

## ***TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E NEOPLASIE***

### ***Come mantenere i benefici riducendo i rischi***

**Bernardo Bonanni**

**Divisione di Farmacoprevenzione**

**Istituto Europeo di Oncologia**

Nel corso dell'ultimo secolo, con l'aumento dell'aspettativa di vita, il climaterio e gli anni successivi alla menopausa sono diventati importanti per una quota sempre maggiore di donne. Oggi, la maggior parte delle donne non solo raggiunge la menopausa, ma vive un terzo o più della vita dopo questo evento.

Per assicurarsi una buona qualità di vita in questo periodo la donna può valutare con il suo medico l'opportunità di effettuare la terapia ormonale sostitutiva (TOS).

Molte donne però esitano ad assumerla o la interrompono precocemente per il timore di sviluppare un tumore al seno. Bisogna tuttavia cogliere l'entità reale di questo potenziale rischio.

Recenti studi clinici (Women's Health Initiative, 2002 e Million Women Study, 2003) hanno per lo più confermato i dati noti dai precedenti studi epidemiologici: un rischio mammario (2,3% all'anno) molto simile a quello di ogni anno di ritardata menopausa (2,8%) e che, complessivamente, si può definire moderato.

In particolare, per quanto riguarda lo studio WHI, un trial randomizzato su 16.608 donne, è opportuno fare alcune constatazioni generali rispetto alla casistica esaminata: le signore avevano una età media di 63 anni (circa il 20% superava i 70 anni) e erano spesso in condizioni di sovrappeso. Tutte avevano assunto un unico tipo di TOS orale, in cui il progestinico era il medrossiprogesterone acetato, che più di altri progestinici può essere correlato all'insorgenza di un tumore del seno. In una popolazione di questo tipo non stupisce quindi che si sia evidenziata una maggiore incidenza di tumore al seno e, soprattutto, un aumentato rischio cardiovascolare. Da ricordare tuttavia che nelle donne che hanno assunto TOS combinata l'insorgenza di tumore del colon si è ridotta del 40%.

I dati del MWS vanno a loro volta interpretati con cautela specie perché si tratta di uno studio non randomizzato, ma solo osservazionale, sia pure su un vasto campione. Lo studio ha comunque evidenziato che la problematica è correlata all'assunzione prolungata (il rischio non è realmente significativo prima dei 3 anni dall'inizio della TOS) e che, in ogni caso, si riduce rapidamente alla sospensione del farmaco. Inoltre la terapia transdermica sembra essere associata ad una probabilità minore rispetto alla terapia orale e l'eventualità si abbassa ulteriormente nelle utilizzatrici di preparati contenenti solo estrogeni.

Tenendo presente l'importanza come i limiti di questi dati, è sempre opportuno che venga effettuata un'analisi clinica accurata del profilo di rischio complessivo di ogni donna (quadro mammario, cardiovascolare, osseo, genitale, cognitivo, sfera psicologica e sessuale, qualità di vita) prima di decidere se iniziare e/o proseguire la TOS. Se sono presenti fattori di rischio, ad esempio cardiovascolare, i trattamenti dovrebbero essere di breve durata (<3 anni) e, se possibile, andrebbe sempre privilegiato l'uso di dosi basse di estrogeno e progestinico. Se però la donna è entrata in menopausa precocemente (<50), non è necessario sospendere improvvisamente la terapia, ma al raggiungimento dei cinquant'anni andrà discusso un programma di riduzione graduale delle dosi.

E' importante ricordare che nel periodo del climaterio la donna deve sempre controllare i fattori di rischio cardiovascolare (trattamento ipertensione, eliminazione fumo) e dell'osteoporosi (uso associato di calcio e vitamina D, alimentazione corretta, esercizio fisico regolare). In particolare, dal punto di vista della prevenzione oncologica, è utile che la signora si sottoponga a controlli clinici regolari: mammografia, visita senologica e visita ginecologica annuale.

Un ulteriore aiuto a queste signore può essere fornito dallo STUDIO HOT (**H**ormone replacement therapy **O**pposed by low dose **T**amoxifen), uno studio clinico su scala nazionale (46 Centri sparsi su tutto il territorio nazionale) coordinato dall'Istituto Europeo di Oncologia di Milano che ha l'obiettivo di diminuire il rischio di comparsa di un tumore alla mammella durante la TOS utilizzando il tamoxifen, un farmaco notoriamente protettivo per il seno sia in terapia che in prevenzione, ma ad una dose ridotta ad ¼ rispetto alla dose "standard" in modo da minimizzare i suoi potenziali effetti indesiderati.

