

Effetto della terapia ormonale sostitutiva sulla densità mammografica in relazione al rischio di tumore al seno

Marco Fornili,¹ Vittorio Perduca,² Allan Jerolon,² Agnès Fournier,³
Gertraud Maskarinek,⁴ Ersilia Lucenteforte,¹ Gianluca Severi,³ Laura Baglietto¹

1. Unità di Statistica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
2. Laboratory MAP5, Université Paris Descartes and CNRS, Sorbonne Paris Cité, Paris France
3. Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations - CESP (UMR INSERM 1018), Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, UVSQ
4. University of Hawaii Cancer Center, Honolulu, HI, 9613, USA



UNIVERSITÀ DI PISA



AIE Catania, 24 ottobre 2019



Introduzione

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è un fattore di rischio del tumore al seno.

L'evidenza suggerisce che il suo effetto sul rischio sia in parte mediato dall'azione sulla densità mammografica (DM), i cui livelli, che diminuiscono con l'età e la transizione allo stato menopausale, vengono mantenuti elevati dalla TOS.

I meccanismi che regolano la relazione fra TOS, DM e rischio di tumore al seno non sono ancora completamente compresi.

Introduzione

Il nostro obiettivo è quello di definire la relazione fra TOS, DM e rischio di tumore al seno utilizzando i dati di uno studio caso-controllo innestato nella coorte prospettica francese E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la MGEN).

