

Associazione tra Cannabis e tumori testa-collo (Head-Neck Cancer, HNC)

Giulio Maira

Analisi e riflessioni sul lavoro:

Gallagher et al. Cannabis use and Head and Neck Cancer.

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. August 8, 2024.

(From the American Head and Neck Cancer Society)

Il cancro di testa-collo (Head and Neck Cancer, HNC) include differenti gruppi di tumori che possono interessare l'epitelio della mucosa dei tratti respiratori e digestivi superiori (cavità orale, faringe, laringe e ghiandole salivari adiacenti).

E' la sesta più frequente tipologia di tumore nel mondo con più di 870.000 nuovi casi e 440.000 decessi nel 2020.

Negli Stati Uniti rende conto di circa il 3% di tutti i cancri e di più dell'1.5% di mortalità per tumore. In Italia, nel 2020, le diagnosi di tumore testa-collo hanno riguardato 9.900 persone.

Storicamente questo tumore è stato primariamente associato a fenomeni di oncogenesi legati a uso eccessivo di tabacco o eccessivo consumo di alcol; dati recenti hanno mostrato anche un relativo aumento di casi positivi per tumore da Human-papilloma virus (HPV).

Il fumo di tabacco contiene numerose sostanze chimiche note (idrocarburi policiclici aromatici e nitrosamine, tra i più studiati), con potenziale cancerogeno, capaci di indurre danni del DNA e risposte infiammatorie che possono indurre una trasformazione neoplastica.

Viste le similarità di utilizzo di tabacco e cannabis è sorto un interesse relativamente agli effetti avversi che anche il fumo di cannabis potrebbe produrre nei siti a maggiore esposizione, cioè le vie inalatorie e digestive. L'ipotesi è che vi sia un'associazione tra fumo di cannabis e HNC dovuta sia agli effetti infiammatori del fumo sia al potenziale meccanismo cancerogeno della cannabis.

I prodotti del fumo di cannabis in effetti contengono sostanze cancerogene simili a quelle trovate nel fumo di tabacco. Inoltre, il tetraidrocannabinolo (THC), il maggior componente della cannabis, può attivare la trascrizione di specifici enzimi che convertono gli idrocarburi aromatici policiclici in cancerogeni.

Studi precedenti avevano dato risultati misti sull'associazione tra uso di cannabis e HNC. Quasi tutti, tuttavia, avevano analizzato campioni limitati territorialmente e numericamente, e usato per l'analisi lo studio "case-control", meno efficace nell'individuare le associazioni con un singolo parametro. Inoltre evidenziavano difficoltà a stabilire l'entità dell'esposizione alla cannabis.

Gallagher e collaboratori, per realizzare lo studio hanno esaminato più di 4 milioni di pazienti presi da un database per cartelle cliniche, "US Collaborative network", che fornisce accesso a dati da 64 organizzazioni sanitarie negli USA, comprendenti più di 90 milioni di individui, utilizzando quindi un campione più ampio che in qualunque altro studio, così da implementare la possibilità, rispetto agli altri studi, di rilevare una potenziale associazione.

Per valutare gli eventuali rischi legati al fumo di cannabis è stato effettuato uno "studio di coorti", considerando due coorti di individui.

1. La coorte 1 comprendeva individui dalle cui cartelle cliniche risultasse una diagnosi di "cannabis use disorder" (secondo la International Statistical Classification of Diseases), in assenza di diagnosi di HNC. Lo studio, pur non essendo in grado di misurare la quantità precisa di consumo di cannabis, tuttavia superava il problema del consumo limitato in quanto la diagnosi utilizzata forniva un indicatore di un alto livello di esposizione alla cannabis.

(La diagnosi di cannabis use disorder, “Disturbi collegati alla cannabis”, si basa su un’esposizione alla cannabis tale da provocare sintomi fisici o psichici, manifestati in ambito sociale o professionale, con difficoltà a cessare il consumo della droga).

2. La coorte 2, comprendeva individui con cartelle cliniche ambulatoriali prive di diagnosi di disturbi correlati all’uso di cannabis e senza storia di HNC.

