

COME CURARE I SINTOMI DELLA MENOPAUSA NELLE PAZIENTI CON PREGRESSO CARCINOMA DELLA MAMMELLA

N. Biglia, V.E. Bounous, M. D'Alonzo, I. Cipullo, F. Accomasso

*SCDU Ginecologia e Ostetricia, A.O. Mauriziano di Torino, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Università degli Studi di Torino*

Introduzione

Il tumore della mammella è il più frequente fra i tumori femminili, con un tasso di sopravvivenza elevato. L'ottima prognosi è legata alla diagnosi precoce e all'impiego di terapie adiuvanti che sono però gravate da importanti effetti collaterali, che possono influire negativamente sulla qualità di vita delle pazienti.

In particolare l'ormonoterapia con tamoxifene o inibitori dell'aromatasi, associata o meno ad analoghi del GnRH, induce uno stato di deprivazione estrogenica con conseguente sintomatologia menopausale.

I sintomi più frequentemente riportati dalle donne trattate per carcinoma mammario includono **vampate di calore, secchezza vaginale**, con i conseguenti disturbi della sfera sessuale, e **osteoporosi**. Le pazienti che sviluppano un carcinoma mammario in pre-menopausa (circa il 25%) risentono maggiormente dei sintomi dovuti al repentino e forzato ingresso in menopausa.

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) contrasterebbe tutte queste problematiche, ma l'impiego è controindicato nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario, **per il rischio che gli estrogeni possano riattivare focolai occulti di cellule tumorali**. Infatti, sebbene in alcuni studi osservazionali non fosse stato rilevato un aumentato rischio di recidiva nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario che avevano assunto TOS, tre differenti studi clinici randomizzati e controllati con placebo sono stati prematuramente interrotti per il riscontro di un aumento significativo del tasso di recidive fra le pazienti trattate rispetto ai controlli. Nello studio HABITS infatti, su 434 donne con pregresso carcinoma mammario sottoposte a TOS, dopo un *follow up* medio di 2.1 anni, 26 donne che avevano effettuato TOS e 7 donne del gruppo controllo avevano sviluppato una recidiva di tumore mammario. Nello studio Stockholm invece, anche dopo molti anni di *follow up*, non si evidenziano differenze significative fra i due gruppi (Von Schoultz e Rutqvist, 2005). Tuttavia lo studio Stockholm è stato prematuramente interrotto nel 2004 per l'analisi congiunta con lo studio HABITS, che rilevava un aumento globale dei due studi nel rischio di recidive nel gruppo trattato con TOS rispetto al gruppo di controllo (HR 1.8).

Lo studio LIBERATE ha invece valutato la **sicurezza e l'efficacia del tibolone** (molecola con proprietà estrogeniche, progestiniche ed androgeniche) nelle donne con anamnesi positiva per carcinoma mammario. L'efficacia del tibolone è stata confermata da un significativo miglioramento dei sintomi vasomotori, dell'insonnia e dei disturbi della sfera sessuale rispetto al placebo, ma anche questo studio è stato interrotto prematuramente per un aumento del tasso di recidiva nelle pazienti sottoposte al trattamento (Kenemans et al, 2009).

Pertanto, tutte le linee guida sono concordi nel considerare controindicato l'uso

della TOS nelle donne con pregresso carcinoma mammario (Baber et al, 2016; NAMS 2015).

Strategie terapeutiche non ormonali

Di conseguenza, nuove strategie non ormonali sono state identificate per contrastare tali sintomi e migliorare la qualità di vita delle pazienti (Rada et al, 2010; Runowicz et al, 2016).

SINTOMI VASOMOTORI

La ricerca si è quindi rivolta verso terapie alternative agli estrogeni sistemicamente per il controllo dei sintomi vasomotori; i trattamenti non ormonali includono terapie farmacologiche, fra cui antidepressivi, clonidina, anticonvulsivanti; prodotti contenenti fitoestrogeni; e terapie non farmacologiche fra cui l'agopuntura, lo yoga e l'ipnosi. Per molti di questi preparati tuttavia manca la prova di una reale efficacia rispetto al placebo, che in tutti gli studi risulta capace di dare un sollievo seppur temporaneo nel 30% circa delle pazienti.

• Antidepressivi e anticonvulsivanti

Gli antidepressivi appartenenti alla classe degli **inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)** e degli **inibitori selettivi del reuptake della serotonina e nella noradrenalina (SNRI)** sono i farmaci più studiati per il controllo dei sintomi vasomotori in presenza di controindicazione agli estrogeni.

