

HRT e mammella: influenza dei progestinici

N. BIGLIA, F. KUBATZKI, E. UJCIC, O. WANDJI, D. MARENCO, P. SGANDURRA, P. SISMONDI

Introduzione

A distanza di oltre due anni dalla prima pubblicazione, la principale eredità degli studi americani *Women's Health Initiative* (WHI) (1, 2) e dello studio inglese *One Million Women* (MWS) (3) per quanto riguarda il carcinoma della mammella è la conferma che l'uso di preparati contenenti estrogeni e progestinici influenza il rischio in modo maggiore rispetto agli estrogeni da soli.

Gli estrogeni sono implicati nella crescita e nella progressione del tumore mammario sia attraverso un'azione diretta sulle cellule, sia tramite fattori di crescita, recettori ed oncogeni. L'azione dei progestinici sulla mammella è meno chiara; gli studi in vitro hanno fornito risultati contrastanti, con un'azione inibente o stimolante la proliferazione tumorale in relazione alla dose, al modello sperimentale ed al tipo di preparato utilizzato.

Il ruolo dei progestinici nel carcinoma della mammella è quindi oggi di grande attualità, anche se i dati appaiono ancora contrastanti, in particolare sul tipo di progestinico utilizzato, sullo schema di trattamento, sequenziale o combinato continuo, e sul tipo di terapia estrogenica, orale o transdermica, associata (4). Meritano attenzione in particolare i dati di un recente studio francese che hanno fornito risultati rassicuranti, dimostrando come alcuni preparati non determinino alcun aumento del rischio anche per periodi di assunzione rilevanti (5).

HRT e carcinoma della mammella. Influenza dello schema di trattamento

Tutti i più recenti studi epidemiologici sono concordi nell'attribuire un maggior rischio alle associazioni estrogeno-progestiniche rispetto agli estrogeni da soli (1-3, 5-9).

In realtà, questo dato era emerso per la prima volta già nello studio collaborativo pubblicato nel 1997 (10), dove il RR era 1.15 e 1.53 in coloro che assumevano estrogeno-progestinici rispettivamente da meno di 5 anni e da più

di 5 anni, in confronto ad un RR di 0.99 e 1.34 per chi assumeva solo estrogeni. In questa rianalisi tuttavia, che comprendeva oltre il 90% dei dati epidemiologici allora disponibili, si conosceva il preparato utilizzato solo nel 39% dei casi e di questi solo il 12% associava un progestinico all'estrogeno. Inoltre gli studi inclusi erano stati per la maggior parte condotti negli Stati Uniti, dove negli anni '70 e '80 erano utilizzati prevalentemente estrogeni coniugati equini (EC) orali ad alte dosi non associati al progestinico; quando si utilizzava il progestinico, questo era in genere il medrossiprogesterone acetato (MPA) secondo schema sequenziale. Nei paesi anglosassoni invece, lo schema di terapia più diffuso prevede l'impiego di estradiolo valerianato per os in combinazione continua con progestinici di derivazione androgenica (noretisterone acetato - NETA - o levonorgestrel), mentre in Francia e in Italia sono diffusi gli estrogeni per via transdermica, associati in Francia per lo più al progesterone micronizzato ed in Italia a progestinici caratterizzati da un profilo non androgenico, come il didrogesterone ed il ciproterone acetato.

Negli anni successivi numerosi studi, sia americani (7-9), sia nord europei (6), hanno evidenziato come il rischio di carcinoma mammario fosse neutro o poco aumentato con l'uso di estrogeni da soli, anche per lunghi periodi, e fosse invece maggiore per le associazioni estrogeno-progestiniche, sebbene con grande variabilità di risultati in relazione al tipo di progestinico ed allo schema, sequenziale o combinato continuo.

