IL RUOLO DEGLI ALLELI DEFICITARI DI ALFA-1 ANTITRIPSINA NELLA SOPRAVVIVENZA DEL TUMORE POLMONARE

a cura della Redazione

Commento a: Hernández-Pérez JM, Ramos-Izquierdo C, Figueira-Gonçalves JM, Martínez-Bugallo F, Ramallo-Fariña Y, Pérez-Negrín L. The impact of alpha-1 antitrypsin deficiency alleles on lung cancer survival. Transl Cancer Res. 2024 Feb 29;13(2):1125-1130. doi: 10.21037/tcr-23-743. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38482425.

INTRODUZIONE

Il carcinoma polmonare è una delle principali cause di mortalità oncologica a livello mondiale (1). Oltre al sistema di stadiazione TNM, pochi fattori prognostici sono disponibili nella pratica clinica. L'alfa-1 antitripsina (AAT), una glicoproteina sintetizzata soprattutto dagli epatociti, presenta varianti genetiche: l'allele normale più comune è Pi*M, mentre Pi*S e Pi*Z sono le varianti più frequenti associate a deficit (DAAT) (2).

Diversi studi hanno indicato che essere portatori di un allele DAAT rappresenta un fattore di rischio indipendente per sviluppare carcinoma polmonare (3-7); tuttavia, è poco noto se tale deficit influenzi anche la prognosi della malattia. Per questo Hernández-Pérez e colleghi hanno disegnato uno studio prospettico osservazionale, che ha incluso pazienti consecutivi con diagnosi di carcinoma polmonare presso l'Ospedale Universitario Nuestra Señora de Candelaria tra dicembre 2017 e agosto 2020.

DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Lo studio, approvato dal comitato etico, ha incluso pazienti adulti con diagnosi istologica confermata. Sono stati esclusi casi con infezioni concomitanti, inizio di trattamento oncologico prima del prelievo o rifiuto del consenso. Per ciascun paziente sono stati raccolti: età, storia tabagica, BMI, livelli sierici di AAT, genotipo AAT, tipo istologico di carcinoma polmonare, comorbidità e stadiazione secondo l'8ª edizione TNM; è stato calcolato anche l'indice di comorbilità di Charlson (CCI). I livelli sierici di AAT sono stati misurati con nefelometria; il genotipo è stato determinato tramite real-time PCR per gli alleli S e Z e, nei casi discordanti, mediante sequenziamento completo del gene *SERPINA1*. I pazienti sono stati quindi suddivisi in due gruppi: con deficit (Pi*≠MM) e senza deficit (Pi*=MM).

RISULTATI

L'analisi finale ha incluso 164 su 167 soggetti arruolati. La popolazione era per il 63,4% maschile, con età media di 64,5±9,1 anni; oltre metà erano fumatori attivi (52,4%) e il CCI medio era 8±2. Il follow-up medio è stato di 13±10 mesi. Durante lo studio sono deceduti 92 pazienti (56,1%), con un follow-up medio di 9±7 mesi. L'adenocarcinoma è risultato il tipo istologico più frequente (40,9%). La distribuzione per stadio TNM era: I (4,2%), II (8,3%), III (31,2%), IV (56,3%).

Ventotto pazienti (17%) erano portatori di almeno un allele deficitario di AAT (26 Pi*MS, 1 Pi*MZ, 1 Pi*$MM_{heerlen}$). Non sono emerse differenze significative tra il gruppo Pi*≠MM e il gruppo Pi*=MM nelle caratteristiche basali, inclusi i livelli sierici di AAT.

I Pi*≠MM hanno mostrato un rischio di morte significativamente maggiore nei primi 6 mesi dopo la diagnosi di carcinoma rispetto ai soggetti Pi*=MM (HR = 2,04; IC 95%: 1,04–4,0; P = 0,038) (Figura 1A); risultato confermato anche dopo l'esclusione dei casi di carcinoma polmonare a piccole cellule (Figura 1B). Su tutto il periodo di follow-up, la differenza tende a ridursi e non è statisticamente significativa.

Questa attenuazione è probabilmente dovuta alla riduzione del numero di pazienti del gruppo Pi*≠MM oltre i 6 mesi di follow-up. Non sono state osservate differenze nelle terapie (chirurgiche o farmacologiche) tra i due gruppi a parità di stadio.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Studi precedenti indicano che i portatori di alleli deficitari di AAT hanno un rischio maggiore di sviluppare carcinoma polmonare (7,8). La prevalenza osservata da Hernández-Pérez e colleghi è leggermente superiore a quella riportata in letteratura (6,7), probabilmente per l'elevata frequenza locale di tali alleli (9).