Il meccanismo d'azione non è stato ancora chiarito completamente, ma coinvolge un'azione della serotonina e della noradrenalina sul centro termoregolatore ipotalamico.

L'efficacia dei diversi preparati è variabile e minore rispetto alla terapia estrogenica, ma in linea generale **questi farmaci sono capaci di ridurre l'intensità e la frequenza delle vampane di calore fino al 65%** già nelle prime settimane dall'inizio del trattamento. Il trattamento va iniziato con il dosaggio minimo, per poi aumentare fino al raggiungimento della dose standard dopo due settimane; anche la sospensione della terapia dovrebbe essere graduale.

Gli effetti collaterali sono in genere lievi e limitati alle prime settimane di trattamento e includono nausea, astenia, xerostomia, costipazione e riduzione della libido con anorgasmia. Questi effetti collaterali, uniti alla paura di possibili interazioni farmacologiche, specialmente con i trattamenti per il tumore, possono determinare una precoce interruzione della terapia, **con un alto rischio di dropout** (fino al 50% in 3 mesi).

In letteratura è stata riportata anche una possibile interazione degli SSRI e degli SNRI con il tamoxifene, a causa dell'inibizione dell'enzima epatico CYP2D6 (che catabolizza entrambe le molecole), con un verosimile conseguente incremento dei metaboliti inattivi del tamoxifene. Tra gli SSRI, la **paroxetina** e la **fluoxetina** rappresentano i due inibitori più potenti del citocromo CYP2D6 e andrebbero pertanto sconsigliati in corso di terapia con tamoxifene; il **citalopram** e l'**escitalopram** presentano invece una scarsa azione inibitoria, risultando quindi prescrivibili con sicurezza durante l'assunzione del tamoxifene. Tra gli SNRI, la **venlafaxina** e la **desvenlafaxina** rappresentano le scelte più sicure, mentre la **duloxetina** eserciterebbe un'inibizione moderata sul citocromo.

Sebbene numerosi studi abbiano ampiamente dimostrato l'efficacia degli SSRI e degli SNRI nella riduzione della sintomatologia vasomotoria anche in donne con pregresso carcinoma mammario, al momento la paroxetina rappresenta l'unico farmaco approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento della sintomatologia vasomotoria da moderata a severa.

Anche il gabapentin e il pregabalin, due farmaci appartenenti alla categoria degli anticonvulsivanti, si sono rivelati efficaci nel miglioramento della sintomatologia vasomotoria con una riduzione dei fenomeni vasomotori pari al 44-57% della frequenza e al 46-67% della severità. Il gabapentin presenta inoltre un effetto ipnoinducente, andando a migliorare quindi l'insonnia e i disturbi legati alla deprivazione di sonno (stanchezza, facile affaticabilità). Rispetto agli SSRI e SNRI, questi farmaci presentano maggiori effetti collaterali, che spesso portano a un rapido abbandono della terapia (fino al 30%). Gli effetti collaterali più frequenti includono sonnolenza, instabilità e vertigini. Ideazione e comportamento suicida sono stati riportati in pazienti trattati con agenti antiepilettici.

• Fitoestrogeni

I fitoestrogeni sono molecole non steroidee, prodotte dal mondo vegetale, che si legano al recettore degli estrogeni, imitandone e modulandone l'azione. Tali composti somigliano strutturalmente all'estradiolo e hanno mostrato di esercitare una debole attività estrogenica. Vi sono in commercio molti preparati contenenti vari dosaggi di fitoestrogeni: numerosi studi sono stati condotti per valutarne l'efficacia nel controllo dei sintomi vasomotori, ma i risultati sono contrastanti. Una revisione Cochrane che ha raccolto i risultati di 43 studi randomizzati ha evidenziato come non ci sia dimostrazione di una maggiore efficacia di questi preparati rispetto al placebo (Lethaby et al, 2013).

Sebbene non siano disponibili dati clinici di sicurezza sulla mammella, frequentemente donne con pregresso tumore mammario assumono di propria iniziativa i fitoestrogeni per la gestione dei sintomi vasomotori. I fitoestrogeni sembrano stimolare la crescita delle cellule tumorali estrogeno-dipendenti MCF-7 e, nei modelli murini, paiono ostacolare l'effetto inibitorio esercitato dal tamoxifene e dal letrozolo. Per questo motivo l'utilizzo degli isoflavoni andrebbe scoraggiato durante le terapie per il carcinoma mammario.