Nello studio americano *Breast Cancer Detection Demonstration Project*, un ampio studio di coorte su 46.355 donne in menopausa con oltre 2.000 casi di carcinoma mammario ed un follow-up medio di 10 anni, l'aumento del rischio di carcinoma mammario è maggiore per gli estrogeni + progestinici, in genere in schema sequenziale (RR = 1.4; 95% CI 1.1-1.8), rispetto ai soli estrogeni (RR = 1.2; 95% CI 1.0-1.4), con un aumento del RR per anno d'uso rispettivamente di 0.01 e di 0.08 (7). Anche in un altro studio americano su 1897 casi e 1637 controlli, Ross riporta che l'uso di soli estrogeni anche per 15 anni non si associa ad un aumento del rischio di carcinoma (OR 1.06; CI 0.97-1.15), mentre vi è un aumento del rischio nelle donne trattate con progestinici (8). La stima dell'en-

tività del rischio per 5 anni d'uso risulta maggiore per la terapia sequenziale (OR = 1.38; 95% CI = 1.13-1.68) rispetto allo schema combinato continuo (OR = 1.09; 95% CI = 0.88-1.35). Anche nello studio di Weiss si osserva un maggior rischio per le associazioni estro-progestiniche in generale rispetto ai soli estrogeni, con un RR per oltre 5 anni d'uso rispettivamente di 1.37 (95% IC 1.06-1.77) e di 0.81 (95% IC 0.63-1.04); tuttavia, al contrario dei precedenti, il rischio appare aumentato solo per l'uso recente e per oltre 5 anni di schemi combinati continui (OR = 1.54; 95% IC 1.10-2.17), a differenza delle associazioni sequenziali (9).

Fra gli studi condotti in nord Europa, si segnala lo studio svedese della Magnusson, dove il rischio risulta elevato solo tra le donne trattate con estrogeni associati a progestinici di derivazione androgenica, con un aumento dell'8% per ogni anno di terapia ed un RR dopo 10 anni di trattamento di 3.41 (95% IC 1.91-6.08); l'aumento del rischio con l'assunzione di progestinici derivati dal progesterone è invece di 0.95 per ogni anno d'uso (95% IC 0.80-1.14) (6). Fra le donne trattate con progestinici derivanti dal testosterone inoltre, il rischio risulta elevato solo per gli schemi combinati continui (OR per anno d'uso = 1.19; 95% IC 1.09-1.31), rispetto alla somministrazione sequenziale ciclica (OR per anno d'uso = 1.03; 95% IC 0.94-1.13).

Anche nel più recente studio delle infermiere danesi, riferito ad oltre 10.000 donne, di cui il 25% trattato con HRT, il RR è di 1.96 (95% IC 1.16-3.35) per i soli estrogeni e di 2.7 (95% CI 1.96-3.73) per gli estroprogestinici, con un aumento più marcato per gli schemi combinati continui (RR 4.16; 95% CI 2.56-6.75) rispetto ai sequenziali (RR 1.94; 95% CI 1.26-3.00) (11).

Lo studio WHI, pubblicato fra il 2002 ed il 2004, è stato il primo grande studio prospettico e controllato con placebo, che ha confermato come gli estrogeni da soli non aumentino il rischio di carcinoma mammario a differenza degli estroprogestinici (1, 2). Nel 2002 infatti sono stati pubblicati i risultati del braccio di trattamento con estrogeni + progestinici secondo uno schema combinato continuo, che hanno confermato globalmente fra le donne trattate un RR di carcinoma della mammella di 1.26 (1). Come nei precedenti lavori, l'aumento di rischio diventa evidente solo dopo un periodo di assunzione superiore a 4 anni; inoltre, se si considerano solo le donne che prima di essere arruolate nel WHI non avevano mai assunto ormoni, il RR non si discosta dall'unità (HR = 1.06; 95% IC 0.81-1.38), mentre sale a 2.13 per le donne che avevano già utilizzato la HT per 5 anni e a 4.6 per una durata di trattamento compresa fra 5 e 10 anni. Recentemente sono stati pubblicati anche i risultati del braccio di trattamento con soli estrogeni del WHI, riferito ad oltre 10.000 pazienti, che non evidenziano alcun aumento di rischio di carcinoma mammario rispetto al placebo (2). Al contrario, dopo un follow-up

medio di 6.8 anni, il R.R. è ridotto, ai limiti della significatività statistica (RR = 0.77; 95% CI 0.59-1.01), con 26 casi su 10.000 persone/anno fra le donne trattate con soli estrogeni e 33 casi per 10.000 persone/anno nel gruppo placebo. Anche lo studio osservazionale *One Million Women* (3), condotto in Inghilterra, pur essendo completamente diverso come impostazione, ha riscontrato un aumento di rischio superiore per le associazioni estroprogestiniche (RR = 2) rispetto ai soli estrogeni, senza differenze sostanziali in relazione allo schema o al tipo di progestinico.

