

Angela Becorpi, Sonia Baldi,  
Costante Donati Sarti

Direttivo S.I.Gi.T.E.

Società Italiana di Ginecologia  
della Terza Età

### MIRF e danno gonadico

I trattamenti con agenti citotossici possono indurre un ampio spettro di alterazioni istologiche dell'ovaio e, conseguentemente, una serie crescente di modificazioni che esprimono vari livelli di danno tissutale: dalla semplice riduzione del numero dei follicoli alla loro assenza, fino ad aspetti di danno acuto e successivamente regressivi dello stroma, che possono esitare in una fibrosi, con conseguenze irreversibili sulla funzione riproduttiva e ormonale.

La suscettibilità dell'organo, l'entità e reversibilità del danno prodotto sono elementi estremamente variabili in base a diversi parametri quali l'età della paziente; infatti in quelle molto giovani la maggioranza delle strutture follicolari si trova allo stadio di follicolo primordiale, cioè in uno stato funzionale di quiescenza che ne riduce sensibilmente la suscettibilità alle terapie (Oktem et al, 2007) rappresentando una protezione sulla fertilità futura.

Nelle pazienti oncologiche, a causa dei trattamenti gonadotossici, si rileva spesso oligo/amenorrea transitoria o persistente e, a lungo termine, menopausa precoce in una percentuale piuttosto rilevante in relazione a fattori di tipo diverso. Il rischio di sterilità delle donne sottoposte a terapie chemioterapiche oscilla dal 20-100% ed è dipendente anche dal tipo di trattamento utilizzato (Gadducci et al, 2007). I farmaci che maggiormente inducono sterilità sono gli alchilanti (Anderson et al, 2006) in particolare la ciclofosfamide, isofosfamide, nitrosurea, clorambucile etc. Altri agenti chemioterapici quali il metrotrexato, fluoruracile, vincristina, bleomicina e dactinomicina sono associati ad un basso o nessun rischio. Esistono pochissimi dati sull'uomo per agenti di più recente impiego come il taxolo. Anche il trattamento radioterapico può determinare danni simili a livello gonadico, correlabili all'età della donna, alla dose impiegata e alla modalità/sede di applicazione (Müller, 2003).

### Preservare la fertilità

Se il soggetto ha una giovane età, e se la prognosi della malattia da cui è affetta è relativamente buona, l'oncologo dovrebbe valutare con la paziente l'opportunità della preservazione della sua fertilità attraverso tecniche di crioconservazione di ovociti o di tessuto ovarico (Chang et al, 2008). Negli ultimi anni, le procedure di prelievo e congelamento degli ovociti sono state offerte anche a pazienti con carcinoma mammario in cui però il protocollo di stimolazione ovarica prevede un'associazione tra gonadotropine e un anti-estrogeno inibitore delle aromatasi, il Le-

## MIRF: come migliorare la qualità di vita

# Terapie alternative nel trattamento della menopausa oncologica

La Menopausa Indotta Radiologica e Farmacologica (MIRF) è una sindrome la cui frequenza sta aumentando in rapporto al miglioramento dell'efficacia dei protocolli di terapia chemioantiblastica e radiante per varie tipologie tumorali, che consentono un'aspettativa di vita più lunga. Come ad esempio per il tumore della mammella, neoplasia più frequente nella donna, in cui la sopravvivenza a 5 anni è superiore all'88%. Obiettivo attuale della ricerca in questo settore è quello di assicurare, oltre ad un prolungamento della vita in condizione di assenza di malattia o di remissione, anche un significativo miglioramento della qualità della vita stessa

trozolo per cui i livelli periferici di estrogeni che si raggiungono con la stimolazione della ovulazione multipla sono dell'ordine di grandezza di quelli che si ritrovano in un ciclo ovarico normale (Oktay K. et al.2008). Il Letrozolo, inoltre, è un farmaco validato per la ormonoterapia del carcinoma mammario con recettori per gli estrogeni positivi al pari del tamoxifene (Mouridsen H et al, 2009). Comunque, è preferibile offrire la crioconservazione del tessuto ovarico alle pazienti con recettori per gli estrogeni positivi e la conservazione degli ovociti alle pazienti con recettori per gli estrogeni negativi.

