

La cimicifuga (*black cohosh*) per la gestione degli effetti dell'ormonoterapia nel tumore della mammella: evidenze e riflessioni critiche

Marika Carmini^{a,b}, Valentina Boscaro^{a,c}, Gianluca Miglio^{a,c}, Armando Genazzani^{a,c}

^a Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Piemonte

^b ASL Città di Torino

^c Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'argomento trattato

Riassunto

Tra gli effetti indesiderati dell'ormonoterapia adiuvante nel tumore della mammella ci sono i disturbi della menopausa, che si associano a un peggioramento della qualità della vita delle donne e a una aderenza non ottimale dei trattamenti.

I medicinali e gli integratori alimentari contenenti cimicifuga (*Cimicifuga racemosa*, poi ribattezzata *Actaea racemosa*, nota anche come *black cohosh*) vengono proposti per alleviare i disturbi della menopausa, ma la loro efficacia e sicurezza nelle donne in trattamento ormonale adiuvante per un tumore della mammella rimangono incerte, per cui l'uso richiede la massima cautela.

In questo minidossier sono descritte le prove disponibili al riguardo, evidenziando le poche certezze e i potenziali rischi.

Marzo 2026

© 2025 COSIsiFA

Questo documento è stato prodotto nell'ambito del progetto COSIsiFA (Cittadini e Operatori Sanitari sempre in-formati sul Farmaco) finanziato con i fondi regionali di farmacovigilanza gestiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le informazioni e le opinioni contenute in questo documento sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente l'opinione ufficiale dell'AIFA. L'AIFA non garantisce l'accuratezza dei dati inclusi in questo documento e declina ogni responsabilità per l'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni qui contenute.

Introduzione

I disturbi della menopausa, come le vampate di calore e la sudorazione eccessiva, sono reazioni avverse note dei medicinali impiegati nell'ormonoterapia adiuvante dei tumori della mammella. Si tratta di effetti attendibili, perché questi farmaci, tra cui gli inibitori dell'aromatasi e i modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM), causano deprivazione estrogenica.

D'altra parte l'efficacia della ormonoterapia adiuvante è giustificata non solo dal fatto che la progressione di certi tumori della mammella è promossa dagli estrogeni, ma soprattutto dalle prove che l'impiego di questi medicinali a lungo termine (almeno 5 anni) riduce il rischio di recidiva della malattia e di morte.

Per l'ormonoterapia adiuvante nel tumore della mammella sono disponibili diversi farmaci: i SERM, come il tamoxifene; i degradatori selettivi dei recettori degli estrogeni, come il fulvestrant e l'elacestrant; gli inibitori dell'aromatasi, come l'anastrozolo, il letrozolo e l'exemestane; gli analoghi dell'ormone LHRH (analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine) come la triptorelina embonato e la leuprorelina acetato.^{1,2}

I dati

Nelle donne in post-menopausa in trattamento con tamoxifene o inibitori dell'aromatasi le vampate di calore sono l'effetto avverso più comune (fino al 90% dei casi).³

Nelle donne in pre-menopausa la soppressione ovarica con analoghi dell'ormone LHRH accentua le reazioni avverse dell'ormonoterapia adiuvante. Questi disturbi peggiorano la qualità della vita e possono indirettamente compromettere gli effetti benefici dell'ormonoterapia adiuvante, in quanto favoriscono un'aderenza non ottimale alla terapia endocrina.⁴

In un ampio studio trasversale, che ha coinvolto donne con storia di tumore della mammella, circa metà delle partecipanti non era aderente alla terapia endocrina; la mancata aderenza era più probabile tra le partecipanti che riferivano sintomi più marcati rispetto a quelle con sintomi più lievi.⁵

La questione

Migliorare la qualità della vita delle donne con tumore della mammella e migliorare l'aderenza all'ormonoterapia adiuvante sono gli obiettivi degli interventi di supporto che mirano a ridurre questi disturbi.⁶

Al momento, nessuna strategia, farmacologica o non farmacologica, per la loro gestione è priva di limiti o di effetti collaterali, e la ricerca di scelte ottimali rimane tuttora aperta.

Tra gli interventi possibili è stato proposto anche l'impiego di prodotti a base di cimicifuga (*Cimicifuga racemosa*, poi ribattezzata *Actaea racemosa*, nota anche come *black cohosh*), di cui è cruciale valutare con attenzione il profilo rischio/beneficio, soprattutto in pazienti clinicamente complesse come quelle con un tumore della mammella in ormonoterapia adiuvante.

Dalla letteratura

La cimicifuga è una pianta della famiglia delle *Ranunculaceae* originaria del Nord America. Dalla sua radice e dal rizoma, essiccati, interi o in frammenti, si ricavano estratti idroalcolici, titolati in base al contenuto di glicosidi triterpenici (come acteina e cimicifugoside).⁷

Oggi sono disponibili in commercio prodotti allestiti a partire da questi preparati, compresi medicinali di origine vegetale e integratori alimentari principalmente impiegati dalle donne in menopausa.