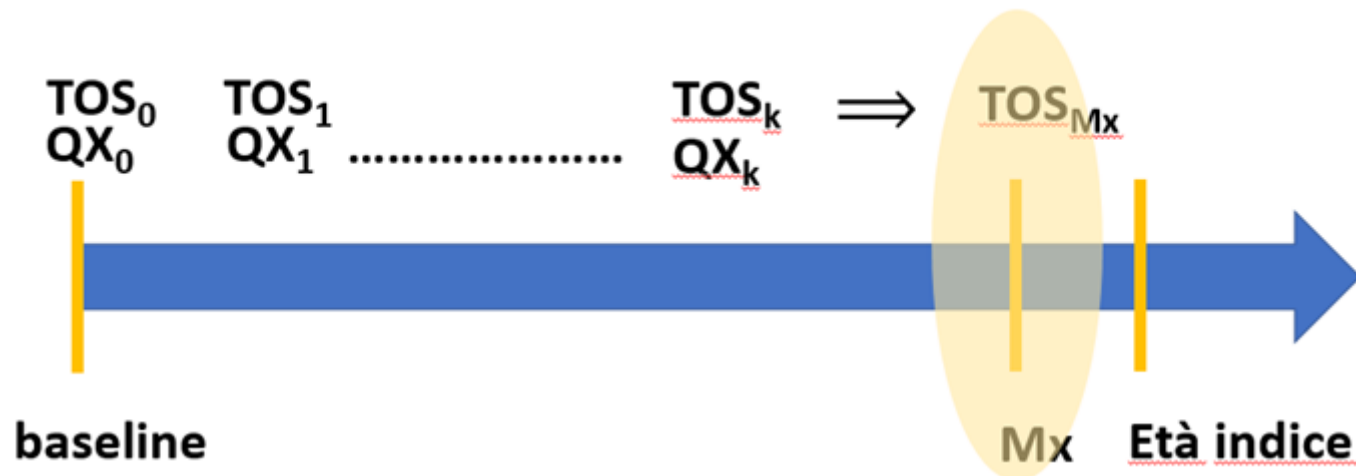




Metodi

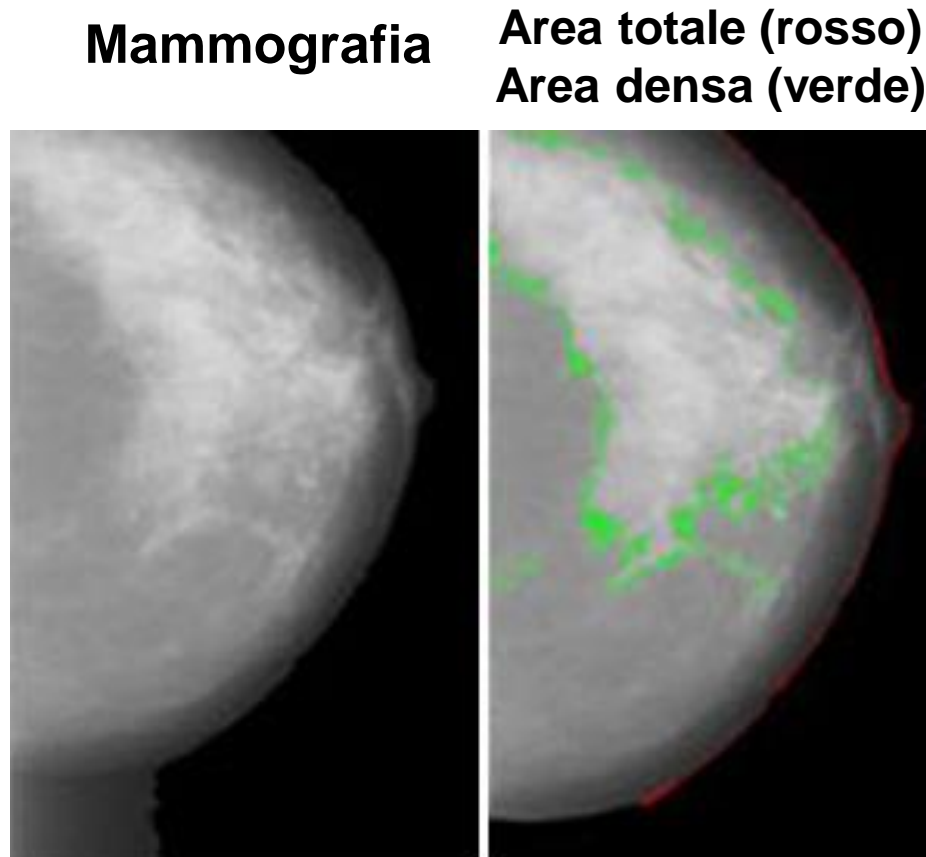
458 casi e 458 controlli con età almeno di 55 anni (disegno caso controllo density matching 1:1).

Da nove questionari ripetuti ogni due anni è stata determinata la storia di utilizzo di TOS fino alla mammografia immediatamente precedente l'età indice (età alla diagnosi per i casi).



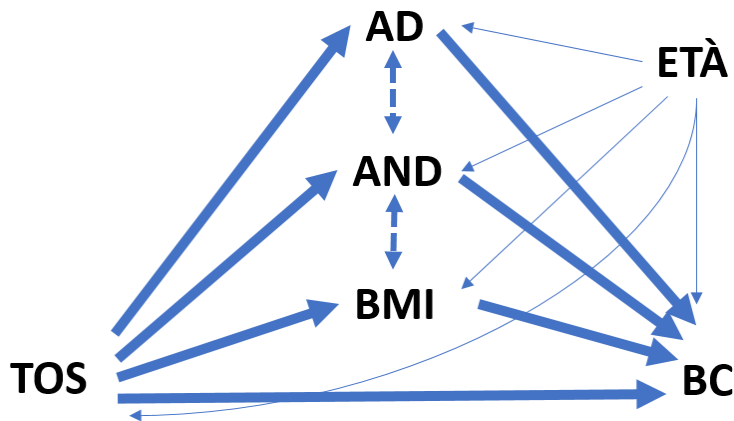
Metodi

La densità mammografica è stata misurata col metodo semiautomatico Cumulus e quantificata come:
densità mammografica percentuale (DMP)
area densa (AD) e area non densa (AND).



Analisi di mediazione

Per stimare la quantità d'effetto di TOS su BC mediata dalla densità mammografica e dal BMI abbiamo applicato un metodo basato sull'analisi controfattuale che tiene conto della correlazione tra mediatori multipli.