La conservazione della funzione ovarica dipende dall'età, dal tipo di trattamento e dalla diagnosi. La soppressione ovarica farmacologica in corso di chemioterapia al fine di preservarne la funzionalità rimane a tutt'oggi da definire. Infatti un piccolo studio suggerisce un beneficio in tal senso in soggetti con linfoma di Hodking e non con l'impiego di analoghi del

GnRH, peraltro non confermato da altri. Alcuni studi osservazionali suggeriscono che l'uso di contraccettivi orali potrebbe aiutare nel preservare la funzione ovarica durante la chemioterapia. Sono in corso trials per valutare la prevenzione della Pof con ana-

loghi del GnRH in pazienti con tumore mammario e recettori ormonali negativi in corso di chemioterapia (Lee et al, 2006).

### MIRF e ipoestrogenismo

L'ipoestrogenismo conseguente alla MIRF e alla condizione di menopausa chirurgica può determinare significative ripercussioni a breve, medio e lungo termine, in particolare sul metabolismo fosforale con conseguente perdita di massa ossea. La sintomatologia a breve termine è rappresentata spesso dalla concomitanza, con intensità diversa, dei disturbi vasomotori, disturbi del sonno e del tono dell'umore, deficit cognitivi, diminuzione dell'interesse o del desiderio sessuale. Anche i quadri clinici a medio termine possono interferire pesantemente sulla qualità di vita in queste giovani pazienti. Le problematiche a carico dell'apparato uro-genitale con secchezza vaginale, dispareunia, le infezioni ricorrenti del tratto uro-genitale e i disturbi della minzione possono essere determinanti non solo sul vissuto della donna in questo momento della sua esistenza ma anche sul rapporto di coppia. Infine, gli effetti a lungo ter-

mine della carenza estrogenica rappresentati dall'aumento del rischio cardiovascolare, dall'osteoporosi e dalle patologie degenerative del sistema nervoso centrale rappresentano, in pazienti spesso molto giovani, come ad esempio nel caso di neoplasie linfomioproliferative, un elemento da tener ben presente nell'inquadramento e nel follow-up di queste donne.

### MIRF e scelta terapeutica

La terapia sostitutiva rappresenterebbe il trattamento più adeguato per la risoluzione della sintomatologia climaterica e la prevenzione delle sequele a lungo termine legate ad una menopausa precoce, ma indubbiamente la scelta del trattamento dovrà tener conto della patologia oncologica di base, scegliendo la terapia sostitutiva per le pazienti con tumori non ormonosensibili e utilizzando trattamenti alternativi sicuri ed efficaci nei soggetti con tumori ormonosensibili per i quali la HRT comporta un rischio teorico di stimolare una recidiva della malattia (Singh et al, 2009).

Alle donne a cui non può essere prescritta la HRT, possono essere proposti trattamenti non ormonali, spesso significativamente più efficaci rispetto al placebo che, da solo, è già in grado di dare una buona risposta nel 25-35% dei casi.

### Antidepressivi

Le pazienti affette da MIRF frequentemente possono presentare un basso livello del tono dell'umore per le modificazioni indotte dalla carenza estrogenica da un lato, e dall'altro correlabili alle ripercussioni della consapevolezza della malattia e dello stato menopausale stesso. Molto efficaci si sono dimostrati in questo ambito i farmaci antidepressivi, sia per gli effetti sul tono dell'umore sia per gli effetti sulla frequenza delle vampate; tra questi i più studiati sono la venlafaxina (SNaRi) e la paroxetina (SSRi) (Bordeleau et al, 2007), anche la mirtazapina appartenente alla classe dei NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant) ha dimostrato una riduzione di circa il 55% della frequenza e dell'intensità delle vampate. Il principale effetto collaterale di questo farmaco è costituito dalla sonnolenza (Biglia et al, 2007).

Una review della letteratura del 2009 suggerisce di utilizzare la venlafaxina e la paroxetina come farmaci di prima linea; la desvenlafaxina, sertralina, fluoxetina e citalopram come farmaci di seconda linea se la terapia con gli altri farmaci è fallita o se non sono tollerati dalle pazienti; la mirtazapina dovrebbe essere utilizzata solo in ultima linea per gli effetti collaterali (Carroll et al, 2009).