L'impiego per alleviare i disturbi della menopausa, come le vampate di calore e la sudorazione profusa, è un "uso ben stabilito" ("*well-established use*") come riconosciuto dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).⁸ In aggiunta, l'informazione "utile per contrastare i disturbi della menopausa" è riconosciuta dal Ministero della Salute per gli integratori a base di cimicifuga.⁹ Tuttavia, è importante distinguere questa indicazione generale dall'uso che si potrebbe fare in contesti clinici specifici, come nelle donne con storia di tumore della mammella.

L'efficacia e la sicurezza di questi prodotti quando impiegati nelle donne con storia di tumore della mammella e in trattamento ormonale adiuvante è meno chiara ed è stata indagata in cinque studi, che vengono di seguito riassunti e cui si rimanda per eventuali approfondimenti.

In uno studio (Jacobson et al. 2001) in doppio cieco, randomizzato contro placebo, che ha coinvolto 85 pazienti, la maggioranza sopra i 50 anni d'età e con storia di carcinoma della mammella (59 in terapia con tamoxifene), sia il numero sia l'intensità delle vampate di calore sono diminuiti, ma in misura paragonabile nelle donne che avevano preso la cimicifuga e in quelle trattate con il placebo.¹⁰

In uno studio (Muñoz et al. 2003) in aperto, randomizzato su 136 pazienti di età compresa tra 35 e 52 anni con storia di carcinoma della mammella (tutte in ormonoterapia adiuvante), una parte delle donne riceveva un prodotto a base di cimicifuga, mentre le altre non venivano trattate con alcun intervento aggiuntivo. A distanza di 12 mesi emergeva una

differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nella frequenza e nell'intensità delle vampate: il 46,7% delle donne trattate non segnalava più episodi, mentre tutte le pazienti non trattate presentavano ancora vampate. Inoltre, gli episodi più intensi risultavano presenti nel 24,4% delle donne trattate rispetto al 73,9% del gruppo di controllo. Tuttavia, il gruppo di controllo non riceveva alcun placebo, condizione che introduceva un rilevante *bias* metodologico e comprometteva l'affidabilità complessiva dei risultati.¹¹

In uno studio pilota (Pockaj et al. 2004) in aperto, non randomizzato e non controllato, sono state coinvolte 23 pazienti (21 valutabili, età 38-80 anni); di queste, 13 con storia di carcinoma mammario e solo 6 in trattamento con tamoxifene o raloxifene. La prima settimana le partecipanti non hanno ricevuto alcun trattamento (basale), mentre nelle successive 4 settimane hanno assunto un prodotto a base di *black cohosh* (Remifemin® 20 mg, 2 volte al giorno). La frequenza giornaliera degli episodi al basale (8,3 [range 3,7-18,9]) è diminuito (4,2 [0,0-18,1]) alla quinta settimana.¹²

In uno studio successivo (Pockaj et al. 2006) in doppio cieco, controllato e randomizzato con disegno *crossover* sono state coinvolte 132 pazienti (età 32,0-76,0 anni), delle quali 64 con storia di tumore della mammella, 44 in trattamento con tamoxifene e 36 con inibitori dell'aromatasi. Il protocollo ha previsto una settimana di valutazione basale e 4 settimane di trattamenti con cimicifuga o con placebo, seguiti da un incrocio tra i due gruppi (cioè somministrando la cimicifuga a quelle che avevano ricevuto un placebo e viceversa) senza un periodo di sospensione. I due trattamenti a confronto si sono associati a una diminuzione paragonabile sia della frequenza dei disturbi (-17% e -26%) sia dell'intensità degli episodi.¹³

In uno studio (Rostock et al. 2011) osservazionale prospettico su 50 pazienti (età 43-77 anni) con storia di tumore della mammella in trattamento con tamoxifene le pazienti hanno usato per 6 mesi un prodotto formulato con un estratto di cimicifuga. Alla scala usata per la valutazione dei disturbi (MRS II) è emersa una riduzione dei punteggi rilevati alla partenza dello studio (da 17,6 a 13,6). Le vampate di calore, la sudorazione, i disturbi del sonno e l'ansia sono migliorati e il 90% ha riferito una buona tollerabilità all'estratto di cimicifuga.¹⁴ Non trattandosi di uno studio controllato e randomizzato tali risultati hanno comunque un peso relativo.

