

## TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E RISCHIO DI CANCRO OVARICO

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

A febbraio 2015 è stata pubblicata su Lancet una meta-analisi sull'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa e il rischio di sviluppare il cancro ovarico (1).

La necessità di avere maggiori informazioni su un possibile aumentato rischio di cancro ovarico in donne che assumono TOS è dettata dal fatto che le attuali linee guida europee non prendono assolutamente in considerazione questa malattia, mentre quelle inglesi, di più recente revisione, suggeriscono che il rischio di sviluppare una neoplasia ovarica possa aumentare con l'utilizzo di TOS per lungo tempo.

In tutto il mondo, il numero di nuovi casi di tumore ovarico è di circa 12.1 per 100.000 donne/anno (dal 2008 al 2012) (2). Fino al 2002 tale numero era di circa 14.5 nuovi casi per 100.000 donne/anno (3). Tale riduzione di incidenza potrebbe essere correlata a una riduzione della percentuale di donne che assumono la TOS. Lo studio prospettico WHI, che rappresenta uno spartiacque fra uso smodato e poi più ragionato della TOS, ha valutato l'uso di TOS in donne con utero ed è stato interrotto dopo circa 5 anni di *follow-up*, quando ne erano previsti circa 8, a causa dei risultati che avevano evidenziato un aumento dei rischi (incremento del rischio di cancro mammario, aumento di coronaropatie, *ictus* e tromboembolismo venoso) rispetto ai benefici (riduzione delle fratture da osteoporosi e di cancro del colon) (4).

La **meta-analisi** ha preso in esame **52 studi epidemiologici, 17 prospettici e 35 retrospettivi**, per un totale di **21.488 donne in post-menopausa, affette da carcinoma ovarico**; i controlli erano donne in post-menopausa, senza tumore ovarico, non ovariectomizzate. I casi e i controlli sono stati appaiati per età BMI, utilizzo di contraccettivi orali ed età della menopausa. La quasi totalità delle pazienti era residente in Nordamerica, Europa e Australia.

Sono state ottenute informazioni circa lo stato socio-economico, la storia riproduttiva, l'utilizzo di TOS. Per evitare un fattore di confondimento sono state escluse tutte le donne isterectomizzate prima dei 55 anni di età. Le informazioni circa la TOS riguardavano l'assunzione o meno, se era in corso, età al momento della prima prescrizione e data dell'ultima assunzione. La TOS è stata suddivisa sulla base alle formulazioni in: estroprogestinici, estrogeni, altre formulazioni o formulazioni non note. L'istologia tumorale è stata suddivisa in: maligna – *borderline* e in epiteliale - non epiteliale. Le neoplasie epiteliali sono state inoltre suddivise in: sierose – endometrioidi - mucinose – a cellule chiare.

Di tutti i casi, ben 12.110 pazienti erano state arruolate in studi prospettici e il 55% di queste aveva assunto la TOS per un periodo medio di circa 6 anni. Al contrario, negli studi retrospettivi solo il 29% delle donne aveva assunto TOS, con una durata media di circa 4 anni.

Dalla meta-analisi è emerso che **le donne che usavano TOS avevano un rischio significativamente più elevato di sviluppare cancro ovarico** rispetto a quelle che non ne facevano uso (RR 1.2, IC95% 1.15-1.26;  $P < 0.0001$  per gli studi prospettici; RR 1.14, IC95% 1.10-1.19,  $p < 0.0001$  per tutti gli studi combinati).

È stato evidenziato come il **rischio fosse fortemente correlato al recente utilizzo di TOS**. I ricercatori hanno inoltre evidenziato come negli studi prospettici il rischio fosse maggiore tra le donne che stavano assumendo la terapia. **Il rischio rimaneva elevato anche alla sospensione della terapia e per i successivi 5 anni** (RR 1.23, IC95% 1.09-1.37;  $p = 0.0006$  negli studi prospettici); tale rischio diminuiva man mano che passavano gli anni dalla sospensione della TOS, sebbene quando protratta per almeno 5 anni vi era ancora un rischio aumentato del 10% anche dopo più di 5 anni di sospensione (RR 1.10, IC95% 1.01-1.20;  $p = 0.02$ ). Il RR non differiva significativamente fra le pazienti europee e nordamericane.

**Non** è stata trovata alcuna **differenza** sul rischio di sviluppare la neoplasia dell'ovaio fra le due forme di terapia sostitutiva (**estrogeni vs estroprogestinici**); l'età all'inizio della TOS è risultata poco rilevante (prima dei 50 anni RR 1.35, IC95% 1.24-1.47; fra 50-59 anni RR 1.31, IC95% 1.22-1.40); l'aumentato rischio è risultato indipendente dal BMI, dall'uso pregresso di contraccettivi, di tabacco o alcool, da una precedente isterectomia o da una storia familiare positiva per tumore mammario o ovarico.

Dei quattro tipi istologici di cancro ovarico, l'aumento del rischio è stato documentato solo per i due più comuni (tumori sierosi ed endometriomi) e non per i meno frequenti (mucinoso e a cellule chiare).



In considerazione del fatto che circa sei milioni di donne sono in cura con la TOS, tale evidenza statistica riveste, sicuramente, una certa importanza.

I ricercatori concludono che **fra le donne cinquantenni che hanno assunto la TOS in menopausa per cinque anni, si verificherà un carcinoma ovarico in più ogni 1000 e una morte per cancro ovarico in più ogni 1.700.**

Alla luce di tali risultati, sarebbe opportuno rivedere le linee guida, inserendo il cancro ovarico fra i possibili effetti indesiderati associati all'uso della TOS.

#### **Bibliografia**

1. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* [2015, 385: 1835-42](#).
2. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
3. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ld/ovary.html>
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: 321-33](#).
5. Autori vari. Tumori ovarici. [Endowiki](#).
6. Castello R. Paoletta A. Terapia della menopausa. [Endowiki](#).