È comunque utile ricordare come nei soggetti in trattamento con tamoxifene per pregresso carcinoma mammario non è indicato impiegare farmaci come la paroxetina che compete con



CYP2D6 e a tal proposito è stato riportato recentemente un aumento di mortalità per tumore mammario causato da una ridotta efficacia della terapia con tamoxifene; infatti il CYP2D6 è coinvolto nell'attivazione metabolica di questo SERMs (Kelly CM et al, 2010).

Purtroppo ad oggi mancano ancora dati sull'efficacia e sui rischi a lungo termine per questo tipo di utilizzo. (vedi tabelle 1 e 2)

Altri farmaci utilizzati per il controllo dei sintomi vasomotori sono la clonidina, antiipertensivo, con effetto alfa adrenergico centrale e la gabapentina, un antiepilettico utilizzato anche per il dolore cronico e gli attacchi di panico (Pinkerton et al, 2009; Hickey M. et al, 2009).

Un altro disturbo climaterico importante, soprattutto nelle pazienti giovani affette da MIRE, sono la secchezza vaginale e i disturbi sessuali correlati all'iposterogenismo menopausale accentuato dalle terapie antiestrogeniche, per cui i lubrificanti o reidratanti vaginali forniscono un modesto beneficio se confrontati con il placebo (Burwell et al, 2006; Leining et al, 2006). Il trattamento più efficace prevederebbe l'impiego di estrogeni per uso topico ma, nonostante l'utilizzo per via vaginale di dosi molto basse di estrogeni non sembra modificare in modo significativo i tassi circolanti di estradiolo e di estrone, che restano sempre nel range di normalità per la postmenopausa, non vi sono studi sufficienti per convalidarne la sicurezza nelle neoplasie ormono-sensibili (NAMS Position Statement, 2007; SOGC, 2009).

**Medicine complementari**

Altri trattamenti alternativi sempre più studiati per il controllo della sintomatologia climaterica sono: la fitoterapia, l'agopuntura e lo yoga.

**La Fitoterapia**

Branca della Medicina che utilizza piante medicinali e derivati a scopo preventivo e curativo, la fitoterapia ha avuto negli ultimi anni notevoli sviluppi nell'ambito delle acquisizioni terapeutiche nei vari settori. Di recente, è stata inserita in diverse realtà territoriali, quali la Regione Toscana, nei livelli essenziali di assistenza, nel settore delle Medicine Complementari. I fitoestrogeni sono stati promossi come l'"alternativa naturale" alla HRT e sono stati disponibili senza restrizioni per diversi anni come integratori alimentari. Vari effetti benefici sulla salute, compresa la protezione contro il carcinoma della mammella (Shu et al, 2009), sono stati attribuiti al consumo fin dalla pubertà di cibi a base di soia, in particolare alla componente degli isoflavoni (genisteina, daidzeina, gliciteina) (Lee et al, 2009). Riguardo all'efficacia sulla sintomatologia clinica da carenza estrogenica una recentissima metanalisi (Ricci et al, 2009) condotta su 1805 donne mette in evidenza come non vi sia complessivamente una differenza significativa sulla Scala di Green mentre il numero delle vampate (-0.8, P=0.03) e la severità (-0.93, P<0.001), nonché dell'Indice di Kuppermann (-0.96, P<0.0001) mostrano tutti un miglioramento della sintomatologia a seguito del trattamento con fitoestrogeni. I risultati derivati dalla metanalisi quindi mostrano benefici, seppur non marcati, sulla sintomatologia vasomotoria, la quale rappresenta un criterio di scelta per il trattamento con fitoestrogeni. In particolare dalla revisione della letteratura la genisteina alla dose di 54 mg/die comporterebbe una riduzione significativa dell'intensità e severità delle vampate di calore ad un anno di trattamento. Attualmente non vi sono indicazioni

**TABELLA 1 Impiego dei farmaci antidepressivi (SSRIs e SNaRIs) più frequentemente usati nel trattamento della sintomatologia vasomotoria confrontati con placebo**

