansia tendono a essere elevati per l'incombente rischio di recidiva, di metastasi e per la possibilità di dover fare ulteriori trattamenti oncologici. Il tono dell'umore tende a essere ridotto dalla consapevolezza della prognosi, dalla mutata immagine corporea dovuta all'effetto dei trattamenti oncologici e rinforzato dalle conseguenze della carenza

ormonale marcata per la quale i trattamenti sostitutivi non sono ritenuti sicuri e raramente vengono accettati. Queste pazienti, rispetto ai controlli sani, hanno un probabilità 5.3 (95% CI, 2.7-10.2), volte maggiore di soffrire di sintomi climaterici, ma ricorrono all'HRT 25 (95% CI, 8.3-100), volte meno e utilizzano 7.4 (95% CI, 2.5-21.9) volte di più trattamenti "alternativi" di non dimostrata efficacia (1).

La stragrande maggioranza di queste donne in menopausa anticipata e sintomatiche non ricorre a trattamenti per i sintomi climaterici prevalentemente perché non vengono adeguatamente proposti dai medici e perché esse ritengono che l'unico aiuto possibile siano i tanto temuti ormoni. Eppure vi sono diversi trattamenti non ormonali la cui efficacia è comprovata da studi randomizzati e controllati. Inoltre ricorrere all'aiuto medico per menopausa dopo un cancro non significa solo avere dei farmaci, ma anche dei consigli comportamentali che possono aiutare a migliorare la qualità della vita e a ridurre le conseguenze della carenza estrogenica, oltre che a prevenire patologia cardiovascolari e osteometaboliche. Infine l'effetto di ascolto, empatia e presa in carico da parte di un medico è comunque di per se un atto terapeutico che può alleviare le sofferenze di queste pazienti o permettere loro di valutarle cognitivamente in modo diverso, migliorando-

ne le strategie di adattamento (il “coping”) e di viverle emotivamente in modo più sereno.

Caratteristiche della menopausa nelle donne con neoplasie ormonosensibili

Generalmente più precoce che nelle pazienti non oncologiche

Mediamente con sintomatologia più intensa

Indotta dalla Chemioterapia e/o dagli analoghi del Gn RH

Accentuata dalla terapia antiestrogenica (tamoxifene o inibitori dell'aromatasi)

Intrisa anche di problematiche psico-oncologiche (ansia e depressione) tali da determinare un peggiore impatto sulla vita personale e relazionale

TERAPIE NON ORMONALI SICURE E PIU' EFFICACI DEL PLACEBO

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Alcuni farmaci antidepressivi si sono dimostrati essere efficaci, non solo per la terapia della depressione, ma anche nel trattamento dei sintomi climaterici in genere a dosi più basse rispetto a quelle richieste per la cura della depressione. Le pazienti climateriche hanno un basso livello del tono dell'umore, particolarmente se sono molto sintomatiche, se hanno avuto menopausa precoci, per neoplasie, indotte da interventi o chemio-radioterapia.

Il farmaco più studiato è la venlafaxina (2) utilizzabile a dosaggi variabili da 37,5 a 150 g/die. La dose che offre il migliore bilanciamento fra efficacia ed effetti collaterali varia fra

37,5, inizialmente, a 75 mg/die, dopo la prima o seconda settimana nei casi più sintomatici. L'effetto è rapido, in genere entro 1- 2 settimane dall'inizio della terapia, e questo permette di stabilirne in breve tempo l'efficacia e di modulare la posologia. Le dosi più basse tuttavia possono richiedere un periodo anche più lungo di trattamento per dare buoni risultati. Gli effetti collaterali più frequenti sono limitati a nausea nei primi giorni di assunzione, stipsi e secchezza delle fauci.

