

La differente risposta al Bevacizumab in base al sesso

Il tumore del polmone rappresenta oggi la principale causa di morte per cancro in entrambi i sessi in molti paesi del mondo (ad esempio negli Stati Uniti). La ragione di una così elevata **mortalità** è imputabile al fatto che la maggior parte dei pazienti giunge alla diagnosi con una malattia metastatica, non essendoci inoltre ad oggi un test di prevenzione secondaria (o diagnosi precoce) validato ed applicabile su larga scala.

L'aumento della mortalità per tumore polmonare anche fra le donne (nonostante i dati di **incidenza** per altri tumori maligni come quello della mammella rimangano decisamente più elevati) è principalmente dovuto alla diffusione dell'abitudine al fumo nella popolazione femminile.

Prima della diffusione dei farmaci biologici, il trattamento standard (con combinazioni comprendenti un derivato del platino) era unicamente rappresentato dai farmaci citotossici che registravano, tuttavia, una sopravvivenza mediana di 6-8 mesi.

In diversi studi è emerso come le donne affette da tumore del polmone, seppur a discapito di un peggiore profilo di tollerabilità, siano caratterizzate da una migliore sopravvivenza. La popolazione femminile sembra inoltre avere una maggiore suscettibilità ai carcinogeni contenuti nel fumo di sigaretta. Le ragioni precise di queste differenze di genere non sono ancora del tutto note.

L'introduzione dei farmaci biologici, in oncologia polmonare, (specialmente l'impiego degli **inibitori tirosin-chinasici** dell'EGFR come Gefinitinib ed Erlotinib) ha ulteriormente rimarcato questa differenza, in quanto le donne sono subito emerse come categoria di pazienti maggiormente responsiva a questa classe di farmaci.

Non esistono invece dati simili per quanto riguarda gli **anti-angiogenetici**.

In un'indagine retrospettiva condotta sullo studio clinico ECOG 4599, (studio che ha portato alla registrazione di Bevacizumab in associazione a Carboplatino e Taxolo nel trattamento di prima linea per il tumore polmonare "non-squamoso", sono emersi alcuni dati su una possibile differenza di genere in relazione all'impiego di questo farmaco biologico.

In questo studio i pazienti erano **randomizzati** a ricevere un trattamento chemioterapico standard in associazione o meno a Bevacizumab. Lo studio ha riportato un vantaggio in termine di OS (Overall survival: sopravvivenza globale) di circa 2 mesi nei pazienti trattati con chemioterapia più Bevacizumab.

Andando però ad analizzare gli uomini e le donne separatamente, si evince che il vantaggio è presente solo nella popolazione maschile.

Quali possono essere le cause dell'assenza di beneficio nelle donne? Perché l'aggiunta del Bevacizumab alla terapia standard migliora la sopravvivenza solo per gli uomini?

Lo studio comprendeva un numero totale di pazienti pari a 850 di cui il 46% donne.

Tra le donne è risultato che, per un effetto del tutto causale, le pazienti assegnate a Bevacizumab presentavano più frequentemente metastasi al fegato (in grado di peggiorare già di per sé l'andamento della malattia). Nel gruppo delle pazienti trattate con la sola chemioterapia erano invece più rappresentate alcune condizioni cliniche favorevoli come ad esempio un minor numero di fumatrici e pazienti con meno patologie associate.

Anche la scelta della seconda linea, più spesso basata sull'impiego di un inibitore tirosino-chinasico può avere rappresentato un fattore discriminante nell'interpretazione dei dati finali. Anche la massa corporea e la clearance creatinica femminile possono contribuire ad una diversa risposta al Bevacizumab.

In aggiunta, un altro fattore in grado di giustificare la miglior sopravvivenza nelle donne, potrebbe essere rappresentato dall'assetto ormonale (ad esempio l'età pre o post menopausale al momento della diagnosi) in grado di condizionare l'andamento della malattia e la risposta ai farmaci.

Per correttezza va detto che, ad oggi, questo è l'unico studio che descrive una differenza di genere nella risposta a Bevacizumab.

Glossario:

Mortalità: numero di decessi imputabili ad una determinata malattia (nel caso specifico i decessi per tumore al polmone)

Incidenza: numero di pazienti affetti da una determinata malattia

Inibitori tirosino-chinasici: farmaci con meccanismo a bersaglio rivolto contro alcune molecole presenti nel citoplasma cellulare implicate nei meccanismi di replicazione tumorale

Anti-angiogenetici: farmaci in grado di inibire le molecole coinvolte nel meccanismo di proliferazione di nuovi vasi sanguigni da parte del tumore (la loro attività può essere caratterizzata sia dall'impiego degli anticorpi monoclonali che dall'uso degli inibitori tirosin-chinasica)

Studio randomizzato: studio clinico in cui il paziente in maniera del tutto casuale e in cieco viene assegnato ad un farmaco sperimentale contro un braccio di controllo al fine di valutare il profilo di efficacia e di sicurezza del farmaco stesso