Trials clinici	Dose	N° soggetti	Durata	Diff. (95% CI)
<b>SSRIs:</b>				
<b>Paroxetina:</b>				
Stearns et al. 2003	12.5 o 25mg/die	165	6 settimane	-1,52 (-2,36 a -0,69)
Stearns et al. 2005	10 o 20 mg/die	151	4 settimane	-2,43 (4,43 a 0,42)
<i>Totale</i>				-1,66 (-2,43 a 0,89)
<b>Fluoxetina:</b>				
Loprinzi et al., 2002	20 mg/die	81	3 settimane	-0,90 (-3,78 a 1,98)
Suvanto-Lukkonen et al, 2005	20 mg/die	100	3 mesi	-1,60(-3,63 a 0,43)
<i>Totale</i>				-1,37 (-3,03 a 0,29)
<b>Citalopram</b>				
Suvanto-Lukkonen et al, 2005	20 mg/die	100	3 mesi	-0,20(-1,45°1,05)
<b>SNaRIs:</b>				
<b>Venlafaxina</b>				
Loprinzi et al., 2000	37,5 o 75mg/die	167	4 settimane	-1,09(-3,78 a 1,98)
Evans et al, 2005	75 mg/die	80	12 settimane	1,10(-1,94 a 4,14)
<i>Totale</i>				-0,49(-2,40 a 1,41)

**TABELLA 2 SSRIs e Tamoxifene nel progresso Ca mammario (Brauch et al, 2009)**

Il **Tamoxifene** è un SERM (Selective estrogen receptor modulator) che viene convertito dall'isoenzima 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6) nei suoi metaboliti endoxifene e 4OH Tamoxifene.

La **paroxetina** e, in misura molto minore la fluoxetina e la sertralina, inibiscono l'attività dell'isoenzima CYP2D6 a differenza degli SNaRIs (venlafaxina) e degli NaSSA (Mirtazapina).

all'utilizzo di dosi maggiori, sia perchè quelle impiegate superano le quantità assunte con diete ricche di fitoestrogeni, come

quella asiatica, sia perchè dai vari studi non risulta un effetto dose dipendente sulla sintomatologia e sull'assetto metabolico. Per quanto riguarda gli effetti dei fitoestrogeni sull'osso studi epidemiologici nelle popolazioni orientali suggeriscono che l'uso alimentare per tutta la vita di alte dosi di soia possa essere associato ad un rischio di frattura più basso rispetto alle popolazioni occidentali. Nessun trial clinico è stato condotto al fine di valutare la riduzione o meno di fratture in donne in menopausa che assumevano fitoestrogeni. Studi epidemiologici e trials clinici condotti su donne in menopausa dimostrano invece che un'alimentazione con alto tenore in isoflavoni o una specifica supplementazione dietetica riducono in maniera significativa la perdita ossea. (Alekel et al, 2010; Wong et al,

2009). Dalla metanalisi di Ricci et al (2009) si osserva un effetto sul metabolismo osseo maggiore per la genisteina in accordo con il risultato di studi epidemiologici su popolazioni orientali dove l'uso alimentare di soia si associa ad un ridotto rischio di frattura. Comunque gli studi di intervento mediante la somministrazione di fitoestrogeni sul turn-over osseo e la densità ossea sono scarsi, aneddotici e contraddittori tanto che la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi non rappresentano al momento un'indicazione all'assunzione di queste sostanze. La contraddittorietà talvolta riscontrata in letteratura è relativa al dosaggio impiegato, corrispondente mediamente alla metà della dose raccomandata dal Ministero della Salute al solo scopo di integrazione alimentare (80 mg/die di isofla-