Tra gli SSRIs (*Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*) i più studiati come terapia delle vampate sono la fluoxetina (3) e la paroxetina (4). La mirtazapina, appartenente alla classe dei NASSA (*Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant*) al dosaggio di 30 mg/die ha fornito risultati promettenti, con una riduzione del 50% circa della frequenza e dell'intensità delle vampate dopo due mesi di trattamento. Il principale effetto collaterale di questo farmaco, lamentato dal 20% delle donne, è costituito dalla sonnolenza (5). Il principale limite degli antidepressivi è che il loro utilizzo è stato sinora studiato solo nelle pazienti oncologiche e mancano dati sull'efficacia e sui rischi a lungo termine per questo tipo di utilizzo.

CLONIDINA

La clonidina è un antiipertensivo, con effetto alfa adrenergico centrale, che può essere anche utile nel trattamento della sindrome climaterica. Vale la pena di provarlo particolarmente se la paziente è ipertesa. Uno studio randomizzato e controllato ne ha confermato

l'efficacia nelle donne affette da cancro mammario in terapia con tamoxifene (6). Il dosaggio medio per via orale è di 100 mcg die e sembra efficace anche la via transdermica (7). Anche in questo caso è utile iniziare con le basse dosi e poi aumentare gradualmente monitorizzando efficacia e pressione arteriosa.

GABAPENTINA

La gabapentina, un farmaco utilizzato con varie indicazioni, dall'epilessia, al dolore cronico, agli attacchi di panico. Un ampio studio randomizzato non su pazienti con pregresso tumore della mammella ha mostrato l'efficacia della gabapentina nel controllo dei sintomi vasomotori. Il preparato è efficace al dosaggio di 900 mg/die in tre somministrazioni, con benefici superiori a quelli riportati nel braccio di controllo trattato con vitamina E, che è assimilabile per efficacia ad un placebo (8). A differenza di altri antiepilettici non è necessario controllarne i dosaggi ematici.

LUBRIFICANTI VAGINALI

Le pazienti con carcinoma mammario soffrono spesso di secchezza vaginale e disturbi sessuali correlati all'ipoestrogenismo menopausale accentuato dalle terapie antiestrogeniche (9). I lubrificanti o reidratanti vaginali, forniscono un modesto beneficio se confrontati con il placebo. Il trattamento più efficace prevede l'impiego di estrogeni per uso topico.

TERAPIE EFFICACI, MA PER LE QUALI VI SONO DUBBI SULLA SICUREZZA

ESTROGENI TOPICI

L'impiego per via vaginale di dosi molto basse di estrogeni non sembra modificare i tassi circolanti di estradiolo e di estrone che restano sempre nel range di normalità per la postmenopausa, ma non vi sono studi sufficienti per convalidarne la sicurezza nelle neoplasie ormono-sensibili (10).

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Numerosi piccoli studi non hanno messo in evidenza un peggioramento della prognosi fra le donne con tumore della mammella in terapia ormonale sostitutiva, ma lo studio HABITS, che prevedeva l'uso della HRT confrontata con placebo, è stato prematuramente sospeso a causa del riscontro di un maggior numero di recidive fra le donne trattate rispetto al gruppo di controllo. (RR= 3.5; 95% CI, 1.5-8.1) (11) Un altro studio randomizzato ha invece trovato un trend non significativo verso il rischio ridotto (RR = 0.82; 95% CI, 0.35-1.9) e si caratterizzava per un più limitato, intermittente invece che combinato continuo, uso del progestinico. Questo dato è in accordo con le recenti acquisizioni riguardanti il possibile effetto oncogeno di certi progestinici ed il ruolo sorprendentemente più neutrale dei soli estrogeni sulla mammella.

Il megestrolo acetato in un RCT ha ridotto le vampate dell'85% rispetto al 21% del placebo ($p < 0.001$) (12) ma restano le perplessità precedentemente esposte.

