



La cura della menopausa nella paziente con precedenti oncologici

# Fitoestrogeni: evidenze di efficacia o anche rischi potenziali?

I risultati degli studi clinici riportano dati disomogenei, non corrispondenti alle evidenze epidemiologiche. L'assunzione dei fitoestrogeni è pertanto sconsigliata in pazienti ipotiroidei e in pazienti con cancro della mammella e in terapia con tamoxifene

**Francesca Fiorillo**  
Vice Presidente Sigite

I fitoestrogeni sono sostanze vegetali che legano i recettori estrogenici  $\alpha$  e  $\beta$ , si comportano come modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM) ed esercitano una debole azione estrogenica agonista e/o antagonista, inibiscono inoltre gli enzimi coinvolti nel metabolismo e nella biosintesi degli estrogeni endogeni e possiedono un'azione antiproliferativa ed antiossidante.

Si dividono in flavonoidi e non flavonoidi. Tra i flavonoidi, gli isoflavoni - rappresentati principalmente dalla genisteina e da daidzeina - sono presenti principalmente nei legumi come soia, fagioli, lenticchie e dalla biocanina A e formononetina presenti nel trifoglio rosso.

Vi sono evidenze epidemiologiche che una dieta ricca di soia riduca la sintomatologia neurovegetativa della menopausa (infatti solo il 20-25% delle donne asia-

tiche soffre di vampate), riduca l'incidenza del tumore della mammella e dell'endometrio (infatti in Asia il tumore della mammella è 10 volte inferiore rispetto all'America del Nord e il tumore dell'endometrio in Giappone interessa solo 2 donne su 100.000 mentre in Usa 25 donne su 100.000) ed infine riduca il rischio cardiovascolare e osteoporotico. **I risultati degli studi clinici** riportano però dati disomogenei, non corrispondenti alle evidenze epidemiologiche, sia perché i fitoestrogeni assunti come integratori alimentari non possiedono un'azione equipollente alla dieta a base di soia sia perché i diversi tipi di fitoestrogeni, titolati anche in maniera diversa, possiedono attività biologiche differenti. Attualmente le raccomandazioni della North American Menopause Society (NAMS (2011), avalorate da numerose metanalisi e trial clinici controllati e randomizzati, concordano nel riportare che solo gli isoflavoni sono efficaci nel ri-



ridurre i sintomi vasomotori, pertanto possono essere consigliati alle donne con tale sintomatologia alla dose di 50 mg/die per 12 settimane. Se dopo tale periodo la paziente non risponde al trattamento si deve cambiare terapia. Una supplementazione contenente equolo può essere ipotizzata nelle non risponder. Un moderato consumo alimentare di soia protegge la popola-

zione dal cancro della mammella e il timing di esposizione è di vitale importanza nel determinismo della riduzione del rischio, ad esempio un consumo di soia nell'adolescenza riduce maggiormente il rischio di cancro della mammella. **L'utilizzo di isoflavoni** in modelli cellulari di cancro al seno e studi in vivo su animali determina, al contrario delle aspettative, proliferazione delle cellule della mammella. Sembra però poco probabile che il loro utilizzo promuova il cancro al seno nelle donne sane, ma, essendo pochi e poco significativi gli studi in pazienti con cancro della mammella, al momento si sconsiglia l'uso di isoflavoni in tali pazienti. **Il consumo alimentare di soia** è associato con un basso rischio di carcinoma endometriale (Xy WH 2004), ma studi clinici (Unfer 2004) condotti con supplementazione di isoflavoni della soia in postmenopausa per oltre 5 anni hanno dimostrato un aumento del rischio di iperplasia endometriale pari al 3.8%. La sostituzione nella dieta delle proteine animali con le proteine di soia riduce il rischio cardiovascolare, ma sono necessari altri studi per individuare i benefici dei fitoestrogeni sul rischio vascolare. Il consumo di soia alimentare riduce il rischio di fratture (Xianglan Zhang, MD 2005). Le metanalisi e gli studi clinici controllati e randomizzati non confermano l'efficacia degli isoflavoni sull'osso pertanto si consiglia di condurre nuovi studi, della durata di almeno 24 mesi, con isoflavoni identificando i produttori di

