

DIFFERENZE DI GENERE E TUMORE DEL POLMONE

Dott.ssa Novello S.*, dott.ssa Vavalà T.*

*Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche – Università di Torino,
AOU San Luigi, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (Torino) – Italia
Tel: + 39-0119026978
Fax: + 3-90119038616
e-mail: silvia.novello@unito.it
www.womenagainstlungcancer.eu

Per molto tempo il tumore del polmone è stato considerato una patologia a retaggio maschile, ma i dati epidemiologici evidenziano una crescita esponenziale della sua incidenza e mortalità nelle donne e, a partire dagli anni '80, il divario tra i due sessi si è ridotto, principalmente a causa del drammatico aumento del consumo di tabacco anche nella popolazione femminile. Dati Statunitensi mostrano come l'abitudine tabagica tra le donne americane abbia raggiunto un picco pari al 33% nel 1965, che si è mantenuto stabile nel corso degli anni '70, prima di iniziare lentamente a decrescere negli anni '80. Al contrario, prima del 1965 più della metà degli uomini americani fumava ma, nei successivi 20 anni, la prevalenza di fumatori di sesso maschile è drasticamente diminuita. Attualmente il 18% delle donne americane fuma, a fronte del 23% degli uomini¹.

Ogni anno, tra le donne, si registrano più decessi a causa del tumore al polmone che per tumore mammario, ovarico e uterino considerati tutti insieme. Negli Stati Uniti si stima che nel 2012 i nuovi casi saranno più di 109.000 e più di 72.000 i decessi²; in Europa nello stesso anno si stimano nel sesso femminile, più di 79.000 nuovi casi e più di 78.000 decessi^{3,4}. Nel prossimo decennio l'incidenza del tumore del polmone è destinata a diventare la stessa nei due sessi⁵.

Fra le differenze di genere vanno annoverate la possibile diversità in termini di suscettibilità agli agenti cancerogeni e di storia naturale della malattia: studi caso-controllo suggeriscono che le donne siano più vulnerabili alle sostanze cancerogene del tabacco rispetto agli uomini, pur restando questi dati controversi^{6,7}. Freedman et al, su una popolazione di circa 500.000 individui, di età compresa tra i 50 e i 71 anni, hanno ad esempio osservato un significativo aumento di casi di tumore del polmone nelle donne non fumatrici, rispetto ai maschi non fumatori, mentre nessun aumento del rischio è stato rilevato nelle donne fumatrici o ex fumatrici, rispetto agli uomini con pari esposizione⁸. Anche la distribuzione degli istotipi differisce in modo significativo: nelle donne l'adenocarcinoma è la forma tumorale più comune e sebbene il fumo di tabacco rimanga il fattore di rischio primario per lo sviluppo del tumore polmonare, il 20% dei pazienti non ha mai fumato⁹.

Il numero di soggetti non fumatori affetti da tumore del polmone è nettamente superiore nelle donne, paragonato alla controparte maschile. Rispetto agli uomini, le donne hanno in genere un'età inferiore alla diagnosi e sono caratterizzate da un migliore andamento della malattia, in ogni stadio e indipendentemente dal tipo di approccio terapeutico¹⁰.

Tra gli elementi alla base di tale diversità potrebbero esservi influenze ormonali. Si pensa ad esempio che gli estrogeni possano giocare un ruolo nella genesi dei tumori del polmone attraverso diversi meccanismi, quali la proliferazione cellulare indotta dall'interazione con i ligandi del recettore dell'estrogeno (ER) e il cross-talk tra i recettori per gli estrogeni e recettori di fattori di crescita (es. recettori del fattore di crescita insulinico ed epidermico). Vi sono poi evidenze sull'espressione del recettore progestinico nei tumori del polmone non a piccole cellule: estrogeni e progesterone lavorano sinergicamente in vitro nella promozione della secrezione del fattore di crescita vascolare, nell'aumentare l'angiogenesi associata al tumore e le cellule tumorali staminali/progenitrici¹¹. L'influenza dei fattori ormonali, sullo sviluppo e sulla storia della malattia, qualora confermate, potranno assumere non solo una valenza puramente scientifica, ma anche avere risvolti terapeutici, così come è già per altre neoplasie, quali quella mammaria o prostatica¹².