TIBOLONE

Il tibolone ha azioni di tipo estrogenico, progestinico ed androgenico ed appartiene alla categoria degli STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator). E' una molecola interessante in quanto teoricamente potrebbe essere utile proprio nelle pazienti con neoplasie ormonosensibili in base alle seguenti considerazioni. Nei tumori mammari umani, in particolare in postmenopausa, vi sono elevati livelli di estrone solfato (E1-S) che è un coniugato inattivo i cui livelli dipendono dal bilancio fra due enzimi: la solfotransferasi, che sintetizza l'E1-S, e la solfatasi, che al contrario idrolizza l'E1-S a estrone libero. Il tibolone riduce a dosi farmacologiche l'attività della solfatasi ed aumenta quella della solfo transferasi in questo modo diminuisce la quota libera è quindi disponibile per la sintesi di estradiolo ad opera della 17-beta-idrossisteroidodeidrogenasi(17beta-HSD).

Il tibolone un'incidenza di mastodinia inferiore al 5%, sovrapponibile a quella riscontrata nelle donne che ricevono un placebo, mentre fra le donne trattate con diversi schemi di HRT il tasso di mastodinia era intorno al 25%. Il tibolone non modifica la densità radiologica delle mammelle: tibolone (3.3%) estriolo (0%) e nei controlli (3.3%). Mentre l' HRT l'aumenta significativamente dal 26% al 66%. (13, 14) In uno studio randomizzato e controllato in doppio cieco, l'aumento della densità mammografica, è stato del 2-6% con il tibolone, rispetto allo 0% del gruppo placebo ed al 46-50% fra le donne trattate con HRT in schema combinato continuo. (15) Il Million Women study ha evidenziato invece un aumento del rischio di car-

cinoma mammario anche fra le donne in terapia con tibolone (RR: 1,45 IC 1,25-1,68), sebbene inferiore a quello della HRT. Tale studio è molto criticato per la metodologia e può riflettere una tendenza da parte dei medici a prescrivere il tibolone preferibilmente alle donne considerate a maggior rischio di carcinoma mammario, sulla base dei dati sperimentali e clinici favorevoli. (16)

Il Million Women Study ha rilevato una riduzione del rischio di carcinoma endometriale rispetto ai controlli nelle pazienti sottoposte a HRT combinata e continua (RR: 0.71; IC: 0.57-0.90) particolarmente nelle pazienti obese, un effetto sostanzialmente neutro della terapia sequenziale ciclica (RR: 1.05; IC: 0.91-1.21) ed un aumento del rischio per le donne in terapia con tibolone di 1.79 (IC: 1.43-2.25), mettendo in discussione quella che, fino ad oggi, era considerata un'evidenza. (17) Su 5000 donne trattate con tibolone, non vi è però stato un incremento di rischio di carcinoma endometriale statisticamente significativo (RR 1,65), mentre il rischio è aumentato fino a 1,83 solo nelle donne che lo hanno assunto dopo alcuni anni di HRT. Lo studio è criticato anche in considerazione della limitata durata del follow-up, e si ipotizza che in alcuni di questi casi il tibolone sia stato prescritto in donne che avevano sanguinamenti uterini anomali in corso di terapia con estro progestinici. (18) In sintesi il tibolone potrebbe essere una molecola teoricamente da privilegiare, ma gli studi clinici ancora non confermano questo e anche suo utilizzo che, come quello dell'HRT, rimane ancora molto controverso in campo oncologico.

TERAPIE PER LE QUALI NON VI SONO DIMOSTRAZIONI DI EFFICACIA

FITOESTROGENI

La supplementazione di fitoestrogeni in postmenopausa invece non ha univoci dati di efficacia sui sintomi climaterici. Certo alcuni studi randomizzati rilevano un effetto significativamente superiore al placebo, ma il problema è che il loro uso non è ritenuto, al momento, sicuro nelle donne con neoplasie ormonosensibili (19, 20). Essi potrebbero infatti avere un blando effetto estrogenico effetto di promozione alla crescita neoplastica dovuto all'azione agonista in un ambiente endocrino non estrogenizzato. Gli studi epidemiologici su popolazioni ne rilevano un effetto favorevole a livello oncologico, ma questo è plausibile quando essi agiscono come antagonisti in una donna estrogenizzata, come nel caso

dell'assunzione alimentare di soia fin dalla pubertà.

