A 3 anni dalla sospensione della terapia ormonale sostitutiva aumenta rischio di cancro

Data 11 novembre 2008
Categoria ginecologia

A 3 anni dall'interruzione della terapia, non si evidenzia alcun aumento del rischio cardiovascolare nelle donne trattate precedentemente con la TOS, né benefici in termini di riduzione del rischio di fratture, mentre si rileva un notevole incremento del rischio di neoplasie.

Il trial clinico WHI (Women's Health Initiative) è stato condotto su 16.608 donne, sane e non isterectomizzate, in post-menopausa (50-79 anni di età) reclutate da 40 centri specializzati statunitensi nel periodo 1993-1998 e randomizzate al trattamento con estrogeni coniugati equini orali 0,625 mg/die associati a medrossiprogesterone acetato 2,5 mg/die (n = 8506) o a placebo (n = 8102).
L'obiettivo principale dello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo era valutare gli effetti della terapia ormonale sostitutiva (TOS) sulla prevenzione delle patologie cardiache e delle fratture dell'anca e sull'aumento del rischio di cancro al seno. Altre misure di esito incluse nel trial erano rappresentate da stroke, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, cancro colorettale, cancro endometriale, fratture ad altri sedi, mortalità da tutte le cause, ed un indice globale di tollerabilità ed efficacia.
Sebbene fosse stato disegnato per determinare le stime di rischio dopo 8 o 9 anni di terapia, lo studio WHI è stato interrotto prematuramente, dopo 5,6 anni di follow-up medio, a causa dell'aumento del rischio di cancro al seno invasivo tra le donne trattate e della mancata evidenza di benefici significativi con l'impiego della TOS.
La TOS è stata inoltre correlata ad un aumento del rischio di coronaropatia, stroke e tromboembolismo venoso, ma anche ad una riduzione del rischio di fratture e di cancro colorettale rispetto a placebo. Il tasso di mortalità non è stato invece influenzato dal trattamento. In seguito alla divulgazione di questi esiti, le linee guida e le indicazioni autorizzate della TOS sono state modificate* e le prescrizioni sono diminuite.

L'ulteriore analisi del WHI qui riportata, descrive gli outcome dopo interruzione della TOS a 2,4 anni di follow-up medio, su un totale di 15.730 donne, delle quali 8052 erano state precedentemente trattate con estroprogestinici e 7678 con placebo, seguite nel periodo compreso tra il 7 luglio 2002 ed il 31 marzo 2005. Le frequenze degli eventi per ogni gruppo di trattamento sono state calcolate nella fase interventistica, in quella post-interventistica e globalmente dividendo il numero di eventi per il tempo di sopravvivenza corrispondente a ciascuna fase. Le stime di HR (Hazard Ratio) sono state ricavate mediante analisi proporzionale di Cox e stratificate per età e patologie pregresse. È stata inoltre effettuata un'analisi di sensibilità per valutare i rischi nelle donne con alta aderenza alla terapia (=80%) nella fase interventistica.
L'aumento del rischio di eventi cardiovascolari osservato nel trial WHI in seguito al trattamento con la TOS non è stato riscontrato nella fase post-interventistica, risultando in questo caso sovrapponibile a quello rilevato durante la fase iniziale di randomizzazione (1,97 vs 1,70; HR 1,04 IC 95% 0,89-1,21).
Al contrario, nel periodo di follow-up è stato evidenziato un rischio maggiore di tutti i tipi di cancro nel gruppo che originariamente era stato trattato con la TOS rispetto al placebo (1,56% vs 1,26%; HR 1,24; 1,04-1,48). Per quanto riguarda il cancro colorettale non è stata rilevata alcuna differenza tra i bracci, ma si è osservata una riduzione del rischio, seppur non statisticamente significativa, di cancro endometriale nelle donne che avevano assunto la TOS.
Sebbene la mortalità per tutte le cause (1,20% vs 1,06%; HR 1,15; 0,95-1,39) sia risultata maggiore nel gruppo trattato con la TOS, tale differenza non raggiunge la significatività statistica. Il rischio di fratture dell'anca, vertebrali ed ad altri sedi risulta sovrapponibile tra i due bracci durante la fase post-interventistica.
L'indice globale dei rischi e dei benefici è rimasto immodificato dalla randomizzazione fino al follow-up medio di 2,4 anni (HR 1,12; 1,03-1,21), indicando che i rischi correlati alla TOS superano i benefici attesi nella prevenzione di malattie croniche. Dall'analisi di sensibilità che prendeva in considerazione l'aderenza alla TOS, le stime di HR risultavano sovrapponibili a quelle precedenti per tutti gli outcome, con l'eccezione del tasso di mortalità che appare significativamente più elevato nelle donne maggiormente aderenti alla terapia (HR 1,53; 1,04-2,24).

Gli autori riconoscono la necessità di particolare cautela nell'interpretazione dei risultati di quest'analisi, in quanto la sovrapposizione di dati provenienti da un RCT con quelli della metodologia osservazionale utilizzata nella fase post-interventistica, oltre che il basso numero di eventi individuati, limitano la precisione di alcune delle stime di rischio riportate.

In conclusione, a 3 anni dall'interruzione della terapia, non si evidenzia alcun aumento del rischio cardiovascolare nelle donne trattate precedentemente con la TOS, né benefici in termini di riduzione del rischio di fratture, mentre si rileva un notevole incremento del rischio di neoplasie. L'apparente aumento della mortalità è legato al maggior numero di casi di cancro, in particolare al polmone.
Le informazioni riportate nello studio non sono sufficienti per supportare o meno l'ipotesi relativa alla riduzione del rischio di insorgenza di carcinoma mammario dopo l'interruzione della TOS. L'indice globale di rischio resta comunque più elevato nelle donne randomizzate alla TOS rispetto a placebo. I trend temporali osservati nell'insorgenza di alcune patologie lasciano supporre che gli eventi evidenziati nella fase post-interventistica possano rappresentare effetti cumulativi o ritardati della TOS.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 22/11/2026 alle ore 1:23 | Pagina 1 di 2

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimento bibliografico

Heiss G et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299: 1036-45.

Il 3 dicembre 2003, in seguito alle evidenze degli studi WHI, WHIMS e MWS, l'EMEA ha modificato le indicazioni terapeutiche della TOS che non è più raccomandata come terapia di prima scelta per la prevenzione dell'osteoporosi. Quando impiegata nel trattamento della sintomatologia menopausale, va utilizzata solo per brevi periodi di tempo e a bassi dosaggi. A livello europeo è stato riconosciuto che la TOS:
- è associata ad un aumento del rischio di cancro al seno, all'endometrio e alle ovaie;
- aumenta il rischio di attacchi cardiaci, stroke e tromboembolia venosa;
- non ha mostrato alcun beneficio sulla funzione cognitiva e sulla qualità di vita.

Contestualmente, in Italia, il Ministero della Salute ha emesso una Nota Informativa Importante rivolta sia agli operatori sanitari che alle donne1.
1. Dalla letteratura 2008; 11: 2. www.ausl5.messina.it

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]