

TERAPIA SOSTITUTIVA

ESTROGENI E CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Dr.G.Antonini

Il rischio di cancro al seno è influenzato da livelli di estrogeni endogeni?

- Nelle donne in menopausa, circa il 60% di estrogeni circolanti è prodotto dalle ovaie sotto forma di estradiolo. Il restante 40% è estrone formata principalmente nel tessuto adiposo (grasso) dei tessuti mediante aromatizzazione di androstenedione dalle ghiandole surrenali. Dopo la menopausa, questa produzione di estrone da parte della cellula adiposa è la fonte principale di estrogeni e il livello di estrone viene mantenuta approssimativamente a livelli premenopausa.
- I prelievi di sangue in donne in età 35-65 anni hanno mostrato elevati livelli di estrone, estradiolo totale, e di estradiolo, e un basso livello di estradiolo libero legato alla globulina legante gli ormoni nelle donne che hanno sviluppato il cancro al seno rispetto alle donne che sono libere da malattia.
- Molti fattori di rischio sono legati alla durata della stimolazione estrogenica del seno .
 - Menarca precoce e menopausa tardiva sono fattori di rischio aggiuntivo.
 - Ovariectomia conseguente menopausa precoce è un fattore protettivo.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA IN POST-MENOPAUSA

La terapia estrogenica postmenopausale sostitutiva aumenta il rischio di cancro al seno. Praticamente tutti gli altri benefici per la salute possono essere realizzati con misure alternative.

- L'impatto più significativo sulla prevenzione del cancro della mammella, è stata fatta da due grandi studi nel 2003 che hanno mostrato un aumento del rischio di sviluppare un carcinoma della mammella a seguito di una terapia ormonale sostitutiva post-menopausa. Stati Uniti in uno studio (Iniziativa di salute della Donna) veniva somministrato in modo casuale a un gruppo di donne in postmenopausa un placebo ad un altro gruppo una terapia ormonale sostitutiva con estro-progestinici. Tale

studio veniva sospeso nel 2002 con un follow-up medio di 5,2 anni, il WHI ha riportato un aumento del 24% nel cancro al seno sia invasiva che in situ nel gruppo trattato. I tumori nelle donne trattate estro-progestinici erano più grandi e più avanzati rispetto a quelli del gruppo di controllo. Inoltre, il gruppo trattato estro-progestinico aveva una significativamente una più alta incidenza di mammografie anormali. Anche se il gruppo trattato ha avuto un aumento della densità minerale ossea e una diminuzione nelle fratture, le donne hanno anche avuto forse un aumento del rischio per la malattia coronarica, un aumento del rischio di ictus ischemico, una leggera diminuzione delle funzioni cognitive e infine un aumento del rischio di probabile demenza.

Questi risultati sono stati supportati dal Million Women Study studio del Registro dal Regno Unito. In questo studio, si è proceduto a somministrare la terapia ormonale sostitutiva : dati di incidenza del cancro al seno sono stati rilevati per un periodo di 2,6 anni. Rispetto ai risultati per gli individui che non assumono terapia ormonale sostitutiva, l'incidenza del cancro al seno era maggiore del 30% con la somministrazione di soli di estrogeni mentre era doppia per gli estro-progestinici.

- Le mammografie "nascondevano" i tumori al seno nel 31% delle donne in post-menopausa nel gruppo di donne che assumevano estrogeni rispetto al 6% delle donne che non gli stavano assumendo. In postmenopausa gli estrogeni esogeni impediscono la normale atrofia ghiandolare del tessuto mammario che si verifica in assenza di estrogeni e diminuisce la sensibilità della mammografia
- invece della somministrazione di estrogeni per la prevenzione dell'osteoporosi , sono disponibili altri farmaci come alendronato o risedronato, raloxifene, o calcitonina di salmone che viene somministrata con uno intranasale. Una soglia ragionevole per l'avvio di tali trattamenti è quando densità minerale ossea (T-score) è uguale o inferiore a -2.

Bibliografia

R. T. Chlebowski, S. L. Hendrix, R. D. Langer, M. L. Stefanick, M. Gass, D. Lane, R. J. Rodabough, M. A. Gilligan, M. G. Cyr, C. A. Thomson, J. Khandekar, H. Petrovitch, and A. McTiernan. Influence of estrogen plus progestin on breast, cancer and mammography in healthy postmenopausal women - The Women's Health Initiative Randomized trial. *Jama: Journal of the American Medical Association*.289(24):3243-3253, 2003.

Cauley JA. Robbins J. Chen Z. Cummings SR. Jackson RD. LaCroix AZ. LeBoff M. Lewis CE. McGowan J. Neuner J. Pettinger M. Stefanick ML. Wactawski-Wende J. Watts NB.: Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial.*JAMA*. 290(13):1729-38, 2003 Oct 1.

Rapp SR. Espeland MA. Shumaker SA. Henderson VW. Brunner RL. Manson JE. Gass ML. Stefanick ML. Lane DS. Hays J. Johnson KC. Coker LH. Dailey M. Bowen D. : Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in

postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial.[see comment]. Comment in: JAMA. 2003 May 28;289(20):2717-9; PMID: 12771119, JAMA. 289(20):2663-72, 2003 May 28.

Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 362(9382):419-27, 2003 Aug 9.

Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E.: Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. JNCI 1996;88:643-9.