	Stima (IC 95%)
Effetto mediato AD	0,03 (0,01 a 0,04)
Effetto mediato AND	0,01 (0,00 a 0,03)
Effetto mediato BMI	-0,01 (-0,03 a -0,00)
Effetto mediato	0,02 (0,00 a 0,04)
Effetto diretto	0,08 (0,02 a 0,15)
Effetto totale	0,10 (0,04 a 0,17)
Proporzione effetto mediato	0,22 (0,01 a 0,63)

Analisi della relazione tra TOS e DM

“There was little excess risk after use of MHT for less than 1 year, but there were definite excess risks associated with just 1–4 years of use, and progressively greater risks with longer use [...] After ceasing MHT, some excess risk persisted for more than 10 years”

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet 2019

Abbiamo studiato nel dettaglio la relazione tra TOS e DM (AD, AND) applicando modelli di regressione lineare alle variabili DM opportunamente trasformate.

Per tenere conto della sovrarappresentazione dei casi nel dataset rispetto alla popolazione generale, i casi e i controlli sono stati pesati per $p/2$ e $(1-p)/2$ rispettivamente, dove $p=0,08$.

Analisi della relazione tra TOS e DM

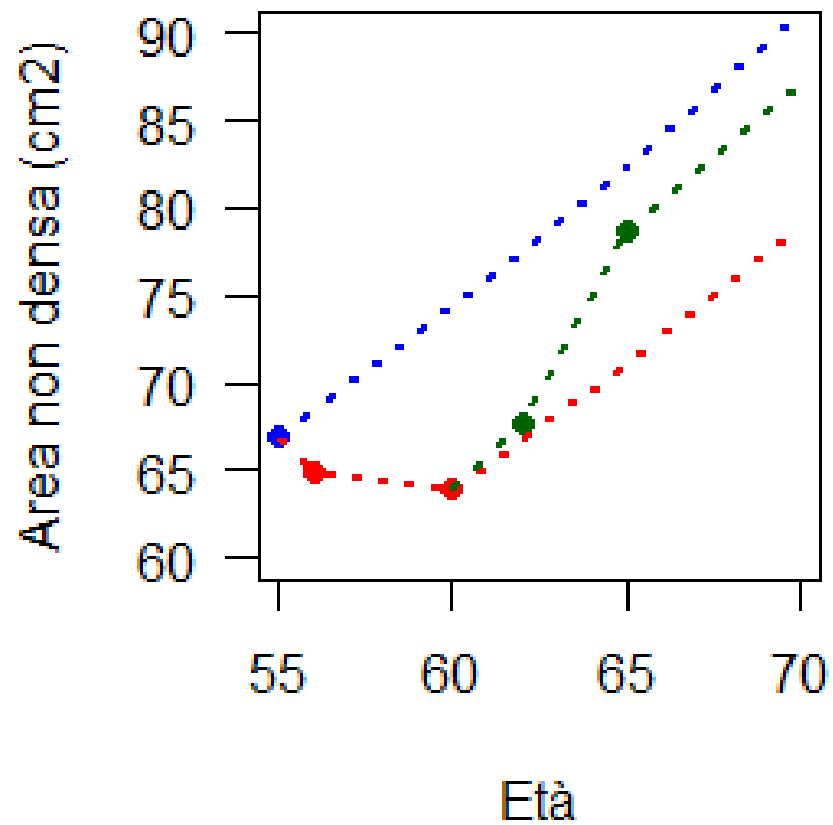
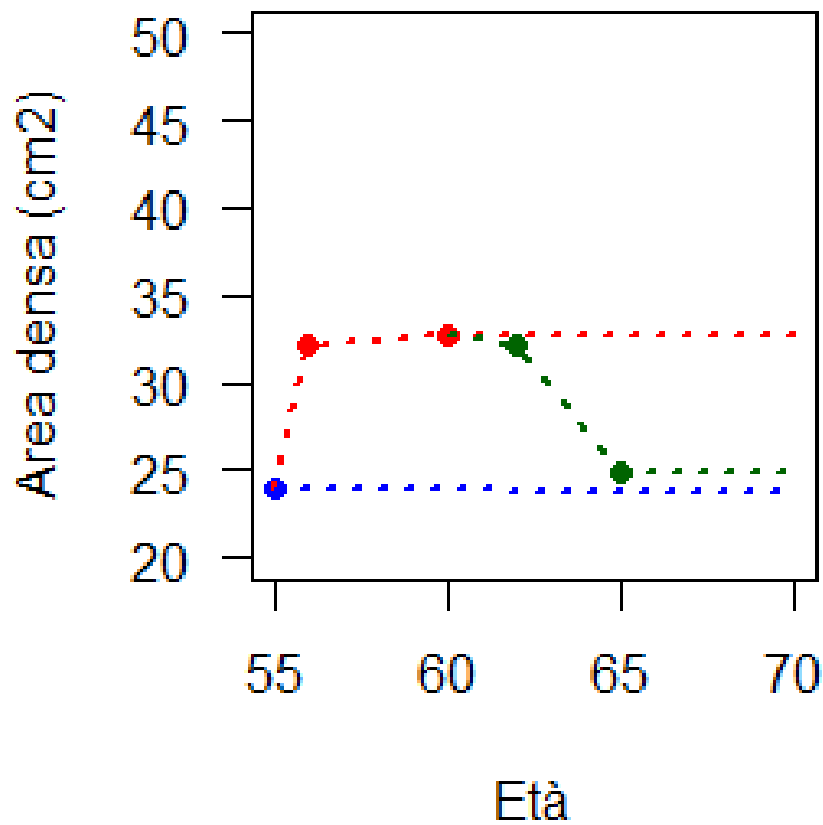
Il miglior modello selezionato sulla base dell'AIC includeva il tempo dalla interruzione di TOS ma non la durata di utilizzo.