Tutti i casi analizzati erano stati visitati tra il 19 aprile 2004 ed il 19 aprile 2024.

Per ottenere dati statisticamente validi sono state effettuate le seguenti analisi:

- *Propensity Score Matching* (PSM), che ha permesso di ottenere gruppi di pazienti omogenei per caratteristiche demografiche e uso di tabacco e/o alcol.
- *Risk Ratios* (RRs) che permette di calcolare l’incidenza di HNCs nei due gruppi.

Si è analizzata l’evidenza di HNC a 1 anno e 5 anni o più dopo la prima cartella clinica con diagnosi di malattia da cannabis (“index event”), analizzando anche l’incidenza tra individui sotto i 60 anni o dai 60 anni in su.

La coorte 1 conteneva inizialmente 116.076 individui, con età media 46.4 anni.

La coorte 2 conteneva inizialmente 3.985.286 individui, con età media 60.8 anni.

Dopo PSM sono state ottenute due coorti con 115.865 individui ciascuna; le differenze tra le due coorti erano minimizzate ed il consumo di alcol e tabacco era simile.

I risultati ottenuti hanno mostrato che nei gruppi originali, prima di PSM, l’incidenza di HNC nella coorte 1 era percentualmente maggiore, rispetto alla 2, in ogni sito (0.285% contro 0.091%).

Dopo PSM, gli individui nella coorte 1 mostravano ancora un maggiore rischio di sviluppare HNC in ogni sito, esclusa l’ipofaringe.

Prendendo in considerazione il primo anno dopo l’“index event” (momento della diagnosi di *cannabis use disorder*), l’incidenza di HNC relativa alla coorte 1 aumentava per tutte le localizzazioni, tranne che per il tumore dell’ipofaringe. Tra 1 e 5 anni l’incidenza si riduceva, per aumentare di nuovo dopo i 5 anni.

In conclusione, questo studio ha evidenziato che il rischio relativo di sviluppare HNC per individui con diagnosi di “Disturbi legati alla cannabis” era tra 3.5 e 5 volte superiore a quello di individui senza questa diagnosi.

L’associazione era consistente sia quando si consideravano individui sotto i 60 anni che individui più anziani.

Considerazioni.

Sulla base di studi precedenti, il rischio relativo di sviluppare HNC con uso di tabacco o alcol andava da 2 a 10 volte rispetto a quelli senza il loro uso, con vari gradi di associazione in funzione della frequenza e delle dosi. Poiché nello studio di Gallagher et al si consideravano solo individui con uso elevato di cannabis, se ne può dedurre che l’associazione con l’uso di cannabis sia lievemente più bassa che quella con uso di tabacco e alcol.

Poiché il fumo è la più comune modalità di consumo della cannabis, la più chiara potenziale associazione tra fumo di cannabis e HNC sta nello stimolo infiammatorio che la modalità d’uso comporta. Oltre tutto, comparato con il fumo di tabacco, il fumo di cannabis può essere anche più pro-infiammatorio poiché è tipicamente non filtrato, è consumato attraverso respiri più profondi che non per il tabacco; infine la cannabis brucia a temperature più alte, incrementando il rischio di un danno infiammatorio. La lunga emivita dei cannabinoidi, in caso di uso giornaliero, determina inoltre un alto e stabile livello sierico di cannabinoidi. Vi possono essere poi effetti diretti dei

cannabinoidi sull'oncogenesi del collo e della testa, anche se gli studi di questi meccanismi non sono ancora definitivi. THC, cannabidiolo e altri cannabinoidi sembrano attivare molte reti cancerogene e possono inibire un'immunità antitumorale.

Altri lavori hanno dimostrato, al contrario, anche proprietà antitumorali dei cannabinoidi, con soppressione di proliferazione tumorale e ridotta angiogenesi.

Questi effetti contraddittori possono essere legati al fatto che la pianta di cannabis produce più di 400 sostanze chimiche e più di 60 cannabinoidi con effetti vari e spesso opposti.

Il presente lavoro su grandi numeri, tuttavia, sottolinea come l'effetto cumulativo dell'uso di cannabis sia a favore dello sviluppo tumorale.