• Cimicifuga racemosa

L'estratto di Cimicifuga racemosa contiene acido fenolico e glicosidi triterpeni. Lo studio delle preparazioni a base di estratto di Cimicifuga racemosa ha evidenziato la mancanza di un'attività estrogenica sistemica e ha consentito di stabilire che l'effetto positivo sulla sintomatologia vasomotoria è attribuibile ad un debole meccanismo serotonnergico.

L'efficacia della Cimicifuga racemosa nel trattamento dei sintomi vasomotori non è stata confermata in maniera univoca. Secondo una revisione Cochrane del 2012, non esiste una chiara evidenza di un miglioramento delle vampane di calore rispetto al placebo, mentre altri studi hanno rilevato, nelle donne in trattamento con 6,5 mg/die di estratto di Cimicifuga racemosa per 4-8 settimane, una riduzione dei sintomi vasomotori e un miglioramento dei sintomi psicologici e sessuali legati alla menopausa.

A causa del meccanismo d'azione simile ai SERM, l'utilizzo della Cimicifuga racemosa nelle pazienti con carcinoma mammario rimane controverso. Negli studi condotti in vitro, la Cimicifuga racemosa ha determinato una modificazione nell'espressione genica delle cellule MCF-7 (estrogeno responsive) più simile all'azione provocata dal tamoxifene (inibitoria) che dall'estradiolo. Nei modelli murini, la somministrazione del prodotto per 40 settimane provoca una riduzione dose-dipendente del rischio di carcinoma mammario, suggerendo un possibile effetto chemio-preventivo. Secondo uno studio, inoltre, la molecola non modificherebbe la densità mammaria agli esami di *imaging*.

Sebbene il profilo di sicurezza della Cimicifuga racemosa sembri favorevole, sono necessari altri studi per poter definire con chiarezza l'efficacia di questa molecola.

SINTOMI GENITO-URINARI

• Lubrificanti e gel idratanti vaginali non ormonali

I trattamenti non ormonali a base di lubrificanti (acqua, olio, silicone, acido ialuronico), idratanti e stimolanti il trofismo vaginale (vitamina A, E, colostro), sono raccomandati come terapia di prima linea per la sindrome genitourinaria menopausale (Baber et al, 2016; Biglia et al, 2015).

Gli idratanti (polimeri bioadesivi a base di *policarbophyl*) sono utilizzati al fine di sostituire le normali secrezioni vaginali, mentre i lubrificanti sono utilizzati solitamente per ridurre la frizione durante il rapporto vaginale.

• Estrogeni vaginali

Nella popolazione generale gli estrogeni vaginali si sono rivelati più efficaci rispetto alla terapia sistemica per il trattamento dell'**atrofia urogenitale**, con un beneficio riportato da circa l'80-90% delle donne. Inoltre, gli estrogeni topici sono capaci di determinare un miglioramento dell'**urgenza minzionale** e una riduzione dell'incidenza di **infezioni del tratto urinario**.

Attualmente sono disponibili diversi preparati estrogenici per via vaginale, con varie formulazioni e dosaggi, con una tendenza alla **riduzione del dosaggio** rispetto a quelli tradizionalmente impiegati sino a pochi anni fa, che comportavano comunque un assorbimento sistematico degli estrogeni, specialmente in caso di importante atrofia vaginale.

Numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento con estrogeni a basse dosi è capace di migliorare significativamente i sintomi legati all'atrofia vulvovaginale, mantenendo valori plasmatici di estradiolo simili a quelli normalmente rilevati in postmenopausa e non aumentando il rischio di iperplasia e/o carcinoma endometriale. Con le bassi dosi i livelli plasmatici di estradiolo si mantengono solitamente inferiori ai 20 pg/ml; con i dosaggi intermedi invece, tali livelli possono raggiungere e spesso superare i 20 pg/ml.

Nelle pazienti con carcinoma mammario, tuttavia, la terapia estrogenica per via vaginale può determinare un assorbimento sistematico anche significativo, innalzando almeno inizialmente i livelli plasmatici di estradiolo, soprattutto nelle donne che assumono inibitori dell'aromatasi che, solitamente, determinano una riduzione dei livelli di estradiolo sierico da 20 pg/ml a 1-3 pg/ml.

