

Le vampate di calore in terapia antitumorale per carcinoma mammario

Martina Nunzi
Silvia Sabatini

SC di Oncologia
Azienda Ospedaliera di Terni

Introduzione

Da una recente analisi sistematica condotta in 187 paesi è emerso che l'incidenza globale di carcinoma della mammella è aumentata dal 1980 al 2010, passando da 641.000 casi a 1.643.000 casi, con un tasso annuale di incremento del 3,1%. Il numero delle morti per carcinoma mammario è passato da 250.000 nel 1980 a 425.000 nel 2010 con un tasso annuale di incremento dell'1,8%¹. Se ne deduce che il numero delle donne lungosopravvivenenti dopo una diagnosi di carcinoma mammario è in costante aumento e tali pazienti arrivano a rappresentare più del 40% di tutte le donne lungosopravvivenenti dopo diagnosi di tumore. Molte di queste pazienti sono destinate a sperimentare una serie di sintomi e complicanze a lungo termine delle terapie antineoplastiche, tra cui vampate di calore, fatigue, insonnia, artromialgie, alterazioni neurocognitive, neuropatie, aumento di peso, disfunzioni sessuali, ansia e depressione. Tali sintomi, che possono impattare anche pesantemente sulla qualità di vita delle donne, rendono ragione dell'utilizzo da parte di queste pazienti di tutta una serie di terapie specifiche, sia farmacologiche che non farmacologiche.

Definizione e incidenza

Le vampate di calore sono estremamente comuni nelle donne con diagnosi di carcinoma mammario; due terzi di tutte le pazienti ne sono interessate e il 60% di esse descrive l'entità di tale sintomo come moderata o severa². Diverse sono le ragioni che spiegano questa alta incidenza. La maggior parte delle donne alle quali viene diagnosticato un carcinoma mammario è in post-menopausa ed alcune interrompono bruscamente la terapia ormonale sostitutiva. La disfunzione ovarica chemio-indotta e le procedure terapeutiche di soppressione ovarica causano spesso una menopausa precoce. Infine, tale sintomo è un effetto collaterale comune delle terapie endocrine, che causano uno stato di deprivazione estrogenica; circa il 40-67% delle donne in terapia con tamoxifene e il 35-37% di quelle in terapia con inibitori dell'aromatasi riferiscono vampate di calore. Tale sintomatologia viene spesso descritta come un episodio di sensazione di intenso calore, accompagnato da rossore e sudorazione che interessano il volto e il torace, spesso asso-

ciati anche a cardiopalmo e stato di ansia. Ogni episodio dura dai 3 ai 10 minuti e può ricorrere nell'ambito della giornata con una frequenza variabile; è stato dimostrato che la frequenza e l'intensità delle vampate di calore sono maggiori nelle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario, rispetto alla popolazione di donne sane in menopausa spontanea, e contribuiscono a peggiorare la qualità di vita³.

Fisiopatologia

La fisiopatologia delle vampate di calore non è ancora del tutto nota; è stata ipotizzata una disfunzione del nucleo termoregolatore, essenziale nella regolazione dell'omeostasi e della temperatura corporea interna che viene mantenuta nell'ambito di un range denominato zona termoregolatoria. La sudorazione interviene quando la temperatura interna oltrepassa il limite superiore della zona termoregolatoria, mentre se si va al di sotto del limite inferiore interviene il brivido. È stato dimostrato che le donne con vampate di calore hanno una ristretta zona termoregolatoria, e ciò renderebbe ragione della maggiore facilità di oltrepassare il range di omeostasi corporea, con la conseguente comparsa del sintomo. Inoltre, il declino dei livelli estrogenici tipico della menopausa determina un aumento dei livelli di norepinefrina che porta ad una up-regolazione dei recettori ipotalamici della serotonina, coinvolti nella regolazione della temperatura corporea; ciò determina un ulteriore abbassamento del limite superiore della zona termoregolatoria. La rapidità della riduzione degli estrogeni, piuttosto che il loro livello assoluto condiziona l'insorgenza della sintomatologia. Ciò renderebbe ragione della maggiore frequenza e intensità delle vampate di calore nel caso di una menopausa indotta artificialmente o prematuramente, rispetto alla menopausa naturale e spontanea⁴.