**Per saperne di più**

- Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:844-52
- Alekel DL, The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jan;91(1):218-30
- Alfhaily F. Acupuncture in managing menopausal symptoms: hope or mirage? *Climacteric.* 2007
- Anderson R.A et al. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006
- Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ, Lucas EA, Juma S, Payton ME, Wild RA. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1048-54
- BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009 Aug 20;361(8):766-76
- Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P, Ponzoni R, Marengo D, Peano E, Sismondi P. Mirtazapine for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J.* 2007 Sep-Oct;13(5):490-5.
- Booth-LaForce C, et al. A pilot study of a Hatha yoga treatment for menopausal symptoms. *Maturitas* 2007 Jul 20;57(3):286-95
- 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
- Borud E, White A. A review of acupuncture for menopausal problems. *Maturitas* 2010 Jan 7
- Brauch H, Murdter TE et al. Pharmacogenomics of tamoxifen therapy. *Clin Chem* 2009 Oct;55(10):1770-82
- Burwell SR. J. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *Clin Oncol* 2006 Jun 20;24(18):2815-21; 13
- Carroll DG, Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy.* 2009 Nov;29(11):1357-74
- Chang et al. Fertility preservation for women with malignancies: current developments of cryopreservation. *J Gynecol Oncol.* 2008 Jun;19(2):99-107
- Cho SH Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009 Sep-Oct;16(5):1065-73
- Dodin S, Cunnane SC, Mässe B, Lemay A, Jacques H, Asselin G, Tremblay-Mercier J, Marc I, Larmache B, Légaré F, Forest JC. Flaxseed on cardiovascular disease markers in healthy menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2008; 24:23-30. Epub 2007 Nov 5
- Evans ML, Pritts E, et al. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105:161-166
- Executive summary and consensus statement. Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. Part 6: *Oncology (Williston Park).* 1999 Jun;13(6):859-61, 865-6, 871-2 passim
- Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:625-63
- Hickey M et al. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update.* 2009 May-Jun;15(3):323-39
- Kelly CM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study *BMJ* 2010 Feb 8;340:355
- Kim KH et al. Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women—a multicenter randomized clinical trial. *Menopause.* 2009 Nov 10
- Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, van der Schouw YT. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Jul 7;292:65-74
- Lee MS, et al. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause.* 2009 May-Jun;16(3):602-8
- Lee SA, et al. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jun;89(6):1920-6
- Lee SJ, Leslie RS, Ann H Partridge, Pasquale P., Wallace WH, Kkaren H, et al American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients *J of Clin Oncol* 20 June 2006
- Leining MG et al. Menopausal-type symptoms in young breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2006 Dec;17(12):1777-82
- Loprinzi CL, Kugler JW et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*

von) e non terapeutico (Poulsen et al, 2008). D'altra parte le preparazioni di fitoestrogeni sono considerate integratori alimentari, pertanto non sono sottoposte all'obbligo di dichiarare il preciso dosaggio e contenuto di sostanze attive. Gli studi che hanno preso in considerazione i singoli composti sono pochi, quali quelli di Marini et al. (2007) e Morabito et al. (2002) che hanno valutato nelle donne osteopeniche l'effetto della sola genisteina mettendo in evidenza un effetto positivo sulla densità ossea a livello vertebrale e lombare. Similmente l'effetto globale rilevato sui lipidi e sulla glicemia sembra maggiore per i lignani da una parte e la genisteina dall'altra.

### La sicurezza in campo oncologico

Non ci sono ancora evidenze sufficienti sulla sicurezza di queste molecole in campo oncologico: in vitro per esempio sono riportati effetti contrastanti sulla crescita cellulare in relazione alla dose impiegata. Tutto questo ci consiglia quindi prudenza nel loro impiego nei soggetti a rischio oncologico elevato o con neoplasie ormono-sensibili che talvolta rappresentano proprio quei casi che inducono il medico alla loro prescrizione come alternativa alla HRT.

D'altra parte la supplementazione di fitoestrogeni in postmenopausa è ritenuta, al momento, una controindicazione assoluta nelle donne con neoplasie ormono-sensibili in quanto potrebbero avere un blando effetto estrogenico con promozione della crescita neoplastica dovuto all'azione agonista in un ambiente endocrino non estrogenizzato (NAMS Position Statement, 2004) Vedi tabella 3.

