



## TOS e cancro mammario: cosa succede alla sospensione della terapia?

**Data** 01 ottobre 2009  
**Categoria** ginecologia

L'analisi dei dati dello studio WHI mostra che dopo la sospensione della terapia ormonale sostitutiva (TOS) il rischio di cancro mammario si riduce drasticamente.

Si tratta dell'analisi dei dati dello studio WHI nel quale donne in menopausa erano state trattate con estrogeni e progesterone oppure con placebo; gli autori hanno valutato anche i risultati della parte osservazionale dello studio. Nella parte randomizzata e controllata del trial, nei primi due anni, vennero diagnosticati meno casi di cancro mammario nel gruppo trattato rispetto al controllo, ma il numero di neoplasie aumentò successivamente tanto che, al termine del follow-up di 5,6 anni, si evidenziava un aumento del rischio associato alla terapia sostitutiva del 26% (HR 1,26; CI95% 1,02-1,55). Dopo la sospensione della terapia ormonale, nei 2,5 anni di follow-up post intervento, l'aumento del rischio diminuì rapidamente, nonostante la frequenza della mammografia fosse simile nei due gruppi.

Nella parte osservazionale dello studio l'incidenza di cancro mammario era all'inizio circa il doppio nel gruppo che assumeva la terapia ormonale, ma tale differenza si ridusse rapidamente nei due anni successivi all'interruzione del trattamento. Anche in questo caso la differenza nella frequenza con cui le donne eseguivano la mammografia rimase stabile nei due gruppi.

Gli autori concludono che il rischio di cancro mammario associato all'uso di estrogeni e progestinici si è ridotto drasticamente subito dopo la sospensione della terapia ormonale sostitutiva e questo non dipende dalla frequenza della mammografia.

### Fonte:

Chlebowski RT et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med 2009 Feb 5; 360:573-587.

### Commento di Renato Rossi

Dopo la pubblicazione dei risultati del WHI, nel 2002, si è assistito negli USA ad una drammatica riduzione nella prescrizione della terapia ormonale sostitutiva alle donne in post-menopausa e, contemporaneamente, si è evidenziata, per la prima volta, una diminuzione dell'incidenza di cancro mammario. Così mentre nel periodo 1990-1998 l'incidenza di cancro mammario era aumentata ad un tasso dell'1,7% all'anno, nel periodo 1998-2003 c'è stata un'inversione di tendenza. Dopo il 2003 si è assistito ad una diminuzione più pronunciata dell'incidenza, pari al 7%. La diminuzione si è verificata sia per i tumori *in situ* che per i tumori invasivi ed è più evidente nelle donne ultracentenari. I due fenomeni (riduzione nelle prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva e riduzione dell'incidenza di cancro mammario) sono state messe in probabile relazione di causa-effetto. Infatti si è osservato, per esempio, che la diminuzione di incidenza è più pronunciata per i tumori estrogeno-sensibili che per quelli non ormono-sensibili (8% versus 4%). Questa differenza appare ancora più netta se si limita l'esame dei dati alla fascia di pazienti comprese tra i 50 e i 59 anni (12% versus 4%). Anche se gli esperti richiamavano alla cautela suggerendo di aspettare dati provenienti da altri paesi prima di trarre conclusioni definitive, molti hanno visto in questo trend una prova "ragionevole" della responsabilità della terapia ormonale sostitutiva nell'aumentare il rischio di cancro della mammella.

Arrivano ora i risultati derivanti dal follow-up di 2,5 anni delle donne arruolate nello studio WHI e che ha esaminato cosa succede quando le pazienti smettono la terapia ormonale. Si tratta di una specie di "prova del nove" e sembra non ci sia molto da contestare: alla sospensione della TOS il rischio di cancro mamario si riduce inesorabilmente. Così per esempio nella parte randomizzata dallo studio il rischio di cancro mammario nelle donne trattate espresso in Hazard Ratio (HR) era di 1,26 con 95%CI 1,02-1,55 durante il periodo di trattamento, mentre diventava di 1,27 ma statisticamente non significativo nel periodo post-trattamento (HR 1,27; 95%CI, 0,91-1,78). Nella parte osservazionale dello studio l'Hazard Ratio era attorno a 2 durante il periodo di trattamento, mentre alla sospensione si verifica un brusco calo, tanto che diventa 1 sia nel 2003 che nel 2004. Dato che questo comportamento non può essere giustificato, in entrambi gli studi, da una diversa frequenza dello screening mammografico nei vari gruppi, la spiegazione più verosimile e la più plausibile dal punto di vista fisiopatologico è che la responsabilità sia da imputarsi all'interruzione della TOS.

Le conseguenze pratiche di quest'analisi sono semplici: conviene attenersi alle linee guida e ai documenti di consenso elaborati dalle varie società scientifiche che consigliano di prescrivere la TOS ai dosaggi più bassi solo nelle pazienti con sintomi menopausali importanti e per il tempo strettamente necessario al loro controllo oppure nei casi di menopausa precoce.

### Referenze

1. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2987>