

spetto a quella plasmatica o riscontrata nel tessuto non neoplastico a dimostrazione di una biosintesi e accumulo intratumorale per la presenza di sistemi enzimatici necessari per la biosintesi locale dell'estrogeno attivo.

Sull'endometrio tutti i progestinici possiedono un'azione antiestrogenica simile: down-regulation dei ER (maggiore turnover e minore sintesi), inibizione della proliferazione cellulare con promozione della differenziazione delle cellule ghiandolari e stromali, stimolazione della sulfotransferasi e sulla 17 beta HSD, inibizione dell'aromatasi e promozione di decidualizzazione, attività secreto-

ria e vascolarizzazione endometriale.

La loro azione sulla mammella è invece un argomento molto controverso. Le differenti proprietà farmacologiche delle molteplici molecole progestiniche possono dipendere dalla diversa affinità recettoriale, dalla struttura, dalla dose e via di somministrazione e dai tessuti target. Studi in vivo ed in vitro hanno infatti dimostrato un differente controllo sulla proliferazione e sull'apoptosi cellulare mammaria a seconda del progestinico utilizzato (effetto neutro del progesterone naturale). Alla luce di questi dati possiamo riassumere che una adeguata dose di progestinico

(P) deve essere associata agli estrogeni nelle donne con utero intatto; il P è più importante dell'E nell'aumentare il rischio del carcinoma mammario e deve essere "safe" o "tailored". Infatti i P non sono tutti uguali per potenziali effetti metabolici avversi o rischio di carcinoma se associati all'estrogeno per lungo tempo. L'E da solo stimola l'endometrio in modo dose-dipendente.

La Tos combinata continua si associa a minor incidenza di iperplasia e cancro rispetto alla popolazione normale e i regimi sequenziali non offrono una protezione ottimale. Le dosi basse o ultrabasse determinano minor stimolazione e sanguinamento.

Il rischio di carcinoma dell'endometrio persiste per anni dalla sospensione.

L'associazione Tos e carcinoma della mammella rimane controversa, pertanto occorre rassicurare le donne sulla bassa incidenza; infatti il rischio non aumenta nei primi 5-7 anni di Tos nelle donne "ormono-naive" e non aumenta nei primi 7-15 anni di sola terapia estrogenica; il rischio si riduce dopo 3 anni dalla sospensione.

L'incremento del rischio rispetto al solo E è presente nella terapia combinata che utilizza i

progestinici e non il progesterone naturale.

Nel post-Women's Health Initiative (WHI) la contemporanea riduzione dell'utilizzo della Tos e dell'incidenza del carcinoma è presentata come prova dell'effetto carcinogenico dell'estrogeno e recenti dati hanno evidenziato un incremento dell'incidenza del tumore nonostante la stabilizzazione del numero di donne in Tos: a dimostrazione della Tos come "promoter" e non come "iniziatore".

Sul prossimo numero gli altri approfondimenti sui temi sviluppati nella sessione

Limiti e controversie sull'uso delle terapie non ormonali

Nelle donne in menopausa, sintomatiche, la presenza di controindicazioni all'impiego degli estrogeni, o la decisione di non assumerli, si traduce spesso nella richiesta al medico di alternative farmacologiche non ormonali o prodotti "naturali", finalizzati principalmente al controllo dei disturbi vasomotori

Maria C. Pandolfo*,
Francesco Cancellieri**

*Dirigente medico Ospedale
Buccheri La Ferla FBF Palermo

**Professore presso il Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Università degli studi di Messina

Nelle donne sottoposte a terapia antiestrogenica, generalmente per neoplasie ormono-dipendenti, è frequente una esacerbazione dei sintomi vasomotori e, di conseguenza, la richiesta di terapie non estrogeniche in grado di migliorare la qualità della vita. A tal fine il medico ha a disposizione dei farmaci aventi altre indicazioni ma che si rivelano in qualche misura efficaci anche sul controllo dei sintomi vasomotori e sostanze di derivazione vegetale, dotate, almeno in teoria, di effetti terapeutici su questi disturbi.

I farmaci "non ormonali". Si tratta di composti eterogenei, dotati di meccanismi d'azione che interferiscono con i sistemi principalmente neurotrasmettitoriali coinvolti nella regolazione vasomotoria e sono in commercio per lo più con indicazioni diverse dal trattamento dei sintomi vasomotori. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) e della noradrenalina (SNRIs) oggi sono i farmaci più comunemente utilizzati nella pratica clinica per la riduzione della sintomatologia menopausale in alternativa alla terapia ormonale sostitutiva.

Esiste una quantità significativa di prove sull'efficacia di tali farmaci nel trattamento dei sintomi vasomotori. L'efficacia è risultata inferiore a quella degli estrogeni ma, specie con farma-

ci quali la Venlafaxina e la Desvenlafaxina succinato (SNRIs), si può ottenere una riduzione significativa (60-70%) del numero e/o della gravità delle vampate di calore ed un effetto antidepressivo, con modesti effetti collaterali.

Uno studio controllato sullo Escitalopram (SSRIs) (pubblicato su Jama 2011) sembra indicare una efficacia di tale molecola nel controllo della sintomatologia vasomotoria (nel 60% dei casi) nelle pazienti trattate rispetto alle non trattate.

Il principale svantaggio di queste preparazioni, in particolare dei farmaci SNRIs, è l'incidenza di nausea, che può essere ridotta iniziando la terapia con bassi dosaggi e assumendo i farmaci ai pasti.