FARMACI DI EFFICACIA PARI AL PLACEBO

Le terapie di cui non vi sono evidenze di efficacia sono molte e molto usate, ma la gran parte di questi preparati non hanno mostrato alcuna efficacia quando confrontati con il placebo, che è in grado di dare una buona risposta nel 25-35% dei casi. Inoltre essi sono a totale carico economico della paziente. Molti farmaci storicamente considerati efficaci sono di origine vegetale o "fitoterapici" e di essi mancano convincenti prove di efficacia. La vitamina E è un esempio di farmaco di dimostrata non efficacia nelle pazienti sintomatiche. I pochissimi studi randomizzati e controllati con placebo indicano che anche l'omeopatia è efficace come il placebo nei confronti delle vampate.(21)

Sintesi delle terapie usate per la sindrome climaterica nelle neoplasie ormonosensibili:

Terapie non ormonali sicure e più efficaci del placebo	Terapie efficaci, ma per le quali vi sono dubbi sulla sicurezza	Terapie per le quali non vi sono dimostrazioni di efficacia
farmaci antidepressivi clonidina gabapentina lubrificanti vaginali	estrogeni topici terapie ormonali sostitutive tibolone	fitoestrogeni fitoterapici vitamina E omeopatia

CONCLUSIONI E SUGGERIMENTI PER LA PRATICA CLINICA

Le pazienti affette da neoplasie ormonosensibili vanno innanzitutto ascoltate e informate riguardo ai metodi comportamentali per ridurre l'entità delle vampate. Se è necessaria una terapia farmacologica la venlafaxina è il farmaco di prima scelta per le seguenti motivazioni. È stata adeguatamente studiata per questa indicazione, più dei farmaci alternativi, e ci sono studi randomizzati che ne confermano l'efficacia. Una parte rilevante di queste pazienti ha anche necessità di trattare la depressione, che spesso è presente ed è latente. I rischi sembrano trascurabili e la tollerabilità buona. L'efficacia si può già rilevare dopo una o due settimane. Inizialmente è meglio partire con 37.5 mg die. Successivamente generalmente la dose di 75 mg die è quella che raggiunge il miglior compromesso tra efficacia e tollerabilità. L'unico limite rilevante, condiviso con tutti gli altri farmaci, non ormonali, è che le valutazioni di efficacia e sicurezza sono fatte su studi a breve termine, dell'ordine delle settimane, mentre la sintomatologia climaterica presuppone un trattamento di diversi mesi o anche di alcuni anni. Gli altri antidepressivi di nuova generazione sono un'alternativa valida quando la venlafaxina non è efficace o non è tollerata. Se un antidepressivo non funziona in una data paziente vale la pena provarne un altro dato che la risposta è soggettiva.

Alle donne ipertese affette da cancro mammario in terapia con tamoxifene o a coloro che non tollerano o non accettano gli antidepressivi si può proporre la clonidina iniziando con la

dose di 75 mcg/die la sera (mezza cp) e poi passando anche alla dose analoga al mattino. La formulazione transdermica è un'alternativa che ha il vantaggio di una dismissione più costante e dell'applicazione settimanale iniziando con la dose di 2.5 mg (TTS1) e poi raddoppiando se necessario. La pressione sanguigna va monitorizzata e la paziente informata delle possibili ipotensioni ortostatiche con rischio di caduta e quindi di frattura, considerato che queste pazienti hanno una ridotta massa ossea.

La gabapentina può essere considerata come terza scelta in quanto è un farmaco di cui si ha minore esperienza. La dose efficace, in base a studi randomizzati controllati con il placebo, è di 300 mg per tre volte al dì e ci si deve arrivare gradualmente usando inizialmente le cps da 100mg.

