

Commento a cura della Società Italiana di Ginecologia della Terza Età (SIGITE) e Società Italiana per la Menopausa (SIM) riguardo l'articolo pubblicato dal gruppo di epidemiologi guidati da Valerie Beral (1), che avevano già pubblicato il famoso Million Women Study (MWS) (2), studio retrospettivo di coorte, che in sé contiene tutte le pecche e le incertezze di questo tipo di studi (3).

La pubblicazione è una metanalisi che riporta un aumento del rischio di cancro della mammella in seguito all'uso in menopausa di terapie ormonali sostitutive (TOS). Il lavoro presenta alcune particolarità che ne minano profondamente i risultati. Dalla lettura del testo non risulta chiara la sorgente dei dati analizzati. Sono stati inclusi studi pubblicati e non pubblicati, generando una serie di perplessità sostanziali, proprio sui dati su cui sono state effettuate le analisi, estrapolate conseguenze e costruite considerazioni globali. Questa anomala metodica di valutazione mette insieme tutti i dati che gli Autori hanno avuto a loro disposizione. Apparentemente questa metodologia può sembrare un punto di forza dello studio stesso. Al contrario, così facendo si perdono le prerogative dei diversi studi, che presentano tutti vantaggi e limiti. Inoltre, non si capisce perché alcuni degli studi pubblicati e tra i più importanti siano stati palesemente ignorati.

Alcuni risultati dello studio confermano quanto ormai accertato

- le terapie estrogeniche vaginali non aumentano il rischio di tumore della mammella
- la TOS non aumenta il rischio di tumore della mammella nelle donne sovrappeso/obese

L'aumento del rischio non compare nel primo anno di utilizzo, ma viene riportato durante i primi anni (anni 1-4) di utilizzo e permane anche anni dopo l'interruzione della TOS. In questa metanalisi, l'aumento del rischio compare sia nelle donne trattate sia con combinazioni di estrogeni e progestinici che con i soli estrogeni. Non è stata evidenziata alcuna differenza tra i diversi tipi di estrogeni. Questo risultato cozza con le più recenti acquisizioni su estrogeni e carcinoma della mammella, essendo ormai dimostrato e confermato da studi epidemiologici, osservazionali e randomizzati che la terapia con estrogeni coniugati, ha un impatto minore sul rischio di tumore della mammella e rispetto alla terapia con altri estrogeni e alle combinazioni estroprogestiniche. Inoltre, è ormai accettato che i diversi progestinici hanno un effetto diverso sulla mammella (4-7). Riportare i dati ignorando completamente imponenti studi che dimostrano il contrario è persino scorretto alla luce delle differenze ormai accertate.

Ugualmente viene enfatizzato un aumento del rischio di cancro mammario in donne in menopausa precoce o comunque giovani che fanno uso di TOS. L'assenza di qualsiasi considerazione sugli effetti della menopausa precoce (sotto i 45 anni) sul rischio cardio-vascolare, osteoporosi e fratture, sviluppo di problemi neurocognitivi, è almeno singolare. Oggi l'uso della TOS nelle donne più giovani viene fortemente raccomandato, almeno fino al momento dell'età media di insorgenza della menopausa nella popolazione generale (51 anni). Nella Discussione non viene assolutamente menzionato che comunque la TOS nel lungo periodo riduce il rischio cardiovascolare, la mortalità totale e che questi sostanziali benefici si mantengono per un decennio dopo la sospensione della terapia (8-9). Un'analisi condotta e commentata in questo modo non aiuta nessuno.

In conclusione:

- Non è chiaro da dove siano stati ricavati parte dei dati presentati. I dati sono stati comunque desunti da vecchi studi, gravati da importanti bias ed imprecisioni, che ne minano l'autorevolezza.
- Le terapie ormonali cui si riferisce lo studio erano terapie utilizzate 25-30 anni or sono, soprattutto in Nord Europa e Nord America con dosi di estrogeni elevate e combinate con progestinici come medrossiprogesterone acetato o noretisterone, da tempo non più utilizzati o commercializzati in Italia.
- Il progesterone naturale e molti progestinici (drospirenone, dienogest, didrogesterone) hanno profili di sicurezza completamente diversi
- I risultati dello studio non si applicano alle terapie utilizzate oggi e quindi non sono rappresentativi del contesto clinico attuale.
- Nella pratica clinica la chiave resta la personalizzazione della TOS scegliendo tipo, dosi e via di somministrazione, in base alle caratteristiche ed alle esigenze della singola donna.

REFERENZE

1. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence." Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *The Lancet* 29th August 2019.
2. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27
3. Cox et al., Big data: Some statistical issues. *Stat Probab Lett.* 2018 May; 136: 111-115.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; 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.* 2002;288(3):321-333.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf R, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(13):1701-1712.
6. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107:103-111.
7. Stanczyk F Z., Hapgood J.P., Winer S, Mishell, Jr D.R. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects. *Endocr Rev.* 2013 Apr; 34(2): 171-208.
8. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 12:1016-1022.
9. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017;318(10):927-938.