

TERAPIE ORMONALI IN MENOPAUSA E CANCRO DEL POLMONE

Nel mese di marzo 2008 due pubblicazioni (1,2) hanno focalizzato l'attenzione sul rapporto tra terapie ormonali (estrogeni con o senza progestinici) e il cancro del polmone.

La prima pubblicazione (1) descrive i risultati di un ampio studio osservazionale statunitense: una coorte di 72.772 donne tra cui 659 casi di cancro del polmone. In questo studio la terapia ormonale si associa ad una riduzione del rischio di malattia pari al 25% circa: il rischio relativo (RR) riportato è di 0.76 per chi abbia ricevuto solo estrogeni o estrogeni più progestinico con un IC di 0.62-0.94 e 0.57-1.01, rispettivamente.

Questi risultati sono in linea con quanto rilevato da tre dei cinque precedenti studi osservazionali che hanno incluso più di 300 casi di cancro nella loro analisi, mentre gli altri due studi non hanno rilevato alcuna associazione.

Altri quattro studi, condotti su più piccoli campioni, forniscono risultati contrastanti, evidenziando in due di essi un aumento e negli altri due una riduzione del rischio di malattia.

Una tendenza alla riduzione del rischio è stata rilevata anche in studi che abbiano valutato, nelle donne in età fertile, una possibile associazione con i contraccettivi orali. Globalmente, dagli studi osservazionali (soprattutto quelli condotti su campioni di popolazione adeguati) emerge quindi una relazione inversa tra terapie ormonali e rischio di ammalarsi di cancro del polmone.

La seconda pubblicazione (2) descrive il follow-up a 3 anni (con una media di 2.4 anni) delle donne uscite dal trial randomizzato WHI, interrotto nel 2002 dopo una durata media di 5.6 anni, che valutava l'impiego degli estrogeni più progestinico (MAP). In questo trial randomizzato 8052 donne avevano ricevuto terapia ormonale e 7678 placebo.

Questo studio, pur senza offrire dettagli né elaborazioni statistiche, evidenzia nelle donne trattate un più elevato numero di morti per cancro polmonare: 33 contro 15 nel gruppo placebo. Pur trattandosi di numeri piccoli, il dato non è da trascurare. A maggior ragione se si considera che un altro trial randomizzato, lo studio HERS che valutava l'impiego di estrogeni più MAP in donne coronaropatiche (3), ha evidenziato nell'arco di 6-7 anni una tendenza all'aumento del cancro del polmone, sia pur non statisticamente significativa, nel gruppo trattato rispetto al gruppo del placebo.

Va sottolineato che l'età media di partenza delle donne inserite in questi trial era più elevata (63 e 67 anni rispettivamente nel WHI e nell'HERS) rispetto a quanto non avvenga nella pratica clinica, dove solitamente si prescrive terapia ormonale nel 1°decennio post-menopausale, cui si riferiscono gli studi osservazionali. Differenze tra le fasce di età menopausale in cui venga prescritta la terapia, così come differenze tra i tipi di estrogeni e progestinici impiegati, sono rilevabili sia nei confronti del rischio di cancro mammario sia di quello cardiovascolare (si veda, per un aggiornamento la ref. 4) al momento non è tuttavia possibile ipotizzare se e quanto tali differenze possano valere anche per il cancro polmonare. Il cancro del polmone presenta nelle donne alcune peculiarità di tipo clinico e biologico, tra cui una maggior frequenza di adenocarcinoma, una diagnosi di patologia in età più giovane, un maggior numero di casi in soggetti non fumatori e un tempo di sopravvivenza più lungo rispetto ai maschi indipendentemente dallo stadio di malattia (anche se ciò è più evidente in età postmenopausale). Una relazione tra ormoni femminili e polmone (sviluppo dell'organo o insorgenza di patologie quali il cancro appunto) è giustificabile dalla presenza di recettori per il progesterone e per gli estrogeni sia nel tessuto sano che in molti tumori non a piccole cellule.

E' nei confronti di questi ultimi (e solo di questi) che in uno studio statunitense pubblicato in dicembre 2007 (5) è stata osservata una riduzione assai significativa del rischio di malattia tumorale nelle donne in terapia ormonale.

I dati della letteratura maggiormente consolidati riguardo al rapporto cancro del polmone-ormoni si hanno nelle donne fumatrici, e dati in vitro suggeriscono un ruolo sfavorevole degli estrogeni sull'effetto dei carcinogeni presenti nel fumo di sigaretta. Due studi osservazionali di ampie dimensioni hanno rilevato una riduzione del rischio associata a terapia ormonale soprattutto nelle fumatrici. Tuttavia uno studio condotto su un campione più piccolo ha rilevato un aumento del rischio nelle fumatrici e nello studio di Rodriguez citato all'inizio (1) viene riportata una riduzione

del rischio meno netta nelle donne fumatrici (RR 0.76; IC 0.57-1.05) rispetto alle non fumatrici (RR 0.56; IC 0.33-0.95). E ancora: in un altro studio osservazionale la sopravvivenza mediana è risultata significativamente inferiore per i casi di cancro polmonare diagnosticati in donne fumatrici che facevano uso di terapia ormonale (6).

In conclusione, al momento molti dati riguardanti il rapporto tra terapie ormonali e cancro del polmone sono ancora oggetto di studio e i risultati ad oggi disponibili sono ampiamente discordanti. Tuttavia, considerando i suggerimenti (sia pur poco definiti) che ci vengono da trial randomizzati e la possibile relazione sfavorevole tra ormoni e fumo, sembra sin d'ora prudente raccomandare di smettere di fumare a tutte le donne che necessitino della terapia ormonale. Ne deriverebbero comunque benefici in termini di salute e qualità di vita.

Carlo Campagnoli
Chiara Abbà
Clementina Peris
Silvia Novello

Ginecologia Endocrinologia ASO OIRM-S. Anna
Oncologia Polmonare ASO S. Luigi

Referenze:

- 1) Rodriguez C, Spencer Feigelson H, Deka A et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Lung Cancer Risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008;17:655-60
- 2) Heiss G, Wallace R, Anderson GL et al. Health Risks and Benefits 3 Years After Stopping Randomized Treatment with Estrogen and Progestin. *JAMA*, 2008; 299:1036-45
- 3) Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. Noncardiovascular Disease Outcomes during 6.8 Years Hormone Therapy. *JAMA* 2002; 288:58-66
- 4) Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Peris C, Sclavo MG, Ricadute sull'apparato cardiovascolare delle differenti forme di terapia ormonale sostitutiva nelle donne in menopausa.
- 5) Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM et al. Reproductive Factors, Hormone Use, Estrogen Receptor Expression and Risk OF Non-Small-Cell-Lung Cancer in Women. *J Clin Oncol*, 2007; 25:5785-92
- 6) Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, Tendulkar KK, Potti a. Hormone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Survival in Women With Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2006;24:59-63