Ulteriori ricerche sono necessarie per confermare l'esistenza dell'associazione tra consumo di cannabis e tumori testa-collo e comprenderne i meccanismi.

Lo studio ha delle limitazioni che includono informazioni limitate circa la composizione delle coorti e della lunghezza del follow up, mancanza di dati relativi a dosi, durata di esposizione e intensità, e mancanza di caratterizzazione del tempo necessario per portare allo sviluppo del cancro. Tuttavia questo studio fornisce evidenze rilevanti di un'associazione tra un'alta intensità di uso di cannabis e sviluppo di cancro del collo e della testa.

In questo largo contesto, le implicazioni del report di Gallagher fanno riflettere. L'associazione di cannabis e tumori testa collo, in questo studio, attraversa due decenni nel corso dei quali si è vista una rapida crescita nell'uso della cannabis. Se l'associazione rilevata da questo lavoro è reale, la quota di HNC attribuibile alla cannabis continuerà a incrementare, forse drammaticamente.

Tenendo conto dell'espansione economica dell'industria della cannabis, che raggiunge adesso i 20 miliardi negli Stati Uniti soltanto, con potenzialità di ulteriore espansione, in attesa di un'analisi ancora più appropriata per comprendere i potenziali effetti oncologici della cannabis, potremmo trovarci di fronte, in breve tempo, come successo per il fumo di tabacco, alla diffusione di una grave forma tumorale senza aver preso misure preventive adeguate.

Un ultimo commento personale è relativo alla metodologia di analisi utilizzata nel lavoro. Si analizzano gli effetti dell'uso eccessivo di cannabis, tale da portare ad una diagnosi clinica di "cannabis use disorder" per valutare se vi è un'associazione tra questo e lo sviluppo di tumori delle alte vie aeree e digestive. Pertanto la coorte relativa all'uso di "cannabis" si riferisce a una tipologia molto precisa di pazienti, che sono una minoranza rispetto a tutti i consumatori di questa sostanza. Se proviamo a fare un confronto con quanto succede in Italia (vedi Relazione annuale al Parlamento del 2024) e consideriamo i ricoveri ospedalieri relativi alla cannabis (il 27% del totale di ricoveri per droga), corrispondenti a 5.298 persone, e i pazienti seguiti per cannabis nei SerD (il 12%), corrispondenti a 15.864 individui, otteniamo un totale di pazienti con cartelle cliniche positive per cannabis di 21.162 individui, molto meno degli utilizzatori totali.

Se consideriamo che prima dell'analisi PSM la coorte 1 comprendeva 116.076 individui e la coorte 2 ne comprendeva ben 3.985.286, visto che il consumo di cannabis negli USA riguarda il 28% della popolazione, nella coorte 2, statisticamente, vi erano 1 milione di individui che consumavano cannabis, anche se non a dosaggio tale da richiedere un controllo clinico.

Passando alle coorti dopo PSM, visto che il processo utilizzato per minimizzare le differenze tra le coorti ha considerato solo dati relativi a fumo di tabacco e alcol, ciò vuol dire che nella coorte 2, anche dopo normalizzazione dei casi con PSM, erano presenti ben 25.000 individui utilizzatori di cannabis, anche se non a dosaggio critico. Ciò farebbe pensare che anche nelle coorti 2, sia nell'analisi prima del PSM e dopo, potrebbero esservi casi, non riconosciuti, di HNC legati all'uso di Cannabis. Questo aumenterebbe il riscontro di associazione tra cannabis e comparsa di tumore nella coorte 1 rispetto ad una coorte ipotetica di confronto in cui gli individui non facciano nessun

consumo di cannabis, rendendo ancora più preoccupanti i risultati dello studio di Gallagher e collaboratori.

Appendice:

- Case control study: studio in cui si studiano pazienti con una data malattia e si confrontano con un numero uguale di individui senza la malattia, per vederne le differenze.
- Cohort study: studio in cui si confrontano due gruppi differenziati dalla presenza o meno di un ipotetico fattore di rischio, presente in un gruppo e assente nell'altro, per vedere se questo può essere rilevante nello sviluppo di una specifica malattia.