Modalità di trattamento

L'obiettivo principale della terapia delle vampate di calore nelle pazienti che hanno ricevuto o che sono in trattamento per il tumore della mammella è quello di mantenere un'adeguata qualità di vita, che possa anche garantire, qualora in atto, la compliance al trattamento stesso e quindi la sua efficacia. Si può infatti verificare l'interruzione precoce della terapia antitumorale come conseguenza della comparsa di effetti collaterali che peggiorano la qualità di vita. Nel corso degli anni molte modalità terapeutiche, sia farmacologiche che non farmacologiche, sono state oggetto di studio. L'analisi critica dei risultati degli studi in questo settore non dovrebbe prescindere da alcune considerazioni di

ordine metodologico, data la possibilità di arrivare a false conclusioni, ciò a causa della difficoltà di misurare un sintomo intangibile e soggettivo come la vampata di calore, della nota difficoltà nella misurazione dei parametri inerenti la qualità di vita dei pazienti e della eterogeneità delle modalità di trattamento, anche non farmacologico, con tutti i limiti che gli studi sulle terapie alternative ancora possono avere. Allo scopo di dare una risposta a questi quesiti, dieci anni orsono è stata prodotta una metanalisi coinvolgente circa 1000 pazienti. Nell'ambito di questo studio, gli autori hanno validato come strumento di misurazione delle vampate di calore un diario giornaliero compilato autonomamente dalle pazienti, (NCCTG Hot Flash Diary) in cui veniva riportata la frequenza giornaliera delle vampate, nonché uno score che prendeva in considerazione anche la loro severità. Tale strumento di misurazione è riuscito a correlarsi con la valutazione di altri sintomi potenzialmente connessi con le vampate, tipo l'insonnia e la sudorazione, e con la valutazione della qualità di vita. Inoltre, esso è riuscito a discriminare in maniera statisticamente significativa le differenze di efficacia dei trattamenti oggetto dei vari studi confrontati con il placebo. Gli autori hanno inoltre osservato in molti studi sulle vampate di calore un sostanziale effetto placebo. In media, si ha con il placebo una diminuzione della frequenza e dell'entità del sintomo di circa il 20-30%. Circa un paziente su 4 nel braccio placebo riporta una riduzione del 50% del sintomo. Infine, è stato calcolato a 50 pazienti per braccio il numero minimo di pazienti che uno studio randomizzato di fase III dovrebbe avere per dimostrare in maniera significativa l'efficacia di un farmaco nel ridurre le vampate di calore⁵. Tutte queste informazioni dovrebbero guidare sia chi si accinge ad interpretare in maniera critica uno studio riguardante una modalità di trattamento delle vampate di calore, sia chi un tale studio vuole ideare.

Terapia farmacologica

Terapie non ormonali

I farmaci studiati appartengono alla categoria degli agenti neuroattivi, in grado di interferire con i sistemi responsabili dell'alterazione del centro termoregolatore ipotalamico. Tra questi, quelli per i quali è stata dimostrata l'efficacia, in termini di riduzione della frequenza e gravità delle vampate di calore, in studi di confronto verso il placebo, sono gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI), la gabapentina, pregabalin e la clonidina.

Inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI)

Tra gli SSRI, sono stati valutati per la terapia delle vampate di calore la venlafaxina, il citalopram e la fluoxetina.

