

## TOS IN MENOPAUSA E RISCHIO DI K MAMMARIO

### Cosa sapevamo già

L'uso protratto della terapia ormonale sostitutiva (TOS) in post-menopausa è correlato con un aumentato rischio di cancro mammario (Kmamm), dovuto principalmente alla componente progestinica, in particolare medrossiprogesterone, noretisterone, levonorgestrel. Dopo la sospensione il rischio va declinando, ma rimane comunque più elevato per alcuni anni rispetto ai controlli che non hanno mai usato la TOS. Una recente metanalisi (1) ha riportato un aumento del rischio di Kmamm maggiore rispetto all'atteso.

### Lo studio

In questo contesto si inserisce il lavoro pubblicato su BMJ (2) lo scorso settembre 2020, che si è proposto come **obiettivo** di valutare il rischio di Kmamm associato ai differenti preparati di TOS e alla loro durata di assunzione. Il **disegno** dello studio prevedeva uno schema **caso-controllo** nell'ambito di coorti di pazienti provenienti dai due più rilevanti *database* dei Medici di Medicina Generale (MMG) del Regno Unito, *QResearch* e *Clinical Practice Research Datalink GOLD*, correlati con *Hospital Episode Statistics*, *Office for National Statistics*, dati di mortalità e (solo per *QResearch*) dati del registro oncologico.

Lo studio ha visto la **selezione** di **98611 donne** di 50-79 anni, cui era stato diagnosticato un **tumore della mammella** fra il 1998 e il 2018. I casi sono stati selezionati dai 2 *database* in accordo con i seguenti **criteri**:

1. diagnosi di Kmamm da parte del MMG;
2. mortalità;
3. ricovero ospedaliero;
4. inserimento nel registro oncologico.

Il gruppo di **controllo** era costituito da **457498 donne** di pari età e condizioni cliniche.

I risultati ottenuti dai due *database* sono stati valutati insieme ed è stato calcolato l'*odds ratio* (OR) per il tipo di TOS aggiustato per le caratteristiche personali, quali fumo di sigarette, consumo di alcolici, comorbidità, anamnesi familiare e farmaci assunti.

I **risultati** hanno mostrato che 33703 donne con diagnosi di Kmamm (34%) e 134391 controlli (31%) avevano utilizzato la TOS in passato (considerato almeno un anno prima della data di inserimento nello studio). Rispetto alle donne che non avevano mai utilizzato la TOS:

- **l'utilizzo in tempi recenti** (< 5 anni prima di essere selezionate per lo studio), con **durata di assunzione > 5 anni**, si associa a **incremento del rischio** di Kmamm: OR 1.15 (IC95% 1.09-1.21) per la terapia con solo estrogeno e 1.79 (IC95% 1.73-1.85) per quella con estrogeni + progestinici. Se si considera il tipo di progestinico utilizzato nell'associazione, il rischio più alto veniva osservato per noretisterone (OR 1.88, IC95% 1.79-1.99) e il più basso per diidrogesterone o tibolone (OR 1.24, IC95% 1.03-1.48);
- per le **utilizzatrici pregresse**:
  - se avevano **sospeso la TOS da più di 5 anni**:
    - l'uso del solo estrogeno per oltre 5 anni o della combinazione estrogeno + progestinico per meno di 5 anni non era legato ad alcun incremento di rischio;
    - l'utilizzo dell'associazione estro-progestinica per oltre 5 anni era associata a rischio aumentato (OR 1.16, IC95% 1.11-1.21), con incremento annuo dei casi attesi, che oscillava fra 2 (se < 60 anni) e 8 (se > 60 anni) donne/10000 casi;
  - se avevano **sospeso la TOS da meno di 5 anni**:
    - l'uso del solo estrogeno si accompagnava a un incremento annuo dei casi attesi, che oscillava fra 3 (se < 60 anni) e 8 (se > 60 anni) donne/10000 casi;
    - l'utilizzo dell'associazione estro-progestinica si accompagnava a un incremento annuo dei casi attesi, che oscillava fra 9 (se < 60 anni) e 36 (se > 60 anni) donne/10000 casi.



Lo studio, basato su dati di *real-world*:

- fornisce dati generalizzabili per quel che riguarda il rischio di Kamm rapportato con l'uso di TOS in post-menopausa;
- conferma un **rischio non aumentato per un uso non prolungato di estrogeni da soli o in associazione a diidrogesterone o tibolone**;
- conferma un incremento del rischio per uso > 5 anni, ma con un valore più basso per estrogeno e diidrogesterone o tibolone.

Lo studio non considera:

- istologia, stadio e stato recettoriale dei tumori;
- tasso di sopravvivenza e mortalità per tutte le cause nelle donne che hanno fatto uso di TOS.

### Cosa aggiunge

Lo studio evidenzia un rischio aumentato di Kamm associato all'uso protratto di TOS rispetto alla non assunzione ma più basso di quanto in precedenza riportato e un suo declino più significativo dopo la sospensione della TOS.

In **conclusione**, lo studio aggiunge evidenze alle attuali conoscenze, aiuta medici e donne a identificare la formulazione più appropriata per la TOS e dà indicazioni sulla durata di assunzione.

### Bibliografia

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* [2019, 394: 1159-68](#).
2. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* [2020, 371: m3873](#).