

Tavola Rotonda

Problematiche Cliniche e Medico-Legali in Tema di Terapie Ormonali

Bernardo Bonanni, MD

Condirettore

Divisione di Farmacoprevenzione

Istituto Europeo di Oncologia

Padova 23 febbraio 2006

AT-RISK SUBJECTS

- Gail Model
- Pre-invasive breast lesions (DCIS, LCIS, AH, atypical cells in Ductal Lavage)
- Previous breast cancer
- **High hormone exposure** (E2, IGF-I, HRT, Mx density, BMD, etc)
- Genetic (BRCA1 and 2; SNPs)

Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer Risk

1997

Breast cancer and hormone replacement therapy: **collaborative reanalysis** of data from **51 epidemiological studies** of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. (*Lancet* 1997; **350**: 1047–59).

2002

Risks and benefits of **Estrogen plus Progestin** in healthy postmenopausal women: The **Women's Health Initiative** Randomized Controlled Trial. (*JAMA* 2002; **288**: 321-333).

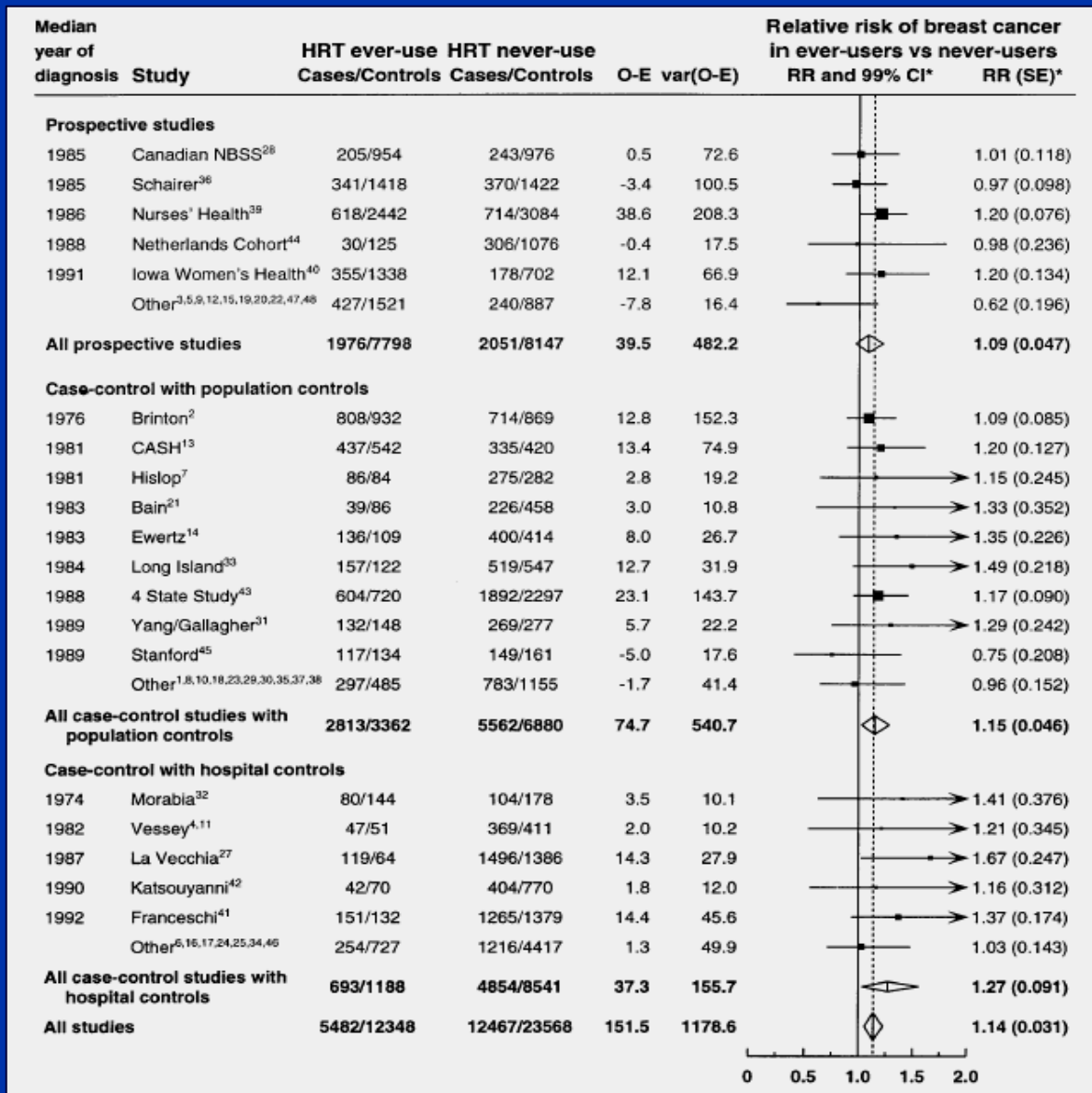
2003

Breast cancer and hormone-replacement therapy in the **Million Women Study** (*Lancet* 2003; **362**: 419–27).

2004

Effect of **Conjugated Equine Estrogen** in postmenopausal women with hysterectomy: The **Women's Health Initiative** Randomized Controlled Trial. (*JAMA*. 2004;**291**:1701-1712).

