

Tossicologia di genere in oncologia: un breve *excursus*

Alvise Mattana*/, Eleonora Lai*, Umberto Basso*, Davide Bimbatti*, Marco Maruzzo***

**U.O.C. Oncologia 1 – Dipartimento di Oncologia, Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS, Padova*

***Dipartimento di Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente
- Università degli Studi dell'Aquila*

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il termine “genere” come il risultato di criteri costruiti su parametri sociali e su ruoli attribuiti ad un sesso e come elemento portante per la promozione della salute.[1]

In ambito medico il concetto di genere viene associato al sesso alla nascita. Infatti, con tale terminologia si vanno a identificare aspetti anatomici, fisiologici e genetici del paziente. Invece, il termine italiano genere, che deriva dal latino *genus*, indicante una nozione che comprende in sé più specie, e che traduce l'anglosassone *gender*, riveste differenti significati a seconda del contesto. Nelle scienze umane e sociali, serve a designare i molti e complessi modi in cui le differenze tra i sessi acquistano significato e diventano fattori strutturali nell'organizzazione della vita sociale. In questo senso, al di là del sesso biologico o genetico, è rilevante l'identità di genere individuale. Tale concetto vuole significare il modo in cui ogni persona vede sé stessa: uomo, donna

o altro (definito come non binario). Questa condizione può essere la risultante di una combinazione di mascolinità e femminilità, nessuna delle due o un'identità che può cambiare nel tempo.

Il concetto di genere in oncologia è legato sia alla presenza di specifici tumori (es: ovarico, prostatico) che sono legati alla presenza di organi legati al genere genetico, sia al fatto che per altre neoplasie vi sono incidenze diverse tra i sessi, finora sempre valutati in modo binario e con riferimento al sesso genetico alla nascita. Tale dato, peraltro, dovrà in futuro essere rivisto e tenere conto del riconoscimento dell'identità di genere e delle attività sociali ed umane e agli stili di vita collegati alla identificazione di genere e che, in ultima analisi, sono legati spesso ai fattori di rischio noti per l'insorgenza delle neoplasie. Infine, la non corretta identificazione del genere biologico e di riconoscimento di un paziente può comportare un'esposizione maggiore a rischi di errata interpretazione

dei parametri di laboratorio e di dosaggio farmacologico [2].

Il tema dell'identità di genere è ancora ampiamente dibattuto nei risvolti pratici ed operativi, ma innegabilmente è un argomento dal quale non è possibile prescindere. Negli ultimi anni si stanno facendo passi avanti nel senso dell'inclusività: sono state introdotte linee guide neutre (es. linee guida ASCO [2] [3]), si sta promuovendo la tematica all'interno della comunità scientifica e si stanno organizzando strutture sanitarie idonee per accogliere tutti i pazienti e i loro bisogni. Con tale intento, ad esempio, a Padova è stato istituito dalla Regione Veneto un Centro di riferimento regionale per i disturbi dell'identità di genere.

Incidenza e sopravvivenza

Un recente lavoro epidemiologico, che ha preso in considerazione oltre 4 milioni di pazienti, evidenzia come i maschi hanno una incidenza di tumori generalmente superiore alle femmine nella maggior parte delle sedi tumorali, con una prognosi leggermente inferiore. Vengono inoltre evidenziate differenze di incidenza in base ad una stratificazione per età, con una maggior incidenza per il sesso femminile nella fascia di età 15-39 anni. Esistono inoltre delle differenze tra le istologie che si manifestano tra i due sessi [4].

I motivi di tali differenze in incidenza e sopravvivenza non risultano ancora completamente chiari, anche se possono essere attribuite a fattori comportamentali (ad esempio: tabagismo, differenze occupazionali, alimentazione e altro), ambientali (ad esempio: l'esposizione al virus del papilloma umano, HPV, metalli pesanti, diossine e altro) e biologiche (ad esempio la presenza di mutazioni genetiche).

Un esempio esplicativo può essere rappresentato del tumore della tiroide. È noto che un fattore di rischio potrebbe essere

l'esposizione agli ftalati [4]. Tali composti sono utilizzati nell'ambito della cosmesi e dei detergenti in quanto migliorano la flessibilità, plasticità e la malleabilità dei materiali. A livello fisiologico, questi elementi interferiscono principalmente con la funzionalità della tiroide. Infatti, sono in grado di legare e attivare i recettori degli estrogeni, degli androgeni e i fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Queste alterazioni delle vie di segnalazione possono causare una costante espressione dei recettori estrogeni e favorire una proliferazione cellulare. Altri dati in letteratura evidenziano come il sesso femminile sia maggiormente associato alla espressione di riarrangiamenti del recettore della tiro-sin-chinasi (RET/PTC1) che suggerisce un possibile ruolo di RET/PTC nella tumorigenesi [6].