Il DAAT potrebbe favorire lo sviluppo e la progressione del tumore tramite uno squilibrio proteasi–antiproteasi e una ridotta attività anti-elastasica, che può promuovere invasione e metastasi. Nel campione descritto, i pazienti con genotipo deficitario hanno mostrato una sopravvivenza peggiore nei primi 6 mesi dopo la diagnosi, anche nei soli tumori non a piccole cellule, mentre gli studi precedenti non avevano osservato questa associazione. I livelli sierici di AAT non differivano tra i gruppi, suggerendo che la

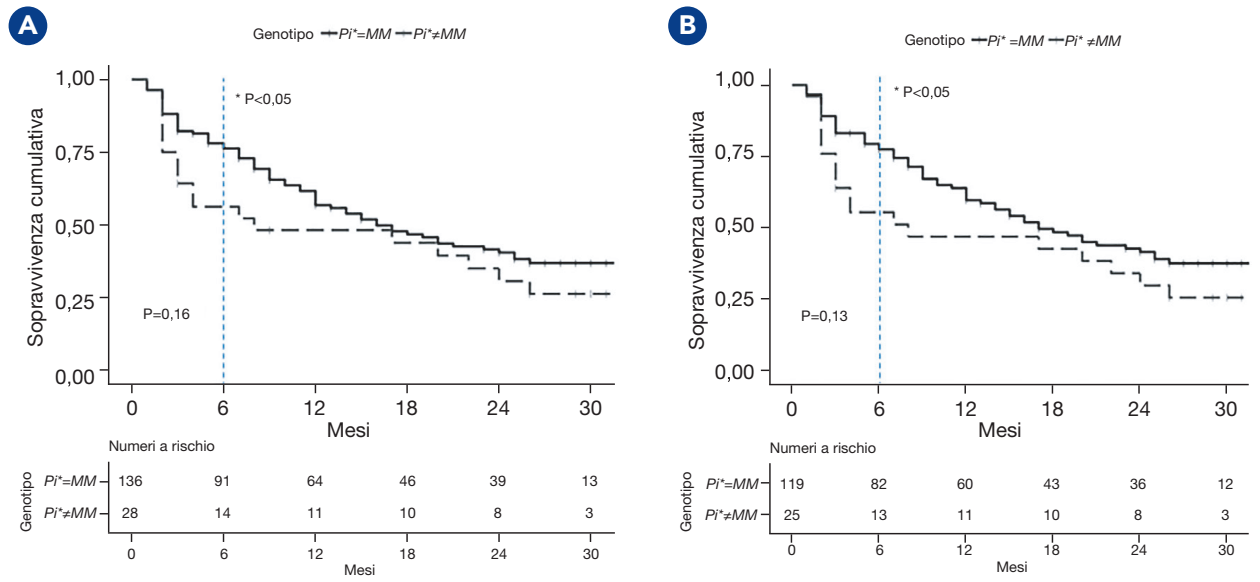

Figura 1 - Curve di Kaplan-Meier della (A) sopravvivenza cumulativa nei pazienti con carcinoma polmonare con e senza genotipo alterato durante l'intero follow-up e della (B) sopravvivenza cumulativa nei pazienti con carcinoma polmonare con e senza genotipo alterato durante l'intero follow-up, esclusi i pazienti con tumore polmonare a piccole cellule.

ridotta funzionalità della proteina, più che la quantità, possa essere rilevante. Le limitazioni principali sono il numero ridotto di pazienti e la mancanza di genotipi con deficit severo.

Pertanto, **il genotipo deficitario di AAT potrebbe essere un potenziale marcatore prognostico nel carcinoma polmonare avanzato, ma sono necessari studi su casistiche più ampie per confermarlo**.

Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209-49. 10.3322/caac.21660.
2. Blanco I, Lara B. Déficit de alfa-1 antitripsina: fisiopatología, enfermedades relacionadas y tratamiento. Respira-Fundación Española del Pulmón-SEPAR. Barcelona; 2016.
3. Tubío-Pérez RA, Torres-Durán M, Fernández-Villar A, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and risk of lung cancer: A systematic review. Transl Oncol 2021;14:100914. 10.1016/j.tranon.2020.100914.
4. Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk: A Case-Control Study in Never-Smokers. J Thorac Oncol 2015;10:1279-84. 10.1097/JTO.0000000000000609.
5. Yang P, Wentzlaff KA, Katzmann JA, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency allele carriers among lung cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:461-5.
6. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. Arch Intern Med 2008;168:1097-103. 10.1001/archinte.168.10.1097.
7. Topic AS, Jelic-Ivanovic ZD, Spasojevic-Kalimanovska VV, et al. Association of moderate alpha-1 antitrypsin deficiency with lung cancer in the Serbian population. Arch Med Res 2006;37:866-70. 10.1016/j.arcmed.2006.05.006.
8. Onur ST, Boyracı N, Akyıl FT, et al. Developing lung cancer in COPD: Possible role of carrying Alpha-1 antitrypsin deficiency variants. Respir Med Case Rep 2022;38:101667. 10.1016/j.rmcr.2022.101667.
9. Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:561-9. 10.2147/COPD.S125389.