Epidemiological evidence before the WHI and before the Million women study



Relative risk of breast cancer in ever versus never users of HRT

RR=1.14

WHI STUDY (E+P) : RISULTATI CLINICI

Outcome	N. of patients		HR	95% CI
	HRT (n=8506)	Placebo (n=8102)		
CHD	164	122	1.29	1.02-1.63
Stroke	127	85	1.41	1.07-1.85
VTE	151	67	2.11	1.58-2.82
<u>Breast cancer</u>	<u>166</u>	<u>124</u>	<u>1.26</u>	<u>1.00-1.59</u>
Endometrial ca	22	25	0.83	0.47-1.47
<u>Colorectal cancer</u>	<u>45</u>	<u>67</u>	<u>0.63</u>	<u>0.43-0.92</u>
Fractures	650	788	0.76	0.69-0.85
Global index	751	623	1.15	1.03-1.28

Casi (n° assoluti e %) di tumori mammari nello studio WHI

	E+P	Placebo	RapportoRischio
Anno 1	11(0.13%)	17 (0.21%)	0.62
Anno 2	26(0.31%)	30 (0.38%)	0.83
Anno 3	28(0.34%)	23 (0.29%)	1.16
Anno 4	40(0.50%)	22 (0.29%)	1.73
Anno 5	34(0.57%)	12 (0.22%)	2.64
Anno 6	27(0.53%)	20 (0.47%)	1.12

Z per trattamento 2.56

**R.T. Chlebowski; Scientific Workshop:
Menopausal Hormone Therapy
Bethesda October 23-24, 2002**

Numero tumori mammari (% annuale) per uso di HRT precedente alla randomizzazione dello studio WHI