Nell'ambito degli studi randomizzati, l'efficacia della venlafaxina è stata confrontata verso il placebo, verso altri farmaci (clonidina e gabapentina) e verso trattamenti non convenzionali (agopuntura). Lo studio verso placebo ha randomizzato 229 pazienti, con storia di tumore della mammella, a ricevere tre dosi giornaliere di venlafaxina (37,5 mg, 75 mg, 150 mg) o placebo per 4 settimane. L'obiettivo prin-

cipale dello studio è stato valutare l'attività mediana giornaliera delle vampate di calore, intesa come numero delle vampate e lo score che combina il numero con la severità del sintomo (hot flash score). Su 191 donne valutabili vi è stata una riduzione dello score mediano rispetto al basale del 27% con il placebo, del 37% con venlafaxina 37,5 mg, 61% con venlafaxina 75 mg e 61% con venlafaxina 150 mg ($p < 0,001$). La venlafaxina ha dimostrato inoltre di migliorare in maniera significativa la qualità di vita e la depressione. Gli autori concludono che la venlafaxina può alleviare le vampate di calore e raccomandano la dose di 75 mg/die, poiché si è dimostrata significativamente più efficace rispetto alla dose di 37,5 mg/die ed egualmente efficace e meglio tollerata rispetto alla dose di 150 mg/die⁶. Il ruolo positivo della venlafaxina viene confermato anche negli studi di confronto con la clonidina. In uno studio randomizzato in doppio cieco, 80 pazienti con anamnesi positiva per carcinoma mammario sono state randomizzate a ricevere venlafaxina alla dose di 37,5 mg x 2/die o clonidina alla dose di 0,075 mg x 2 /die per 4 settimane; l'obiettivo principale è stata la valutazione della frequenza delle vampate di calore al termine del trattamento rispetto al basale. Nelle 64 pazienti valutabili vi è stata una riduzione della frequenza del 57% nel braccio di terapia con la venlafaxina verso una riduzione del 37% nel braccio di terapia con la clonidina ($p = 0,025$)⁷. In uno studio randomizzato in doppio cieco, recentemente pubblicato, su 102 pazienti, è stata confrontata la venlafaxina alla dose di 75 mg/die verso la clonidina alla dose di 0,1 mg/die verso il placebo per 12 settimane di terapia. L'obiettivo principale è stata la valutazione al termine del trattamento dell'hot flash score giornaliero. Nelle 80 donne valutabili è emersa una riduzione dello score di circa il 45% dei 2 trattamenti verso il placebo ($p = 0,03$), senza nessuna differenza tra clonidina e venlafaxina ($p = 0,58$), sebbene la venlafaxina abbia dimostrato una maggiore rapidità nel primo mese di trattamento, nel raggiungimento dell'effetto desiderato⁸. La venlafaxina è stata inoltre confrontata con la gabapentina in uno studio randomizzato della durata di 12 settimane, con crossover programmato. La venlafaxina è stata somministrata alla dose di 75 mg/die e la gabapentina alla dose di 900 mg/die (graduale incremento della dose a partire da 300 mg/die). L'obiettivo principale è stato quello di valutare la preferenza delle donne nei confronti di uno dei due trattamenti in studio. Delle 56 donne valutabili sulle 66 randomizzate, 38 (68%) hanno preferito la venlafaxina ($p = 0,01$). Tuttavia, la riduzione dell'hot flash score rispetto al basale è stata del 66% per entrambi i trattamenti ($p < .001$)⁹.

La terapia con la venlafaxina si può associare ad effetti collaterali tra cui, secchezza delle mucose, nausea, inappetenza, stipsi e disfunzioni sessuali. L'incremento graduale della dose (37,5 mg/die x 7 giorni, poi 75 mg/die) sembra migliorare la tollerabilità del farmaco, ma va sottolineato che la valutazione degli effetti collaterali in questo setting di pazienti potrebbe non essere accurata a causa del breve periodo di osservazione (4-12 settimane di terapia negli studi sopracitati).

Tra gli altri SSRI studiati nel trattamento delle vampate di calore, ci sono anche il citalopram e la fluoxetina. Il citalopram confrontato con il placebo si è dimostrato un agente efficace e ben tollerato in uno studio che ha randomizzato 254 donne in menopausa di cui solo un terzo con storia di neoplasia mammaria¹⁰. Per quanto riguarda la fluoxetina, sebbene moderatamente efficace rispetto al placebo, non viene oggi considerata come farmaco di prima scelta in quanto interferisce in maniera significativa con il tamoxifene per la sua potente azione inibitoria del CYP2D6.