Nel complesso la valutazione di questi studi non consente di giungere a conclusioni chiare, robuste e definitive sull'efficacia e la sicurezza dei preparati di cimicifuga nelle pazienti con

tumore della mammella in trattamento ormonale adiuvante. Emerge invece un quadro di significativa incertezza, legato a diversi fattori:

- i risultati degli studi non sono tra loro coerenti e solo alcuni indicano una qualche superiorità dei preparati esaminati rispetto ai trattamenti di controllo
- il numero di pazienti con storia di tumore della mammella in trattamento ormonale adiuvante incluse negli studi è limitato e spesso gli studi hanno valutato anche donne in menopausa senza storia di tumore della mammella
- solo alcuni studi sono stati condotti in cieco e sono stati controllati, compromettendo quindi la possibilità di effettuare un'analisi comparativa e di avere prove robuste di efficacia
- la durata degli studi è limitata se paragonata alla durata ottimale dell'ormonoterapia adiuvante e questo non permette di definire in modo affidabile i benefici e i rischi associati all'impiego di questi prodotti a lungo termine in questa popolazione
- i prodotti a base di cimicifuga esaminati sono diversi, rendendo difficile la generalizzazione dei dati
- alcuni studi hanno conflitti d'interesse che possono influenzare l'interpretazione dei risultati
- la sicurezza e la tollerabilità della cimicifuga non sono state valutate in modo approfondito, una mancanza critica vista la potenziale fragilità di queste pazienti.

A tale proposito, occorre sottolineare che l'impiego di preparati di cimicifuga non è esente da rischi, e il concetto che "naturale" equivalga a "sicuro" è una semplificazione falsa e ingannevole. Infatti, in letteratura sono stati segnalati in utilizzatori di preparati di cimicifuga casi di epatotossicità, di gravità variabile fino all'insufficienza epatica acuta, anche con esito fatale. Inoltre, l'uso di cimicifuga si associa ad altre reazioni avverse comuni come disturbi muscolo-scheletrici, sanguinamenti uterini e dolore al seno, eruzioni cutanee e disturbi gastrointestinali.¹⁵

Conclusione

Alla luce delle prove disponibili e delle incertezze persistenti, è fondamentale avere un approccio improntato alla massima cautela.

L'EMA raccomanda espressamente che le donne con storia di tumore della mammella si astengano dall'impiegare medicinali a base di cimicifuga per alleviare i disturbi della menopausa associati ai trattamenti adiuvanti.⁸

È importante sottolineare che l'uso della cimicifuga per questo specifico scopo non rientra tra quelli riconosciuti dal Ministero della Salute per gli integratori alimentari.⁹

Sebbene le donne in menopausa e quelle in terapia ormonale adiuvante per un tumore della mammella possano condividere disturbi simili, queste raccomandazioni indicano chiaramente che non è giustificato, né scientificamente supportato, estrapolare i benefici e i rischi riconosciuti per la popolazione generale in menopausa alla popolazione delle donne con tumore della mammella in trattamento ormonale adiuvante. I risultati disponibili non forniscono alcun supporto a tale estrapolazione e, soprattutto, non consentono di escludere l'esistenza di differenze significative tra le due popolazioni, né la possibilità di interazioni o effetti avversi specifici nelle donne con tumore della mammella. Ciò richiama un concetto fondamentale in farmacologia: l'origine "naturale" di un prodotto non ne assicura intrinsecamente la sicurezza e l'efficacia, soprattutto in condizioni cliniche complesse come quelle delle donne con un tumore della mammella.

Ne consegue la necessità di un confronto preventivo con il medico prima di intraprendere qualsiasi trattamento, inclusi quelli di origine naturale

Bibliografia

1. Associazione Italiana Oncologia Medica. Linea guida carcinoma mammario in stadio precoce, 2023; <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-in-stadio-precoce/> ○○○
2. Associazione Italiana Oncologia Medica. Linea guida carcinoma mammario in stadio avanzato, 2023; <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-avanzato/> ○○○
3. Peate M, Saunders C, et al. Who is managing menopausal symptoms, sexual problems, mood and sleep disturbance after breast cancer and is it working? Findings from a large community-based survey of breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat. 2021;187:427-35. ○○○
4. Hickey M, Basu P, et al. Managing menopause after cancer. Lancet 2024;403:984-96. ●●○
5. Agnew S, Crawford M, et al. The impact of symptom clusters on endocrine therapy adherence in patients with breast cancer. Breast 2024;75:103731. ○○○
6. Franzoi M, Agostinetti E, et al Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. Lancet Oncol. 2021;22:e303-e313. ●●○
7. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 12 ed., 2025; <https://pheur.edqm.eu/home> ○○○
8. European Medicines Agency. Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma, 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf ○○○
9. Ministero della Salute. Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali. (18A06095). (G.U. Serie Generale, n. 224 del 26 settembre 2018); <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=65948> ○○○
10. Jacobson J, Troxel A, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19:2739-45. ●●○
11. Hernández Muñoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. Maturitas 2003;44 Suppl 1:S59-65. ●●○
12. Pockaj B, Loprinzi C, et al. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. Cancer Invest 2004;22(4):515-21. ND
13. Pockaj B, Gallagher J, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. J Clin Oncol 2006;24(18):2836-41. ○○○

14. Rostock M, Fischer J, et al. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study. Gynecol Endocrinol 2011;27(10):844-8. ○○○
15. National Institutes of Health – Office of Dietary Supplements – Black Cohosh; 2020; <https://ods.od.nih.gov/factsheets/BlackCohosh-HealthProfessional/> ○○○

Legenda

- assenza di conflitti di interesse
- presenza di lievi conflitti di interesse
- presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- ND conflitti non dichiarati