Negli ultimi due anni sono stati pubblicati i risultati di due studi condotti in Francia, un paese che si avvicina alle abitudini prescrittive italiane in quanto prevale l'uso degli estrogeni transdermici associati a progestinici con un profilo non androgenico (5, 12).

Il primo studio è uno studio di coorte su 3175 donne seguite per una media di 8.9 anni, la metà delle quali in trattamento ormonale sostitutivo (12). Di queste, l'83% utilizzava estrogeni per via transdermica associati a progestinici diversi dal MPA, che rappresentava meno del 3% dell'intera serie; per la maggior parte erano utilizzati progesterone micronizzato (58%) o didrogesterone (10%). I casi di tumore mammario insorti fra le donne trattate sono stati confrontati con i casi attesi nella popolazione generale della stessa fascia di età sulla base dei dati del Registro nazionale francese dei tumori FRANCIM. In totale sono stati diagnosticati 105 cancri nella coorte in esame, di cui 43 fra le donne non in terapia e 62 fra quelle che assumevano HRT rispetto ai 65 casi attesi, con un rapporto espresso come SIR di 1.11 (95% CI 0.75-1.66). Il maggior numero di casi nella coorte in esame rispetto alla popolazione generale viene attribuito dagli autori alla maggiore sorveglianza mammografica a cui in genere si sottopongono le donne in trattamento ormonale rispetto alla popolazione generale ed al maggior numero di soggetti appartenenti a categorie socio-economiche elevate fra le donne trattate, che rappresenta un noto fattore di rischio per il carcinoma mammario. All'interno della coorte in esame tuttavia, il RR di cancro non è aumentato fra le donne che usavano la HRT rispetto a quelle non trattate, con un RR globale di 0.98 (95% CI 0.65-1.5). Il RR fra le donne che usavano associazioni estro-progestiniche è di 1.12 (95% CI 0.73-1.75) e non si evidenzia alcun aumento del rischio con l'aumentare della durata d'uso, con un RR per anno d'uso di 1.005 (95% CI 0.97-1.05).

Lo studio più importante tuttavia, pubblicato alla fine del 2004 e ripreso con una certa risonanza anche dai media, è noto con il nome di E3N-EPIC ed è uno studio di coorte condotto su oltre 54.000 donne francesi seguite per una media di 5.8 anni; in questo periodo si sono sviluppati 948 casi di carcinoma mammario. Anche in questo studio la maggior parte delle donne usava estro-progestinici (83%), con estrogeni principalmente

per via transdermica, associati a progesterone micronizzato nel 20% dei casi oppure a progestinici non derivati dal testosterone (58%) come ciproterone acetato, nomegestrolo e MPA. Solo il 10% delle donne aveva usato estrogeni da soli, il 5% una terapia topica vaginale e meno del 5% progestinici di tipo androgenico.

Il RR globale di carcinoma mammario è di 1.2 (95% CI 1.1-1.4) rispetto ai controlli non trattati; suddividendo in base al tipo di trattamento l'aumento di rischio è significativo solo per le associazioni che utilizzano progestinici sintetici (RR 1.4; 95% CI 1.2-1.7), mentre gli estrogeni da soli (RR 1.1; 95% CI 0.8-1.6), gli estrogeni vaginali (RR 0.7, 95% CI 0.4-1.2) o gli schemi con progesterone micronizzato (RR 0.9; 95% CI 0.7-1.2) non determinano alcun significativo aumento di rischio. Non emerge inoltre alcuna significativa correlazione con la durata d'uso, con l'eccezione sempre degli EP sintetici dove si evidenzia un trend ai limiti della significatività ($p=0.07$).