Anni di uso
precedente

E+P

Placebo

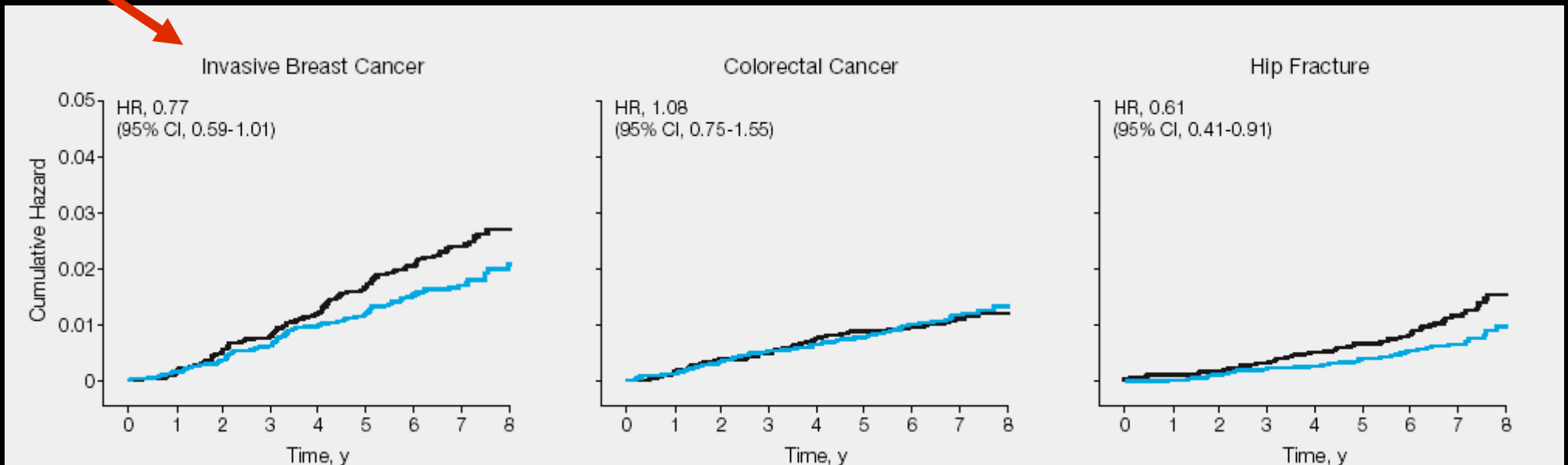
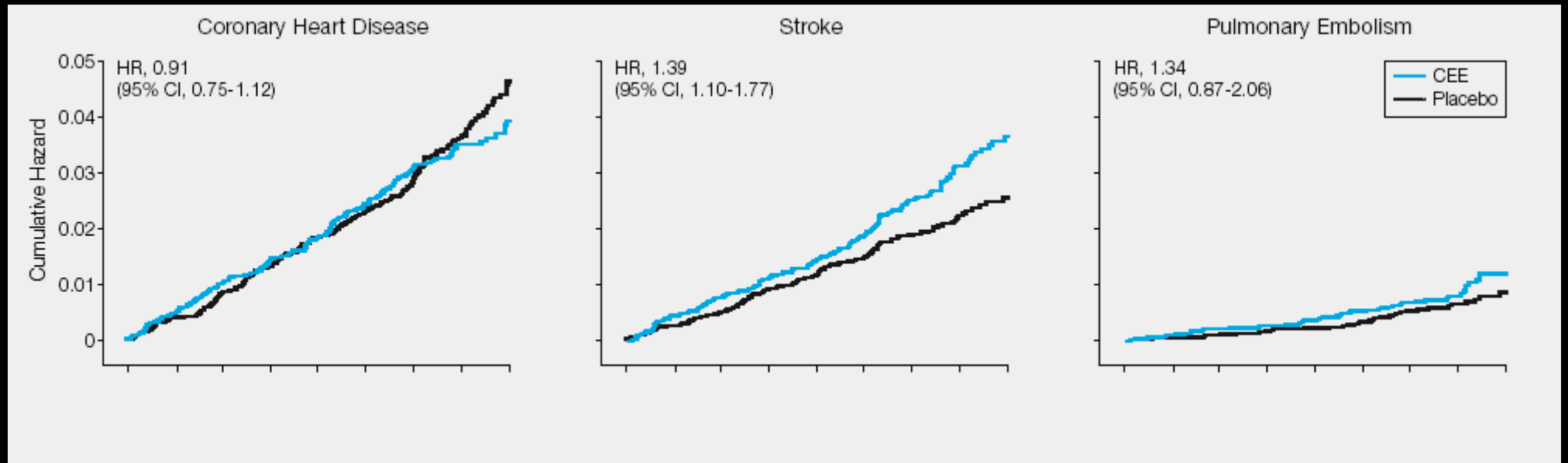
Rapporto rischi 95% CI

Mai	114 (0.35%)	102 (0.33%)	1.06	(0.81, 1.38)
< 5	32 (0.39%)	15 (0.20%)	2.13	(1.15, 3.94)
5 - <10	11 (0.49%)	2 (0.11%)	4.61	(1.01, 21.02)
≥10	9 (0.69%)	5 (0.40%)	1.81	(0.60, 5.43)