Gabapentina

Il ruolo della gabapentina nel migliorare le vampate di calore è stato valutato verso placebo sia in donne in menopausa fisiologica che in donne con storia di neoplasia mammaria. Queste ultime sono state oggetto di uno studio randomizzato in doppio cieco di confronto tra placebo, gabapentina 300 mg/die e gabapentina 900 mg/die per 8 settimane. L'obiettivo principale è stato il decremento percentuale dell'hot flash score al termine della terapia rispetto al basale. Nelle 347 pazienti valutabili delle 420 randomizzate si è avuta una riduzione dell'hot flash score del 15% nel gruppo del placebo, del 31% nel gruppo assegnato alla gabapentina 300 mg/die e del 46% in quello con lo stesso farmaco a 900 mg/die; soltanto la dose maggiore di gabapentina è stata associata a un significativo decremento dell'hot flash score. Tra gli effetti collaterali del farmaco sono stati segnalati sonnolenza e astenia ed essi sono stati la causa più frequente di interruzione del trattamento al dosaggio di 900 mg/die. Una simile percentuale di interruzione del trattamento si è verificata nel braccio con dosaggio di 300 mg/die, questa volta a causa dell'inefficacia della terapia¹¹.

Pregabalin

In considerazione dell'efficacia dimostrata per la gabapentina, anche il pregabalin, simile per il meccanismo d'azione, è stato oggetto di valutazione. In uno studio randomizzato, il pregabalin al dosaggio di 75 mg x 2/die e 150 mg x 2/die è stato confrontato con il placebo per 6 settimane di terapia. L'obiettivo principale dello studio è stata la valutazione della riduzione dell'hot flash score rispetto al basale. Sono state arruolate 207 donne, delle quali sono state giudicate valutabili 163. Alla sesta settimana di terapia la percentuale di riduzione dell'hot flash score è stata del 50% con il placebo, del 65% con pregabalin a 75 mg x2 e del 71% con pregabalin a 150 mg x 2/die ($p=0,009$ e $p=0,007$ dei bracci con il pregabalin verso il placebo). Il trattamento è stato ben tollerato sebbene una maggiore tossicità si sia verificata con il dosaggio più alto del farmaco¹².

Clonidina

Dato il razionale fisiopatologico della vampata di calore, coinvolgente il meccanismo noradrenergico, anche la clonidina è stato oggetto di numerosi studi nel corso degli anni. Sebbene le singole esperienze abbiano riportato una riduzione delle vampate di calore del 15-20% rispetto al pla-

cebo, la metanalisi comprendente 10 studi non ha confermato un reale beneficio di questo farmaco, peraltro gravato da significativi effetti collaterali (secchezza delle mucose, stipsi e sonnolenza)¹³.

Terapie ormonali

Numerosi trial randomizzati hanno dimostrato che la terapia estrogenica sostitutiva riduce marcatamente la frequenza e l'intensità delle vampate di calore, tuttavia, il rischio correlato al cancro della mammella non rende questa terapia raccomandabile, soprattutto nel setting delle donne lungosopravvivenenti dopo diagnosi di carcinoma mammario. Anche per quanto riguarda la terapia con agenti progestinici (medrossiprogesterone acetato), sono stati prodotti dati di efficacia, ma la sicurezza è ancora da dimostrare.