Solo per le donne trattate con EP sintetici inoltre il rischio di cancro risulta aumentato dopo soli due anni di terapia (RR 1.6; 95% CI 1.3-2.0).

Al contrario, con gli estrogeni transdermici, da soli (RR = 0.3; 95% CI 0.1-0.8) o in associazione con progesterone micronizzato (RR 1.2; 95% CI 0.8-1.7), non emergono significativi aumenti del rischio anche per terapie di durata superiore ai 4 anni.

Bibliografia

1. DE LIGNIERES B., DE VATHAIRE F., FOURNIER S., URBINELLI R., ALLAERT F., LE M.G., KUTTENN E.: *Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women*. *Climacteric*, 5: 332-340, 2002.
2. FOURNIER A., BERRINO F., RIBOLI E., AVENEL V., CLAVEL-CHAPELON F.: *Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort*. *Int J Cancer*, 18; (Epub ahead of print), 2004.
3. MAGNUSSON C., BARON J.A., CORREIA N., BERGSTROM R., ADAMI H.O., PERSSON I.: *Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy*. *Int J Cancer*, 81:339-444, 1999.
4. ROSS R.K., PAGANINI-HILL A., WAN P.C., PIKE M.C.: *Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogens versus estrogen plus progestin*. *J Natl Cancer Inst*, 92: 328-332, 2000.
5. SCHAIRER C., LUBIN J., TROISI R., STURGEON S., BRINTON L., HOOVER R.: *Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk*. *JAMA*, 283:485-491, 2000.
6. STAHLBERG C., PEDERSEN A.T., LYNGE E. et al.: *Increased risk of breast cancer following different regimens of HRT frequently used in Europe*. *Int J Cancer*, 109(5): 721-7, 2004.
7. WEISS L.K., BURKMAN R.T., CUSHING-HAUGEN K.L., VOIGT L.F., SIMON M.S., DALING J.R., NORMAN S.A., BERNSTEIN L., URSIN G., MARCHBANKS P.A., STROM B.L., BERLIN J.A., WEBER A.L., DOODY D.R., WINGO P.A., MCDONALD J.A., MALONE K.E., FOLGER S.G., SPIRTAS R.: *Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk*. *Obstet Gynecol*, 100:1148-1158, 2000.
8. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial*. *JAMA*, 288:321-333, 2002.
9. THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STEERING COMMITTEE. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy*. *JAMA*, 291: 1701-1712, 2004.
10. MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. *Lancet*, 362: 419-427, 2003.
11. Position Statement. *Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society*. *Menopause*, 10: 113-132, 2003.
12. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 without breast cancer*. *Lancet*, 350:1047-1059, 1997.

Conclusioni

Sembra esserci accordo in letteratura sul fatto che l'uso di estrogeni da soli, anche per periodi di tempo prolungati dopo la menopausa, non determina alcun effetto sul rischio di tumore mammario.

Questo tipo di trattamento è tuttavia riservato alle donne isterectomizzate, anche se la ricerca medica sta valutando la possibilità di ridurre sempre più, anche in donne con l'utero, il periodo di associazione del progestinico.

Nell'ambito delle molteplici associazioni estrogeno-progestiniche oggi disponibili in commercio, i dati non consentono di trarre conclusioni definitive riguardo all'eventualità che uno schema, sequenziale o combinato continuo, sia da preferire per un minor impatto sulla mammella. In assenza di studi epidemiologici italiani, sono tuttavia particolarmente importanti i dati dei recenti studi francesi, dove è ampia la diffusione di preparati transdermici e l'impiego di progestinici non androgenici.

I risultati dello studio E3N sono rassicuranti sia in generale, in quanto evidenziano un modesto aumento di rischio relativo fra le donne trattate, compreso fra 1.2-1.4, sia in particolare per alcuni tipi di terapia, che paiono del tutto privi di effetti sfavorevoli sulla mammella.