Lo studio prevede che le partecipanti (sia le signore che hanno intenzione di intraprendere la TOS sia quelle che la stanno utilizzando già da tempo) vengano seguite gratuitamente per cinque anni con una visita senologica ogni sei mesi e una mammografia annuale. Al termine di questo periodo le signore (che nel frattempo potranno anche aver sospeso la terapia ormonale) sospenderanno il trattamento con tamoxifen o placebo, ma continueranno ad essere seguite con un programma di follow-up che prevede una visita senologica e una mammografia annuali per ulteriori cinque anni.

Lo studio HOT non si è ancora concluso ma, dopo quasi 4 anni, possiamo affermare che stiamo ottenendo risultati molto incoraggianti, innanzitutto sulla sicurezza del trattamento. Pur non potendo ancora fornire dati clinici certi sulla prevenzione del tumore al seno, ci sembra interessante puntualizzare alcune differenze essenziali che abbiamo riscontrato nei confronti dello studio WHI.

I soggetti inclusi nello studio americano assumevano esclusivamente una specifica TOS per via orale, mentre nel nostro studio abbiamo anche moltissime donne che assumono la terapia per via transdermica. La popolazione studiata nel WHI è di circa 10 anni maggiore della nostra (una media di 63 anni contro 53), inoltre i due terzi delle donne erano sovrappeso (di queste, un terzo

francamente obese). Invece solo un terzo delle donne dello studio HOT è in sovrappeso e solo l'8% di loro si può considerare obesa. Tutto questo non è un fattore di poco valore: l'età più avanzata e il sovrappeso sono due elementi molto importanti, entrambi si possono considerare fattori di rischio sia per i tumori mammari che per le malattie cardiocircolatorie.

Facendo un primo confronto fra i due studi, appare già chiaro che nelle 1862 donne finora incluse nell'HOT vi è una percentuale decisamente più bassa di disturbi cardiocircolatori e ginecologici, con pochissimi tumori al seno e nessun tumore all'utero. E' già evidente la sicurezza di questa associazione farmacologica, a fronte di una tollerabilità molto buona.

L'incidenza dei drop out è di circa il 20%: solo nel 30 % è attribuibile ad effetti collaterali, mentre il restante 70% è da attribuire a ritiri volontari per motivi non legati a problematiche cliniche.

Per quel che riguarda gli eventi medici gravi, a oggi sono stati registrati 17 tumori, dei quali 11 mammari, 6 eventi ginecologici non maligni, e 13 eventi cardiovascolari. Se paragoniamo questi dati preliminari ai risultati dello studio WHI, ne emergono interessanti considerazioni. Infatti a fronte di una incidenza praticamente sovrapponibile dei tumori al seno, la differenza diventa importante a favore dello studio HOT se consideriamo l'incidenza di VTE ed eventi cardiovascolari.

Riteniamo che le caratteristiche delle due popolazioni in termini di età ( 63.2 +/- 7.1 vs 53.4+/-5.0 rispettivamente per lo studio WHI e lo studio HOT) e BMI (28.5+/-5.8 vs 24.1+/-1.8 rispettivamente per lo studio WHI e lo studio HOT) e tipo di progestinico utilizzato (ricordiamo che nello studio WHI veniva utilizzato solo MAP per via orale mentre in Italia si utilizzano soprattutto progestinici di nuova generazione ed il 50% della nostra casistica utilizza la via transdermica) possano giocare un ruolo importante nella diversa incidenza degli eventi sopramenzionati.

Inoltre, grazie all'ampia casistica raccolta recentemente abbiamo dato il via a 3 studi collaterali con i seguenti endpoints:

- Effetto del tamoxifen a basse dosi (5 mg/die) sull'endometrio che valuteremo mediante biopsia endometriale dopo almeno 3 anni di trattamento attraverso la determinazione del Ki67.
- Modificazione della densità mammografica
- Polimorfismi (SNPs) di diversi geni coinvolti nel rischio mammario, correlazione con la densità mammografica basale e metabolismo del tamoxifen.

~~—Modificazione della densità mammografica.~~

~~—Polimorfismi (SNPs) di diversi geni coinvolti nel rischio mammario, correlazione con la densità mammografica basale e metabolismo del tamoxifen.~~