Test per trattamento, p=0.03

**R.T. Chlebowski; Scientific Workshop:
Menopausal Hormone Therapy
Bethesda October 23-24, 2002**

Studio WHI - Solo Estrogeno



Million Women Study

- L'uso attuale di TOS aumenta l'incidenza di cancro mammario; il rischio viene annullato entro pochi anni dalla sospensione
- Rischio associato alla durata della TOS
- Effetto molto maggiore con EP che con solo E
- Tibolone associato a maggior rischio mammario
- Rischio terapia transdermica non maggiore dell'orale

Study	Plus	Minus
Women's Health Initiative	Design: Randomized controlled trial	Older women Over-weighted / obese Prior use of Hormone Unique Oral CEE+P Continuous Regimen
Million Women Study	Size	Observational study based on a self administered questionnaire

The WHI and the Million study confirmed what we knew !

HRT nelle donne sane e buona pratica clinica

INDICAZIONI CLINICHE:

- *Sintomi vasomotori*
(grado moderato-severo)
- *Atrofia vulvo-vaginale*
(preferibile terapia locale)
- *Prevenzione dell'osteoporosi* (valutare farmaci alternativi)

GESTIONE CLINICA:

- Trattamenti "brevi"
- Utilizzo e ricerca della minima dose attiva
- Studio di vie alternative di assunzione del progestinico
- Valutazione del rischio oncologico, genetico-familiare, cardiovascolare, osseo, neurologico, profilo psicologico, QOL
- Trattamenti personalizzati
- Misure riduzione rischio concomitanti

Tamoxifen ed HRT

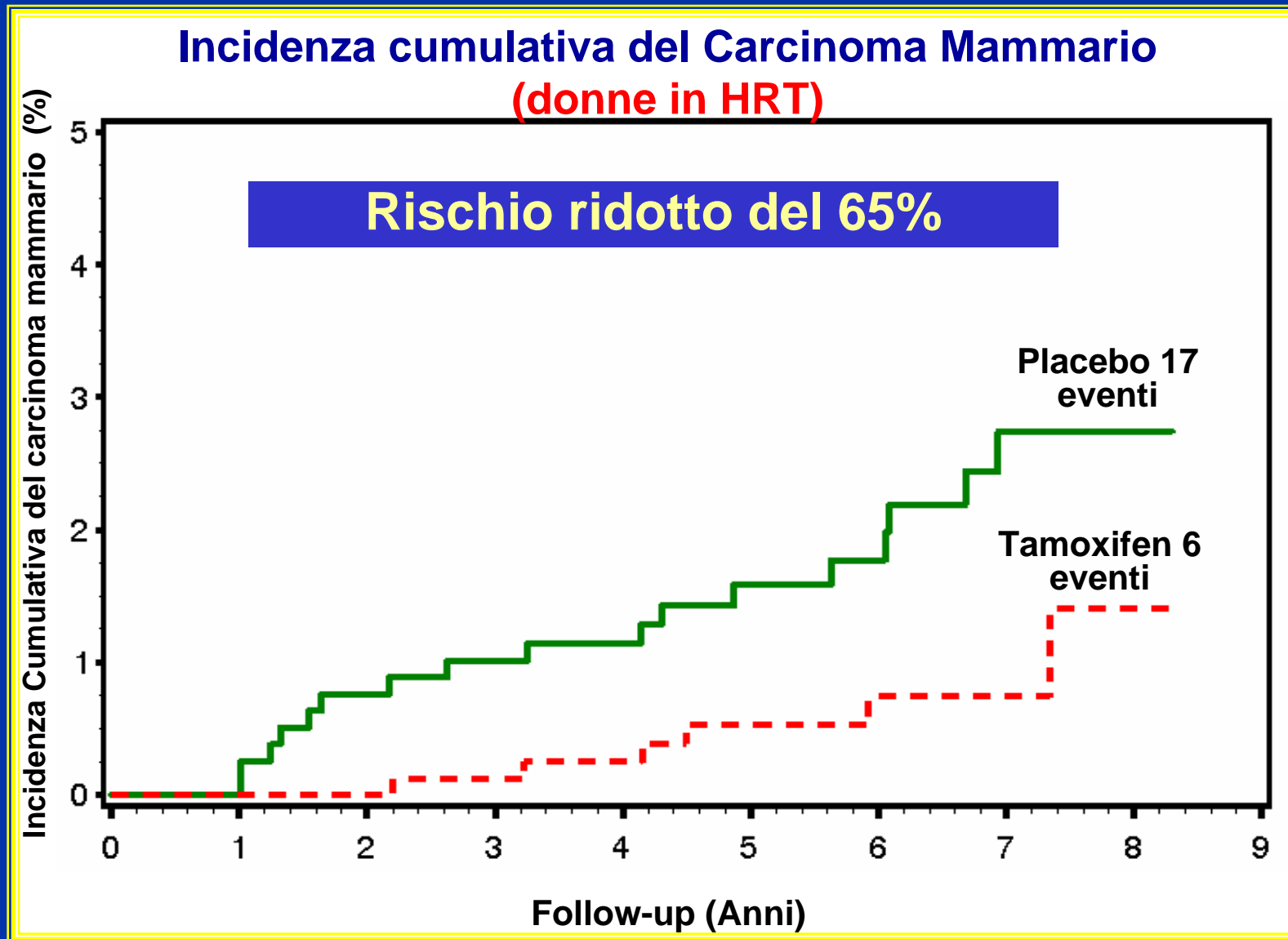
Potenziali benefici:

↓ **RISCHIO DI TUMORE AL SENO DA TOS**

↓ **TUMORI DELL'ENDOMETRIO ASSOCIATI
A TAMOXIFEN**

↓ **SINTOMI INDOTTI DA TAMOXIFEN
(VAMPATE, SUDORAZIONI)**

Studio Italiano di prevenzione con Tamoxifen nel carcinoma mammario



A biomarker study of tamoxifen at low doses in HRT users (S52 Study)

Study design



Studio S52 - Conclusioni

- Il Tamoxifen a basse dosi diminuisce i livelli plasmatici di IGF-I (endpoint principale), specialmente a 5 mg/die; l'opposto si osserva per l'IGFBP3
- Il Tamoxifen a basse dosi aumenta lo spessore endometriale in ecografia, ma questo non si traduce in eccesso di alterazioni istologiche endometriali
- La proliferazione endometriale misurata con KI-67 viene ridotta (in misura non significativa) dal Tamoxifen a 5 mg/die e 1 mg/die, mentre 10 mg/settimana aumentano il KI-67 (ma solo nello strato ghiandolare superficiale)
- Tutte le dosi di Tamoxifen mostrano un trend verso la riduzione della proteina C-reattiva ultrasensibile.

Studio HOT

(HRT Opposed by low dose Tamoxifen)

HRT users

R



Placebo

X 5 anni

Tamoxifen

5 mg/die

Endpoint principale:

incidenza di carcinoma mammario invasivo e intraduttale

Arruolamento 23-2-2006: 1818 soggetti

DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA dei Centri dello studio HOT



**Menopausa
senza disturbi
e senza rischi**
informatevi qui



HRT Opposed by Tamoxifen

*Ottavia Piccolo
partecipa allo Studio*

foto di Gianmarco Chiaregata



Richiedi qui l'opuscolo informativo

Referente per questo centro



Numero Verde

800-831-233

STAR Schema

**Risk-Eligible
Postmenopausal Women**

STRATIFICATION
Age
Relative Risk
Race
History of LCIS

TAMOXIFEN
20 mg/day
x 5 years

RALOXIFENE
60 mg/day
x 5 years

TAKE HOME MESSAGE

- **Rischio mammario aumentato con la HRT, ma non sempre**
- **Interpretazione equilibrata dei dati degli studi**
- **Profilo rischio-beneficio individuale (qualità di vita)**
- **Incrementare prevenzione senologica, specie nelle long term users**
- **Favorire gli studi: studio H.O.T.; E a basse dosi; nuovi Pg; vie alternative di somministrazione Pg**

The European Institute of Oncology

Milan, Italy