Terapie non farmacologiche

L'utilizzo di terapie non farmacologiche per il trattamento delle vampate di calore trova un reale gradimento nelle pazienti con questo sintomo, in quanto potrebbe far evitare gli effetti collaterali e i costi di una terapia farmacologica. Tali modalità di trattamento comprendono l'assunzione di vitamine e integratori dietetici, l'agopuntura, le tecniche di rilassamento e yoga e alcuni cambiamenti nello stile di vita, atti a mantenere bassa la temperatura corporea. L'assunzione di fitoestrogeni, derivati della soia e dalla vitamina E non è raccomandata in quanto non se ne è dimostrata l'efficacia in studi clinici randomizzati verso placebo. Risultati discordanti sono emersi dagli studi condotti sull'agopuntura. Una recente metanalisi di 11 studi (5 controllati con placebo) ha fallito nel confermare il beneficio nel trattamento delle vampate di calore. Tuttavia, uno studio successivo di confronto verso la venlafaxina (75 mg/die), che ha coinvolto 50 pazienti, ha mostrato non solo un beneficio equivalente delle due modalità terapeutiche al termine delle 12 settimane di terapia, ma anche un effetto "carry over" della sola agopuntura a due mesi dal termine del trattamento, in assenza di effetti collaterali¹⁴. Riguardo i cambiamenti dello stile di vita, sebbene non siano supportati da evidenze scientifiche, vengono consigliati dalla North American Menopause Society, in quanto in grado di offrire sollievo, in assenza di controindicazioni e costi. È quindi utile consigliare alle donne di individuare ed evitare le cause scatenanti le vampate di calore come l'assunzione di bevande calde e contenenti caffeina, cibi speziati e piccanti, l'abitudine al fumo di tabacco, frequentare ambienti molto caldi ed indossare abiti pesanti, soprattutto durante il sonno¹⁵.

Conclusioni

Le vampate di calore continuano a rappresentare un sintomo frequente e importante nelle donne lungosopravvivenenti dopo diagnosi di neoplasia mammaria, tale da poterne alterare la qualità di vita. Da ciò è derivato l'interesse ad individuare terapie efficaci. Numerose sono state le modalità di trattamento oggetto di studio, che permettono di proporre alle pazienti terapie personalizzate in base alla severità del sintomo e la possibilità, qualora un'opzione fallisca,

di proporre una diversa. Tuttavia andrebbero sottolineate alcune criticità. Innanzitutto, nel loro complesso, gli studi sulle terapie farmacologiche rendono difficile un'interpretazione chiara e univoca dei risultati, in quanto appaiono disomogenei per gli end-point utilizzati, la durata del trattamento, che è comunque sempre troppo breve, la numerosità del campione, che a volte è insufficiente, e per l'eterogeneità della popolazione (tipologia della menopausa, concomitante ormonoterapia per tumore della mammella). Per una corretta interpretazione dei risultati va inoltre nuovamente sottolineato il significativo effetto placebo riportato in questi studi, da considerare anche nel caso di risposte aneddotiche riscontrate con un nuovo farmaco in sperimentazione. Infine, appare ragionevole riflettere sul reale beneficio clinico della terapia farmacologica per le pazienti, in quanto, seppure nella maggior parte dei casi vi sia il raggiungimento della significatività statistica per la riduzione delle vampate di calore, a volte, in termini assoluti, ciò si traduce nella riduzione di pochi eventi giornalieri, senza un reale miglioramento sulla qualità di vita, parametro peraltro non sempre riportato. Quindi, nella scelta della terapia, deve essere discusso con la paziente il rapporto costo-beneficio, cercando di valutare quanto la qualità di vita è alterata dalle vampate e quanto ciò giustifichi un approccio farmacologico, tenuto conto anche dei possibili effetti collaterali. •

Bibliografia

1. Forouzanfar MH. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378: 1461-84.
2. Carpenter JS. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management and relation to quality of life. *Cancer* 1998; 82: 1682-91.
3. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 52-86.
4. Sturdee DW. The menopausal hot flash: anything new? *Maturitas* 2008; 60: 42-9.
5. Sloan J. Methodologic lessons learned from hot flashes studies. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4280-90.
6. Loprinzi CL. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-63.
7. Loibl S. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients—a double-blind, randomized study. *Ann Oncol* 2007; 18: 689-93.
8. Boekhout AH. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3862-8.
9. Bordeleau L. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5147-52.
10. Barton DL. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG Trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3278-83.
11. Pandya KJ. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 818-24.
12. Loprinzi L. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010; 28: 641-7.
13. Nelson HD. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-71.
14. Walker EM. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 634-40.
15. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11-33.