### L'agopuntura

È una terapia complementare

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati inizio (media, DS)	Trattati fine (media, DS)	Controlli inizio (media, DS)	Controlli fine (media, DS)
Alekel et al. (2000)	isoflavoni dalla soia (80.4)	0.981 (0.121)	0.978 (0.11)	1.000 (0.135)	0.989 (0.132)
Arjmandi et al. (2005)	isoflavoni dalla soia (60)	0.944 (0.130)	0.934 (0.130)	0.941 (0.135)	0.933 (0.135)
Dodin et al. (2005)	lignani dai semi di lino (.)	1.120 (0.140)	1.090 (0.140)	1.120 (0.150)	1.110 (0.150)
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (100)	0.917 (0.112)	0.86 (0.113)	0.831 (0.119)	0.826 (0.121)
Lydeking-Olsen et al. (2004)	isoflavoni dal latte di soia (76)	0.925 (0.26)	0.933 (0.265)	0.865 (0.19)	0.835 (0.212)
Potter et al. (1998)	isoflavoni (56)	0.971 (0.145)	0.969 (0.143)	0.94 (0.159)	0.934 (0.153)
Potter et al. (1998)	isoflavoni (90)	0.892 (0.114)	0.912 (0.119)	0.94 (0.159)	0.934 (0.153)
Uesugi et al. (2003)	isoflavoni (61.8)	1.040 (0.100)	1.040 (0.100)	1.030 (0.100)	1.050 (0.220)
Wu et al. (2006)	isoflavoni (75)	0.891 (0.123)	0.884 (0.121)	0.907 (0.13)	0.904 (0.129)
Ye et al. (2006)	isoflavoni dalla soia (126)	0.892 (0.151)	0.904 (0.149)	0.864 (0.103)	0.851 (0.102)
Ye et al. (2006)	isoflavoni dalla soia (84)	0.839 (0.111)	0.841 (0.108)	0.864 (0.103)	0.851 (0.102)
Zhang et al. (2007)	isoflavoni (78)	0.995 (0.203)	1.006 (0.295)	1.005 (0.207)	0.988 (0.253)

sempre più utilizzata – oltre che in Oriente, in Europa e negli Usa – per il trattamento dei disturbi neurovegetativi della menopausa e la stessa Oms afferma che può essere impiegata con efficacia per il trattamento della sintomatologia vasomotoria, insonnia, ansia e per la riduzione del peso corporeo (Borud et al, 2010).

Gli studi clinici fino ad oggi effettuati non sono numerosissimi e presentano spesso problemi di tipo metodologico e qualitativo. Tuttavia diversi di essi, soprattutto i più recenti, concludono che vi è un beneficio nel gruppo trattato, rispetto ai controlli, sulla sintomatologia neuro-vegetativa e sull'aumento ponderale (Kim et al, 2009). Occorre poi notare che il trattamento di agopuntura è quasi del tutto privo di effetti collaterali, non ha controindicazioni, è caratterizzato da un'alta compliance e concordanza delle utenti e contribuisce al cambiamento degli stili di vita poiché le donne vengono informate sulla corretta alimentazione, la ginnastica da effettuare e i ritmi sonno-veglia da osservare per migliorare lo stato

di salute (Cho SH, 2009). L'agopuntura può quindi essere considerato una promettente tecnica terapeutica per il miglioramento dei disturbi vasomotori della menopausa e trova una corretta indicazione nelle donne che:

- non possano assumere la TOS, perché a rischio o con pregresse patologie oncologiche ormono-dipendenti
- rifiutino per motivi vari la TOS, anche in assenza di controindicazioni
- abbiano assunto la TOS e che, alla sua sospensione, continuino a presentare disturbi vasomotori del sonno, dell'umore e incremento ponderale
- non presentino un'indicazione elettiva per la TOS.

Molte sono le ipotesi sul meccanismo di azione dell'agopuntura e sui livelli centrali e periferici che sono interessati durante questo trattamento. Se ne riconoscono vari effetti: antalgico/ analgesico, immunomodulatore, neuroendocrino, trofico e vasomodulatore. Infine è descritto un effetto sul tono muscolare e un effetto se-

dativo sulla sfera psicoemotiva: vi sono numerose pubblicazioni inerenti l'ansia, la depressione, l'insonnia (con probabile azione sul sistema monoaminergico, sulla serotonina, sugli oppioidi endogeni e sulle endorfine).

Il meccanismo quindi, che può determinare il successo nel trattamento dei disturbi associati alla menopausa, potrebbe essere legato alla stimolazione dell'attività oppioide centrale.

Studi randomizzati dimostrano che l'uso dell'agopuntura su specifici punti può essere considerato un rimedio non ormonale per il miglioramento delle vampate di calore e dei disturbi del sonno, anche se in maniera minore rispetto al trattamento con estrogeni; non mancano comunque inviti alla prudenza legati soprattutto alla qualità degli studi (Alfhaily et al 2007).