La clonidina, un farmaco alfa-2 agonista ad azione centrale, è stata una delle preparazioni alternative più popolari per il trattamento dei sintomi vasomotori, ma è anche una delle preparazioni per le quali esistono scarse prove di efficacia. La gabapentina, un farmaco antiepilettico, si è dimostrato parzialmente efficace nella riduzione delle vampate di calore rispetto al placebo: in uno studio con un dosaggio di 900 mg / die, è stata dimostrata una riduzione del 45% della frequenza delle vampate di calore ed una riduzione del 54% della gravità dei sintomi menopausali, ma gli effetti negativi possibili (sonnolenza, vertigini, affaticamento) possono limitare l'uso di questo prodotto. **I farmaci a base di erbe**. Una grande varietà di sostanze estratte dalle piante sono usate dalle donne per ridurre l'intensità dei sintomi vasomotori, con vantaggi clinici limitati e contrastanti,

ma sono state intraprese poche ricerche ben condotte sull'utilizzo di terapie farmacologiche non ormonali.

Una delle principali preoccupazioni è che i farmaci a base di erbe abbiano azioni farmacologiche e quindi possano provocare effetti indesiderati, oltre ad avere interazioni potenzialmente pericolose con altri farmaci (sia a base di erbe sia convenzionali), inoltre, poiché molti prodotti a base di erbe medicinali sono senza licenza, non sempre sono rispettate le norme di qualità e di buona pratica di produzione.

Nelle donne con **tumori estrogeno/progesterone-dipendenti**, come il cancro al seno, i medici di famiglia potrebbero utilizzare un SSRIs o un SNRIs, ma è importante ricordare che la paroxetina può ridurre l'efficacia del tamoxifene inibendo la sua bioattivazione attraverso il citocromo P450 2D6 (CYP2D6), con conseguente aumento del rischio di morte nelle donne affette da patologia tumorale al seno.

Stile di vita e dieta. Le modificazioni dello stile di vita sembrano essere efficaci nel modificare i sintomi menopausali ed esistono prove sul fatto che donne che svolgono una regolare attività fisica hanno una minore intensità sintomatologica menopausale. La riduzione di un uso eccessivo di alcol e caffeina può ridurre la gravità e la frequenza dei sintomi vasomotori; inoltre le modificazioni della dieta possono non solo influenzare lo stato di benessere presente, ma anche determinare lo sviluppo futuro di malattie quali il cancro, le patologie cardiovascolari e il diabete.

Le terapie estrogeniche vaginali possono avere significativi effetti sistemici?

Le ripercussioni della carenza estrogenica sul tratto urogenitale nelle situazioni di menopausa oncologica possono determinare implicazioni significative in termini di qualità di vita in donne spesso giovani e sessualmente attive

Angelamaria Becorpi*, **Sara Nannini**, **Giovanni Sisti**

*Direttivo SIGiTE

Menopausa Oncologica - Azienda Ospedaliero-Universitaria, Careggi Firenze

Limpiego di terapia estrogenica locale in soggetti con neoplasie estrogenosensibili non è ad oggi supportato da dati di sicurezza derivanti da adeguati trial clinici randomizzati e controllati.

Numerosi dati in letteratura (Dugal et al, 2000; Naessen et al, 2002; Notelovitz et al, 2002; Simunic et al, 2003) evidenziano con trattamenti locali assenza di variazioni significative dei livelli plasmatici di estradiolo, FSH, LH e di ripercussioni sistemiche in pazienti in menopausa non associata a patologia neoplastica, con trattamenti con estradiolo (da 10 a 25 mcg) ed estriolo (0.5 mg). I dati preliminari suggeriscono che queste dosi molto basse di steroidi vaginali possono ridurre significativamente la sintomatologia legata alla distrofia urogenitale determinando livelli plasmatici di estradiolo contenuti nel range menopausale. D'altra parte i dati della letteratura sono da considerarsi ad oggi insufficienti per potere escludere che un'eventuale, seppur minima variazione dei livelli circolanti di estrogeni possa esercitare un effetto negativo su pazienti con pregresso carcinoma mammario. Studi retrospettivi (O' Meara et al, 2001; Dew et al, 2003) riportano come in pazienti con pregresso carcinoma mammario la terapia estrogenica locale non sembri associata ad un aumento di recidive e ripresa di malattia. In un recente studio preliminare di Biglia et al, (2010) su donne con pregressa neoplasia mammaria, l'impiego di 17 beta estradiolo, alla dose di 12.5 mcg, e di estriolo, alla dose di 0.25 mg, somministrati due volte alla settimana mette in evidenza un effetto terapeutico a fronte di innalzamenti minimi dei livelli plasmatici a 12 settimane di trattamento.

Una questione che viene sollevata dal gruppo di Kendall (2006) è rappresentato dal possibile innalzamento transitorio a breve termine (prima settimana di terapia locale) dei livelli plasmatici di estradiolo rilevato in pazienti trattate con anastrozolo. In attesa di ulteriori dati, di fronte a pazienti selezionate, il coinvolgimento decisionale della donna per la scelta di estrogeni topici potrà esser preso in esame dopo il fallimento di altri presidi farmacologici non ormonali. Laddove la sintomatologia urogenitale rappresenti per la donna un problema significativo in termini di qualità di vita e le alternative terapeutiche non ormonali non siano risolutive, potrebbe essere opportuno quindi un adeguato counseling sui rischi e i benefici di un eventuale trattamento estrogenico locale.