

PROGESTERONE, PROGESTINICI E RISCHIO DI CANCRO MAMMARIO NELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

FRANCO BERRINO, CARLO CAMPAGNOLI*, UMBERTO VERONESI**

Dipartimento di Medicina Preventiva e Predittiva, Istituto Nazionale Tumori, Milano;

* S.C. Ginecologia Endocrinologica, Ospedale "S. Anna", Torino; ** Istituto Europeo di Oncologia, Milano

L'aggiunta del progestinico agli estrogeni nell'ambito di terapia ormonale sostitutiva (HRT) è opportuna in quanto protegge dal rischio di iperplasia ed adenocarcinoma endometriale, ma è gravata da apprensioni che riguardano soprattutto un maggior rischio per il seno. Infatti, praticamente tutti gli studi epidemiologici pubblicati negli ultimi 5 anni indicano che l'aggiunta del progestinico all'estrogeno, soprattutto secondo il regime combinato-continuo, determina un incremento del rischio di tumore mammario 2-4 volte superiore rispetto a quello causato dal solo estrogeno¹. Il rischio associato al regime combinato-continuo è stato dimostrato anche da una sperimentazione controllata randomizzata, lo studio WHI (*Women's Health Initiative*), che ha mostrato un significativo aumento di rischio del 24% – RR = 1,24 con limiti di confidenza (LC) 1,01-1,54 – per il trattamento con estrogeni coniugati equini e medrossiprogesterone acetato (MAP) rispetto al placebo. In questo stesso studio il trattamento con soli estrogeni delle donne isterectomizzate non ha determinato alcun aumento di rischio (RR = 0,77 con LC 0,59-1,01)².

È da considerare che tutti gli studi suddetti provengono dal Nord-Europa o dagli Stati Uniti, Paesi in cui sono impiegati prevalentemente progestinici con azioni in parte diverse da quelle del progesterone, tra cui una più o meno netta attività androgenica. Nel Nord-Europa prevale l'uso di derivati del 19-nortestosterone, a ben precisa attività androgenica, mentre negli Stati Uniti prevale l'uso del MAP, anch'esso dotato di attività androgenica, se pur ridotta. Tale attività, che non è presente con il progesterone naturale o con i progestinici ad esso più vicini, potrebbe contribuire all'aumento del rischio. Un ulteriore fattore potrebbe essere il regime combinato-continuo. In effetti dati derivanti dallo studio di un'ampia coorte francese indicano una sostanziale assenza di rischio quando venga impiegato il progesterone micronizzato per via orale secondo schemi ciclici³. La Francia è l'unico paese in cui fin dagli anni '80 è stato ampiamente usato in terapia sostitutiva il progesterone naturale. Ciò ha consentito allo studio E3N (*Étude Épidémiologique de l'Éducation Nationale*) che ha seguito nel tempo 100.000 insegnanti francesi registrando l'inizio di un eventuale trattamento ormonale e la successiva comparsa di carcinoma mammario, di confrontare gli effetti del trattamento estroprogestinico con progestinici di sintesi e rispettivamente con progesterone naturale. I primi sono risultati associati ad un aumento significativo del rischio (RR = 1,4 con LC

1,2-1,7) mentre il progesterone non è risultato associato ad alcun aumento di rischio (RR = 0,9 con LC 0,7-1,2). Per comprendere il motivo di questa discordanza, è bene considerare quanto si sa sull'azione del progesterone a livello del tessuto mammario, e quali siano le differenze con potenziale ricaduta sul rischio tumorale tra i progestinici e il progesterone.

AZIONI DEL PROGESTERONE SUL TESSUTO MAMMARIO

A partire dagli anni '80 del Novecento è stata molto pubblicizzata l'ipotesi secondo la quale il rischio tumorale indotto dagli estrogeni è accentuato in modo rilevante dal progesterone, come conseguenza delle azioni che questo fisiologicamente svolge sul tessuto mammario⁴. Questa ipotesi si basava fondamentalmente sui risultati di studi che hanno valutato la proliferazione cellulare nelle varie fasi del ciclo mestruale e sull'interpretazione di osservazioni epidemiologiche sull'incidenza del cancro mammario in rapporto alle irregolarità del ciclo mestruale, ed è stata poi considerata rinforzata dai dati relativi alla HRT. Tuttavia, ognuna delle argomentazioni portate a sostegno di tale ipotesi è ampiamente discutibile¹.

In realtà, gli studi epidemiologici basati su un prelievo di sangue in fase luteinica indicano che una buona produzione di progesterone in donne in pre-menopausa esprima addirittura una condizione di protezione rispetto alla successiva comparsa di carcinoma mammario⁵.

Quindi, la mancanza di un aumento del rischio a seguito dell'aggiunta all'estrogeno di progesterone naturale nell'ambito dell'HRT, quale è stata rilevata dallo studio E3N³, è biologicamente plausibile. È probabile che l'aumento del rischio evidenziato dagli altri studi dipenda soprattutto da peculiarità dei progestinici sintetici impiegati nei Paesi in cui sono stati effettuati gli studi.