### Lo yoga

Vari studi dimostrano che tecniche che promuovono il rilassamento e una migliore gestione dello stress quali lo Yoga possono portare ad un miglioramento della sintomatologia climaterica o ad un adattamento

alla presenza di questa, determinando una riduzione dei sintomi vasomotori e dei disturbi del sonno. Sembra infatti che lo stress emotivo sia un comune elemento scatenante le vampate per cui tecniche che promuovono il rilassamento ed una migliore gestione dello stress, come lo yoga, possono essere particolarmente utili in queste pazienti (Booth-LaForce et al, 2007; Lee et al, 2009).

### Un bagaglio terapeutico "personalizzato"

L'esistenza di un bagaglio terapeutico sempre più vasto ai fini del controllo della sintomatologia da carenza estrogenica nelle pazienti in menopausa indotta per patologie neoplastiche, rappresenta indubbiamente un elemento fondamentale ai fini di una corretta personalizzazione del trattamento. Sarà comunque fondamentale, accanto ad un adeguato controllo dello stile di vita, la possibilità di integrazione di terapie di tipo diverso e di trattamenti non farmacologici con l'obiettivo non solamente di "curare" ma di "prenderci cura" della donna con tutte le problematiche emergenti. **Y**

2000;356:2059-2063

29. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III Evaluation of Fluoxetine for treatment of hot flushes. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1578-1583.

30. Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen JE, Satchell KD, Holm-Jensen T. Soy milk or progesterone for prevention of bone loss--a 2 year randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2004; 43:246-57.

31. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N, Lubrano C, Bonaiuto M, D'Anna R, Cannata ML, Corrado F, Adamo EB, Wilson S, Squadrino F. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 Jun 19;146:839-47. Summary for patients in: *Ann Intern Med* 2007 Jun 19;146:134

32. Menopause and Osteoporosis Update. *J Obst Gyn Can* 2009; 31 (1): S1-48

33. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, D'Anna R, Corrado F, Pizzo-

leo MA, Cincotta M, Altavilla D, Ientile R, Squadrino F. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1904-12

34. Müller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. *Horm Res* 2003;59 Suppl 1:12-20. Review

35. NAMS Position Statement. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11(1): 11-13

36. Nelson HD, Vesco KK et al. Non hormonal therapy for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006 May 3;295(17):2057-71.

37. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):355-69.

38. Oktay K., Azim AA, Costantini-Ferrando M. Safety of fertility

preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2630-5.

39. Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222-2229

40. Pinkerton JV, Stovall DW, Kightlinger RS. Advances in the treatment of menopausal symptoms. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 Jul;5(4):361-384

41. Poulsen RC, Kruger MC. Soy phytoestrogens: impact on postmenopausal bone loss and mechanisms of action. *Nutr Rev*. 2008 Jul;66(7):359-74

42. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68(6 Suppl):1375S-1379S.

43. Ricci E et al. Metanalisi dei fitoestrogeni in menopausa. Uso dei fitoestrogeni in menopausa: revisione sistematica e metana-

lisi degli studi pubblicati. *Rivista di Ostetricia e Ginecologia pratica e medicina perinatale*. 2009 vol.1

44. Ries L et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. *Natl Cancer Inst* 2008. Bethesda

45. Shu XO et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA*. 2009 Dec 9;302(22):2437-43

46. Singh P et al. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 2009 Dec 15.

47. Stearns V, Johnson MD, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Dec 3;95(23): 1758-64.

48. Suvanto-Lukkonen et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of menopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18-26.

49. Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women:

a four-week study. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21:97-102.

50. Wong WW et al. Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1433-9

51. Wu J, Oka J, Ezaki J, Ohtomo T, Ueno T, Uchiyama S, Toda T, Uehara M, Ishimi Y. Possible role of equol status in the effects of isoflavone on bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause*. 2007 Sep;14:866-74.

52. Ye YB, Tang XY, Verbruggen MA, Su YX. Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women: a single-blind randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2006; 45:327-34. Epub 2006 Jun 8.

53. Zhang G, Qin L, Shi Y. Epimedium-derived phytoestrogen flavonoids exert beneficial effect on preventing bone loss in late postmenopausal women: a 24-month randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:1072-9.