Altre differenze biomolecolari si suppone possano supportare le differenze di genere nel tumore polmonare, quali una ridotta capacità di riparazione del DNA nelle donne unitamente a una diversa espressione degli enzimi di fase I e II, coinvolti nella metabolizzazione dei carcinogeni contenuti nel fumo di sigaretta e, conseguentemente, nel rischio di malattia¹⁰.

Anche per quanto riguarda l'espressione di specifiche alterazioni geniche esistono differenze rilevanti tra uomini e donne: quella più conosciuta è sicuramente la mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico, che si riscontra con più frequenza in presenza di alcuni fattori clinici, quali la diagnosi di adenocarcinoma, il sesso femminile, la razza asiatica e la condizione di non fumatore. Le mutazioni di K-ras sono storicamente correlate all'abitudine tabagica e al sesso maschile, ma esistono dati di letteratura che descrivono la presenza mutazioni "non-classiche" a carico di K-ras nei non fumatori e nelle donne, dati che necessitano di ulteriori validazioni e il cui significato prognostico e terapeutico resta da definirsi. La traslocazione a carico del gene EML4-ALK (echinoderm microtubule associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase) ha assunto rilevanza terapeutica nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule, grazie ai dati di uno studio prospettico di fase I/II, che ha condotto all'approvazione del farmaco Crizotinib da parte delle agenzie regolatorie americane. Tale traslocazione viene più comunemente riscontrata nell'adenocarcinoma, nei non fumatori (o ex fumatori) e nei soggetti di sesso maschile.

La mutazione a carico di B-Raf viene descritta nel 2% circa degli adenocarcinomi: questa alterazione ha già una valenza terapeutica nel melanoma¹³. Da una recente pubblicazione emerge

che la mutazione più frequente a carico di B-Raf (V600E) è più frequente nelle donne e si accompagna ad un peggior andamento della malattia¹⁴.

In conclusione, differenze di genere vengono descritte per quanto riguarda i tumori polmonari in termini di dati epidemiologici, caratteristiche biomolecolari e cliniche della malattia.

Va peraltro sottolineato che al momento non esiste un diverso approccio alla patologia in ambito diagnostico o terapeutico per uomo e donna; maggiori conoscenze su questo argomento potranno contribuire ad affinare il concetto di “personalizzazione” anche in relazione alle differenze di genere.

Bibliografia

¹ Giovino Ga. Epidemiology of tobacco use in the United States. *Oncogene* 2002;21: 7326-7340.

² Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 CA: A Cancer Journal for Clinicians 2012;62:10–29.

³ Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe, 2008. *European Journal of cancer* 2010(46):765-781.

⁴ Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Annals of Oncology* 2012;23:1044-1052

⁵ www.registri-tumori.it

⁶ Schnoll RA, Patterson F, Lerman C. Treating tobacco dependence in women. *J Women health* 2007;16:1211-1218

⁷ Franklin TR, Napier K, Ehrman R et al. Retrospective study: influence of menstrual cycle on cue-induced cigarette craving. *Nicotine Tobacco Res* 2004;16:171-175.

⁸ Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncology* 2008;9:649-656.

⁹ Wong MP, Fung LF, Wang E et al. Chromosomal aberrations of primary lung adenocarcinomas in nonsmokers. *Cancer* 2003;97:1263-1270.

¹⁰ Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Seminars Thoracic Surgery* 2011;23:137-145.

¹¹ Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids* 2011;76:910-920.

¹² Traynor AM, Schiller JH, Stabile LP, et al. Pilot study of gefitinib and fulvestrant in the treatment of post-menopausal women with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;64(1):51-9.

¹³ Cagle PT, Chirieac LR. Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2012 May;136(5):504-9.

¹⁴ Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring BRAF Mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(15):2046-2051