DIFFERENZE TRA I PROGESTINICI E IL PROGESTERONE

La Tabella riassume le differenze tra alcuni progestinici (quelli impiegati nei Paesi da cui giungono la maggior parte degli studi epidemiologici) e il progesterone. Esse consistono in azioni dirette nell'ambito del tessuto mammario normale o tumorale (punti 1 e 2), ovvero in azioni indirette, metaboliche ed epatocellulari, che aumentano la biodisponibilità degli estrogeni e potenziano la stimolazione del tes-

TABELLA I
Progestinici

ALCUNI PROGESTINICI DIFFERISCONO DAL PROGESTERONE NATURALE PER VARIE ATTIVITÀ ENDOCRINE-METABOLICHE CHE POSSONO INFLUENZARE IL RISCHIO DI CANCRO DELLA MAMMELLA

1. Azione estrogenica diretta o tramite metaboliti (i 19-nortestosterone derivati)
2. Influenza sugli enzimi che riducono l'estrone ad estradiolo nel tessuto tumorale (forse il MAP)
3. Azioni metaboliche, sulla sensibilità all'insulina, opposte a quelle degli estrogeni (soprattutto i 19-nortestosterone derivati, ma anche il MAP)
4. Azioni epatocellulari, opposte a quelle degli estrogeni (soprattutto i 19-nortestosterone derivati, ma anche il MAP): a. aumento dei livelli e dell'attività dell' <i>Insulin-like Growth Factor-I</i> (IGF-I) b. riduzione dei livelli della <i>Sex Hormone Binding Globulin</i> (SHBG)
5. Proprietà di legarsi all'SHBG, con ulteriore riduzione della sua capacità di legame nei confronti dell'estradiolo (i 19-nortestosterone derivati)

suto mammario (punti 3, 4 e 5). Vi è motivo di ritenere che soprattutto queste ultime abbiano particolare importanza. È da rilevare che resistenza all'insulina, iperinsulinemia ed elevati livelli glicemici sono associati ad un maggior rischio di carcinoma mammario^{1,6}. Più elevati livelli di insulina possono avere un'azione diretta di stimolo proliferativo sulle cellule tumorali – probabilmente agendo tramite il recettore per l'IGF-I (*Insulin-like Growth Factor-I*), e in sinergia con gli estrogeni – e azioni indirette, tramite l'influenza sulla produzione epatica di IGF-I (e *IGF-binding proteins*) o di SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*), e l'influenza sulla produzione ovarica di androgeni.

I progestinici androgenici (soprattutto i 19-nortestosterone derivati, ma anche il MAP) inducono una riduzione della sensibilità all'insulina, contrastando l'azione in senso opposto esercitata dagli estrogeni¹. Inoltre, i progestinici androgenici esercitano azioni epatocellulari, proporzionali al grado di androgenicità e particolarmente evidenti quando il progestinico sia assunto per via orale (per il "primo passaggio epatico")⁷. Alcune di queste azioni hanno rilevanza per il rischio mammario: l'aumento dei livelli e dell'attività dell'IGF-I (che, in sinergia con gli estrogeni, svolge una potente azione mitogena ed antiapoptotica sulle cellule tumorali mammarie, e i cui livelli ematici sono associati ad un maggior rischio di carcinoma⁸; e la riduzione dei livelli della SHBG (che lega gli estrogeni e gli androgeni limitandone l'attività, e i cui livelli ematici sono inversamente correlati al rischio mammario⁹). È da rilevare che gli effetti in senso opposto determinati dagli estrogeni orali costituiscono la principale spiegazione della tendenza alla riduzione del rischio evidenziata con l'uso dei soli estrogeni orali nelle donne isterectomizzate, e prevalentemente in sovrappeso, dello studio WHI².

CONCLUSIONI

I dati "in vivo" suggeriscono un'assenza di azioni sfavorevoli sul tessuto mammario da parte del progesterone naturale. Ciò dà plausibilità biologica ai dati che indicano che il progesterone micronizzato per via orale – quando sia aggiunto agli estrogeni secondo il regime sequenziale o combinato ciclico – non aumenta il rischio di cancro mammario rispetto all'impiego degli estrogeni da soli³. Il più elevato rischio tumorale evidenziato da numerosi studi

quando all'estrogeno siano aggiunti i progestinici di sintesi, soprattutto secondo il regime combinato-continuo, potrebbe essere dovuto alle peculiarità dei progestinici impiegati. Essi, infatti, presentano azioni non-progesterone-simili in grado di potenziare e favorire lo stimolo proliferativo esercitato dagli estrogeni sul tessuto mammario e sulle cellule tumorali estrogeno-sensibili. Particolarmente rilevanti in tal senso sono le azioni di tipo metabolico ed epatocellulare (sensibilità all'insulina, livelli ed attività dell'IGF-I circolante, livelli di SHBG) esercitate da tali progestinici ed opposte a quelle svolte dagli estrogeni orali. Quando vi siano indicazioni all'HRT¹⁰ l'impiego del progesterone naturale consente di minimizzare il rischio di neoplasia endometriale senza aumentare quello di neoplasia mammaria.

Bibliografia

- Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F. *Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer*. J Steroid Biochem Mol Biol in corso di stampa (luglio 2005).
- The Women's Health Initiative Steering Committee. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2004;291:1701-12.
- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. *Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort*. Int J Cancer 2004;114:448-54.
- Key TJ, Pike MC. *The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer*. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:29-43.
- Micheli A, Muti P, Secreto G, Krogh V, Meneghini E, Venturelli E, et al. *Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in pre-menopausal women*. Int J Cancer 2004;112:312-8.
- Muti P, Quattrin T, Grant BJ, Krogh V, Micheli A, Schunemann HJ, et al. *Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:1361-8.
- Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Peris C. *Differential effects of progestins on the circulating IGF-I system*. Maturitas 2003;46: S39-S44.
- Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. *Insulin-like growth factors and neoplasia*. Nat Rev Cancer 2004;4:505-18.
- The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. *Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies*. J Natl Cancer Inst 2002;94:606-16.
- Campagnoli C, Michieli R, Tresoldi G. *Menopausa e terapie ormonali sostitutive*. SIMG 2002;6-7:11-8.