



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



► **Segue da pagina 17**

**Counselling sulla diagnosi prenatale per donne cinesi**

co/culturali.

Nel counselling dedicato alle donne cinesi, gli operatori del consultorio della Asf si sono resi conto della necessità di superare molti difficoltà, sia culturali: concezione fatalistica riguardo alla gravidanza, scarsa scolarizzazione, difficoltà di comprensione linguistica sia socio-economiche: la condizione di sfruttamento lavorativo infatti contribuisce ad un isolamento che ostacola le informazioni provenienti dal mondo esterno.

Il confronto tra operatori ha portato ad identificare come primo passo per la soluzione delle problematiche emerse la realizzazione di materiale informativo sulla diagnosi prenatale tradotto in lingua cinese, che potesse essere di ausilio anche alla intermediazione culturale. Data la complessità dell'argomento trattato, disporre di una brochure informativa nella propria lingua consente di poter avere un momento di riflessione nell'ambito familiare successivo

all'accoglienza ostetrica e di poter poi operare una scelta più consapevole.

Il servizio di intermediazione culturale della nostra azienda ha così provveduto, concordando le modalità con il centro di diagnosi prenatale, alla traduzione in lingua cinese del materiale informativo e della modulistica di consenso informato relativa alle tecniche di diagnosi prenatale. La integrazione tra servizi territoriali e ospedalieri ha portato poi alla identificazione di uno spazio dedicato alle pazienti di lingua straniera per l'effettuazione della consulenza prenatale di gruppo, effettuata nell'ambito del servizio di diagnosi prenatale della azienda su indicazione da parte dell'operatore territoriale. In una ottica di ottimizzazione delle risorse e di razionalizzazione dei livelli assistenziali si è così provveduto a concentrare le diverse utenti di lingua cinese per operare una consulenza di gruppo alla presenza del mediatore culturale. A livello consultoriale, se la donna sceglie di fare la consulenza, viene inviato un fax richiesta al centro di diagnosi prenatale che a sua volta provvederà a

contattarla telefonicamente per fornire un appuntamento per una consulenza di gruppo dedicata.

Questo percorso ha portato ad un rapido miglioramento della qualità del servizio di accoglienza e si è tradotto in un aumento delle pazienti cinesi che scelgono di sottoporsi al test combinato. Un modello di questo tipo evidenzia come l'accoglienza in consultorio sia un momento fondamentale affinché la paziente possa acquisire quegli elementi utili ad orientare la propria scelta. Soprattutto dimostra come sia possibile rendere l'accoglienza qualitativamente migliore, grazie a semplici mezzi integrati alla mediazione che rimuovono quelle barriere linguistico-culturali che rendono spesso complicata quando addirittura impossibile la comunicazione.

Un altro aspetto fondamentale emerso da questa esperienza è l'integrazione dei percorsi tra territorio e struttura ospedaliera in uno spirito di piena collaborazione, con il duplice vantaggio di un percorso facilitato per l'utenza e di un uso ottimale delle risorse. **Y**

► **Segue da pagina 19**

**Come trattare la sintomatologia climaterica nelle pazienti**

presenza di depressione, per gli inibitori del reuptake delle serotonina/ adrenalina, oppure di ipertensione, per la clonidina.

**La terapia estrogenica vaginale** è utilizzabile nelle pazienti oncologiche con importanti sintomi come secchezza vaginale e dispareunia. In queste pazienti, nella nostra esperienza, il promestriene è efficace e sicuro in quanto non modifica il pool estrogenico sistemico, misurando i livelli di E1S con metodiche ultrasensibili come la spettrometria di massa.

Per quanto concerne la **terapia estro-progestinica** il rapporto benefici/rischi può essere favorevole in determinate pazienti selezionate molto sintomatiche, ma il principale limite all'uso è il rischio medico legale: molte pazienti sono destinate ad avere comunque recidive "spontanee" neoplastiche e non è agevole dimostrare che il trattamento ormonale non ne è stato responsabile o non le ha almeno anticipate. **La sicurezza dei fitoestrogeni** o fitoterapici in generale nelle neoplasie estrogeno sensibili è controversa. Essi vengono comunemente considerati innocui in quanto "naturali" ma, considerato che la loro efficacia è in molti studi troppo simile all'effetto placebo, il teorico minimo effetto estrogenico promotore sulle cellule neoplastiche residue non è accettabile.

Non vi sono studi adeguati che confermano l'efficacia e 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.

**Conclusioni.** Nelle pazienti oncologiche affette da neoplasie ormonosensibili, come il cancro mammario ed endometriale, vi sono terapie non ormonali che rendono tollerabile la sintomatologia climaterica. La terapia estrogenica vaginale sembra sicura, usando molecole con scarso assorbimento come il promestriene. La terapia ormonale sostitutiva può essere usata in casi selezionati, nell'ambito di studi clinici in centri che si dedicano in modo specifico alla menopausa nelle pazienti oncologiche. Questo ha il duplice scopo di tutelare maggiormente dal punto di vista legale e di permettere un follow-up e la raccolta di dati che aiutino a gestire sempre meglio le pazienti oncologiche sintomatiche. **Y**

**Per saperne di più**

Del Pup L, Maggino T. Non hormonal treatment of vasomotor symptoms in gynecological cancer patients. *European J Oncology*. 2010; 31(3):299-303

Del Pup L. Vaginal estrogen therapy with promestriene in oncology patients. *NAMS 2011*: 48



**Lestronette**  
levonorgestrel/etinilestradiolo  
**0,10 mg + 0,02 mg**

*Fidati  
di un gold standard*

Classe C - RR  
Prezzo € 9,50



AIC n. 039759016/M



**TEVA**

**THERAMEX**