Questi primi tre farmaci hanno il grosso limite di non avere la sindrome climaterica tra le indicazioni approvate, ma il problema è aggirabile in presenza di depressione, per gli inibitori del reuptake della serotonina/adrenalina, oppure di ipertensione, per la clonidina.

Non vi sono studi sufficienti ad escludere un seppur minimo effetto negativo delle terapie ormonali vaginali, dei progestinici o del tibolone. È plausibile che il rapporto benefici/rischi sia comunque favorevole se si selezionano adeguatamente le pazienti, si personalizza e monitorizza la terapia, ma permane il rischio medico legale accentuato dal tasso di recidive "spontanee" neoplastiche e dal fatto che non si potrà dimostrare che il trattamento ormonale non ne è stato responsabile.

Non abbiamo studi che confermano la sicurezza dei fitoestrogeni o fitoterapici in generale nelle neoplasie estrogeno sensibili. Considerato che la loro efficacia è in molti studi troppo simile all'effetto placebo, il teorico minimo effetto agonistico non è accettabile. Le pazienti vanno avvertite in quanto i fitofarmaci sono spesso usati, anche all'insaputa del medico, in base al passaparola o alla pubblicità ingannevole. Vengono infatti comunemente considerati innocui in quanto "naturali" a differenza delle terapie ormonali i rischi sono sovrastimati.

La serietà scientifica del professionista e la correttezza deontologica nei confronti delle pazienti impone la necessità di avvertirle che non vi sono studi adeguati che confermano la sicurezza delle terapie cosiddette "alternative". I costi sono rilevanti e l'efficacia non è stata finora mai dimostrata. L'unica giustificazione alla prescrizione potrebbe essere l'uso strategico dell'effetto placebo, ma va ricordato che il migliore placebo è il medico stesso, se sa ascoltare, capire empaticamente e rassicurare la paziente che soffre di disturbi climaterici.

Bibliografia

1. Bordeleau L et al. Therapeutic Options for the Management of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors: An Evidence-Based Review *Clin Ther.* 2007; 9:230-241
2. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2000; 356: 2059-2063
3. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III Evaluation of Fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1578-1583
4. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 4; 289 (21): 2827-34
5. Waldinger MD, Berendsen HH, Schweitzer DH. Treatment of hot flashes with mirtazapine: four case reports. *Maturitas* 2000; 31; 36 (3): 165-8
6. Pandya K.J. et al. Experiencing Tamoxifen-Induced Hot Flashes: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study *Ann Intern Med.* 2000;132:788-793
7. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol.* 1994;12:155-589
8. Guttuso T, Kurlan R, Mc Dermott MP, Kiebertz KJ. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 337-345
9. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F, Ponzone R, Roagna R, Maggiorotto F, Sismondi P. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. *Maturitas* 2003; 45: 29-38
10. Consensus Statement on treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83, 6: 1993-2000
11. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-5
12. Loprinzi CL, MichalakJC, QuellaSK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med.* 1994;331:347-352
13. Valdivia I.B., Ortega D.T. Modificaciones de los patrones mamograficos con diversos esquemas de hormonoterapia de reemplazo en mujeres postmenopausicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62(5): 336-342
14. Erel C.T., Elter K., Akman C., et al. Mammographic changes in women on tibolone. *Fertil Steril* 1998; 69: 870-875

15. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 717-22
16. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427
17. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51
18. de Vries C.S., Bromley S.E., Thomas H., Farmer R.D.T. Tibolone and Endometrial Cancer. A Cohort and Nested Case-Control Study in The UK. *Drug Safety* 2005;28 (3):241-9
19. NAMS Position Statement. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11 (1): 11-13
20. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18 (5): 1068-74
21. Jacobs J, Herman P, Heron K, et al. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: A preliminary randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2005; 11:21-27