Tabella. Valori di DM predetti dal modello in donne di 60 anni per categorie di utilizzo di TOS.

Uso di TOS	DMP Stima (IC 95%)	AD Stima (IC 95%)	AND Stima (IC 95%)
Mai	0,23 (0,21-0,25)	24 (22-26)	74 (69-80)
Ex da più di 2 anni	0,25 (0,22-0,28)	25 (22-28)	71 (65-78)
Ex da meno di 2 anni	0,32 (0,28-0,36)	32 (29-36)	65 (58-72)
Uso attuale	0,33 (0,31-0,35)	33 (31-35)	64 (61-68)
p-value *	0,009	0,002	0,19

* Confronto tra il modello in tabella e il modello con TOS categorizzato com mai, ex e attuale

Risultati



- Current
- Past
- Never

Discussione

In media le donne in terapia ormonale sostitutiva al momento della mammografia hanno valori di DMP di circa il 40% maggiori di quelle che non hanno mai fatto uso della terapia ($p < 0.001$).

Dopo l'interruzione della terapia, la densità mammografica diminuisce all'aumentare del tempo dall'ultimo utilizzo ($p < 0.001$) raggiungendo tra i 2 e i 5 anni valori simili a quelli di coloro che non l'hanno mai utilizzata.

Questi risultati sono in accordo con la permanenza del rischio a valori aumentati dopo l'interruzione di TOS.

Analisi in corso

L'analisi di mediazione sarà ripetuta cambiando la categorizzazione da: never vs. ever

a: never o ex>2 anni vs. ex<2 anni o current

L'analisi di associazione tra TOS e DM e l'analisi di mediazione saranno ripetute distinguendo tra tipologie di TOS.

I risultati dovranno essere validati da uno studio longitudinale nelle misure di DM.

Bibliografia

- Maskarinec G, Dartois L, Delalogue S, Hopper J, Clavel-Chapelon F, Baglietto L (2017). Tumor characteristics and family history in relation to mammographic density and breast cancer: the French E3N cohort. *Cancer epidemiology*, 49, 156-160.
- Baglietto L et al. (2013). Associations of mammographic dense and nondense areas and body mass index with risk of breast cancer. *American journal of epidemiology*, 179(4), 475-483.
- Pearl J (2014). Interpretation and identification of causal mediation. *Psychol Methods*, 19(4), 459-81.
- Kim S, Ko Y, Lee HJ, Lim JE (2018) Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 170, 667–675.

Grazie!