Per questo motivo la sicurezza dell'impiego degli estrogeni vaginali nelle donne con tumore mammario è ancora oggetto di dibattito. I pochi dati disponibili

non mostrano un aumentato rischio di recidiva nelle donne con pregresso carcinoma mammario sottoposte a un trattamento estrogenico per via vaginale (Biglia et al, 2015).

Le più recenti linee guida sono concordi nel ritenere che **l'uso di estrogeni per via vaginale potrebbe essere appropriato nelle pazienti con sintomi genitourinari che assumono tamoxifene** (ACOG 2014; ACOG 2016). In questi casi, il basso e temporaneo incremento dei livelli di estradiolo sierico verrebbe compensato dall'interazione competitiva con il recettore degli estrogeni. **Al contrario l'uso di questi preparati non è indicato nelle donne che sono in trattamento con inibitori dell'aromatasi.**

• Ospemifene

Un'alternativa al trattamento estrogenico topico per l'atrofia vaginale in queste pazienti è rappresentato dall'ospemifene, appartenente alla classe dei modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERM), approvato dall'EMA (European Medicines Agency) per il trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale sintomatica da moderata a severa **nelle donne in postmenopausa che non risultano candidate alla terapia ormonale a base di estrogeni vaginali.**

La posologia raccomandata prevede l'assunzione per via orale di una compressa da 60 mg una volta al giorno; con questo dosaggio, gli studi clinici hanno dimostrato **un miglioramento significativo della dispareunia e della secchezza vaginale.**

Gli effetti collaterali più frequentemente riportati includono un aumento dell'incidenza delle vampe di calore. Il profilo di sicurezza dell'ospemifene sull'endometrio in donne sane è stato valutato in due studi dopo un anno di trattamento, che non evidenziano casi di iperplasia complessa, iperplasia con atipia e carcinoma endometriale. L'aumento del **rischio tromboembolico** presente con tutti i SERM determina la cautela nell'utilizzo di questo preparato in donne con anamnesi di eventi tromboembolici o in presenza di fattori di rischio. Per quanto riguarda gli effetti sulla mammella, i dati in vitro e in modelli animali depongono per **un'azione antiproliferativa di ospemifene analoga a quella del tamoxifene** e in linea con un effetto di classe dei SERM sulla mammella. Negli studi clinici è risultata bassa anche l'incidenza di effetti collaterali come mastodinia o aumento della densità mammografica.

Per queste considerazioni, pur in assenza di studi clinici specifici condotti su donne con pregresso carcinoma mammario, l'uso di ospemifene non è controindicato anche in caso di anamnesi positiva per carcinoma mammario **purché iniziato al termine dei trattamenti adiuvanti.**

• Laser vaginale

È un metodo meccanico non ormonale **efficace e sicuro per il trattamento dell'atrofia vaginale.** Il laser agisce a livello vaginale stimolando la produzione di nuovo collagene e di fibre elastiche.

Entrambe le tecnologie attualmente disponibili per il laser vaginale (CO₂ ed erbium) sono risultate efficaci nel migliorare la secchezza vaginale e la dispareunia, con conseguente miglioramento della funzionalità e della soddisfazione sessuale.

Conclusioni

Il tumore della mammella presenta un tasso di sopravvivenza elevato. L'obiettivo qualitativo post-trattamento oncologico è **migliorare sia la crescente aspettativa di vita sia la qualità della vita con cui la donna può vivere dopo il tumore**. Le terapie ormonali sostitutive restano attualmente controindicate. È tuttavia possibile migliorare significativamente i sintomi menopausali post-trattamento scegliendo in modo appropriato le opzioni migliori fra le diverse terapie finora approvate per le donne che siano state trattate per tumore al seno.

Bibliografia

- American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2014.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No659. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016.
- Biglia N, Bounous VE, Sgro L, D'Alonzo M, Pecchio S, Nappi RE. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: are we facing new and safe hopes? *Clin Breast Cancer* 2015.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, Von Schoultz B, Sismondi P et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2009.
- Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013
- North American Menopause Society (NAMS). Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 22 (2015) 1155-1174.
- Rada G, Capurro D, Pantoja T et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010
- Runowicz CD, Leach CR, Henry NL et al. American Cancer Society (ACS)/American Society of Clinical Oncology (ASCO) Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J. Clin. Oncol*, 2016.
- Von Schoultz E, Rutqvist LE, on Behalf of the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *JNCO*, 2005.