equolo. La sicurezza degli isoflavoni a tutt'oggi non è stata ancora dimostrata sia perché i fitoestrogeni sono integratori alimentari non soggetti a controlli di qualità, efficacia e tollerabilità sia perché molti prodotti non sono standardizzati con significative differenze tra prodotto e prodotto non sempre infine la coltivazione della pianta e la produzione dei preparati commerciali avviene secondo le "good manufacturing practices". I fitoestrogeni interagiscono con farmaci ad attività estrogenica e quindi dovrebbero essere assunti con cautela da pazienti in terapia con estrogeni, possono infatti modulare selettivamente l'espressione dei recettori per gli estrogeni e per questo devono essere utilizzati con cautela da donne che assumono SERMS (raloxifene, tamoxifene). Inoltre possono inibire la 5-alfa reductasi di tipo II potendo, da un lato, ridurre l'attivazione ormonale fisiologica, dall'altro causare un effetto additivo con altri inibitori della 5-alfa reductasi (dutasteride e finasteride). Gli isoflavoni possono ridurre l'assorbimento orale degli ormoni tiroidei e possano influenzare la produzione ormonale, possono ridurre l'assorbimento di zinco, ferro e calcio, pertanto dovrebbero essere assunti a distanza di almeno due ore dal pasto. In conclusione, i dati clinici attuali sull'uso dei fitoestrogeni in menopausa non danno una chiara dimostrazione di efficacia e sicurezza, se ne sconsiglia pertanto l'uso prolungato, superiore ai 5 anni, l'uso in pazienti ipotiroidei e in pazienti con cancro della mammella e in terapia con tamoxifene. **Y**

# Come trattare la sintomatologia climaterica nelle pazienti ormonosensibili

Rispetto alle donne senza precedenti oncologici, queste pazienti hanno una probabilità 5.3 volte maggiore di soffrire di sintomi climaterici e ricorrono 7.4 volte di più a terapie "alternative" di non dimostrata efficacia, relativamente costose e a volte potenzialmente rischiose

**Lino Del Pup**  
Ambulatorio Endocrino-oncologico  
Ginecologico  
SOC Ginecologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori, CRO, Aviano

La esigenza di rispondere alle problematiche menopausali delle pazienti oncologiche è sempre più forte. Grazie alla diagnosi precoce e alla migliorata efficienza dei trattamenti, il numero di donne che sopravvivono al cancro è in aumento ed esse sono sempre meno imbarazzate a chiedere aiuto

per disturbi menopausali prima ritenuti trascurabili rispetto alla neoplasia. A questo si aggiunge la maggiore consapevolezza delle problematiche climateriche e della possibilità di trattarle. L'impatto sulla qualità di vita delle pazienti oncologiche è rilevante per diversi fattori variamente combinati: età, spesso giovane, inizio brusco dei sintomi, effetti accentuati dalle terapie antiestrogeniche e impatto psicologico concomitante alla consapevolezza della prognosi, della mutata immagine corporea, dei tratta-

menti oncologici e della menopausa. Queste pazienti, rispetto alle donne senza precedenti oncologici, hanno una probabilità 5.3 volte maggiore di soffrire di sintomi climaterici e ricorrono, 7.4 volte di più, a terapie "alternative" di non dimostrata efficacia, relativamente costose e a volte potenzialmente rischiose.

**I farmaci di prima scelta.** Nelle donne affette da neoplasie ormonosensibili la venlafaxina è un farmaco di prima scelta, in quanto è stato maggiormente valutato con studi randomizzati che ne confermano l'efficacia e una parte rilevante delle pazienti neoplastiche ha anche necessità di trattare la depressione, che spesso è presente ed è latente. I rischi sembrano trascurabi-

li 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 la dose di 75 mg die è quella che in generale 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 e su donne con cancro mammario. Gli altri antidepressivi, come la paroxetina, sono un'alternativa valida quando la venlafaxina non è efficace o non è tollerata. La risposta è soggettiva. Bisogna però ricordare che vi sono interazioni tra paroxetina e tamoxifene. 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. La gabapentina può essere considerata come terza scelta in quanto è più efficace, ma se ne ha minore esperienza ed è più difficile giustificarne l'uso. La dose migliore è di 300 mg per tre volte al di 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

► Segue a pagina 22