Il limite di queste considerazioni ed analisi è che, ad oggi, i pazienti inclusi sono sempre stati categorizzati in modo binario secondo il sesso genetico e mancano invece dati in relazione alla identità di genere, la cui espressione ha implicazioni sui fattori di rischio, sugli stili di vita, sulla diagnosi e, non da ultimo, sull'aspettativa di vita dei pazienti.

Differenze nella gestione della terapia

Uno degli aspetti cruciali in ambito oncologico è rappresentato dalla standardizzazione del dosaggio dei farmaci utilizzati nelle terapie antitumorale.

Già nel 2002 ci si domandava quale fosse il metodo più accurato per calcolare il dosaggio di un chemioterapico: utilizzare la superficie corporea è infatti un metodo di standardizzazione universalmente accettato, che tuttavia non prende in considerazione la variazione interpersonale che il farmaco subisce una volta somministrato in termini di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione. In questo senso, il rischio è la possibile manifestazione di sot-

to- o sovradosaggio della terapia in atto [7], con possibili alterazioni sia in termini di efficacia che di tossicità.

Per alcuni farmaci, il dosaggio è già adeguato non tanto alla superficie corporea quanto a parametri di funzionalità d'organo individuale come la *clearance* della creatinina (CrCl). Questo vale ad esempio per il metotressato [8], come pure per alcuni platino-derivati come il carboplatino [9].

La creatinina è infatti un prodotto di degradazione della creatina fosfato che si trova nel muscolo scheletrico e viene secreta dai capillari peritubulari del rene ed è indicativa della funzionalità renale del paziente. Al netto di *range* di riferimento assoluti differenti per sesso [10], esistono differenti modalità per calcolare la *clearance* della creatinina, con variabili differenti tra le quali in modo costante il sesso del paziente [11].

È quindi evidente che per un corretto dosaggio terapeutico, le variabili del paziente sono dei parametri indispensabili da considerare, e tra queste il genere non è un fattore trascurabile. Inoltre, tali variabili sono decisive soprattutto nelle situazioni *borderline* nelle quali il medico si trova a valutare delle condizioni complesse legate allo stato del paziente e di conseguenza alla possibilità di svolgere il trattamento.

Eventi avversi

Gli effetti collaterali delle terapie oncologiche sono uno degli aspetti che preoccupano maggiormente il paziente. Maarten Hofmann *et al.* hanno studiato, in una coorte di oltre mille pazienti, l'aspettativa degli effetti collaterali correlati al trattamento oncologico, facendo emergere che esistono diversi fattori che influenzano tale aspettativa. Uno di questi è rappresentato dal sesso. Infatti, il sesso femminile si aspetta più effetti collaterali rispetto al sesso maschile [12]. Inoltre, è interessante notare che esistono delle differenze anche nella

percezione della qualità di vita: ad esempio, la caduta dei capelli è un effetto collaterale molto più preoccupante nel sesso femminile, ma che occupa uno degli ultimi posti per il corrispettivo maschile [12], [13]. In aggiunta, un recente studio ha valutato l'incidenza della depressione in pazienti oncologici durante il loro trattamento. Tale lavoro suggerisce che le pazienti di sesso femminile hanno maggiori probabilità di manifestare sintomi depressivi rispetto al sesso maschile. Gli autori ipotizzano che tale differenza possa essere attribuita alla gravità delle problematiche fisiche riscontrabili durante il trattamento [14]. Concorde mente, uno studio prospettico che prendeva in considerazione 587 pazienti con nuova diagnosi di tumore riportava che il sesso femminile era più a rischio di ansia, depressione e problematiche fisiche (dolore, nausea, febbre, ecc.) [15].

Conoscere la predisposizione di un dato paziente alla manifestazione di determinate complicanze consente al personale sanitario di agire in modo tempestivo per la risoluzione delle necessità attraverso il supporto specialistico, a seconda delle esigenze e migliorando la qualità di vita del paziente.

Le prossime sfide

Il termine *transgender* indica le persone la cui identità di genere non corrisponde al genere e/o al sesso determinato alla nascita. Si definiscono *transgender* le persone che vivono (o hanno vissuto) una incongruenza di genere, presentando un atteggiamento sociale e sessuale che combina caratteristiche del genere maschile e femminile, senza identificarsi interamente in nessuno dei due e quelle persone che si identificano in modo transitorio o persistente con un genere diverso da quello assegnato. La popolazione *transgender* negli USA è pari a 1,4 milioni di adulti (0,55% della popolazione) [16].

Per molte di queste persone, il processo di cambiamento di genere è rilevante. Prendendo in considerazione tale processo, si possono identificare diversi step. Il primo è quello di modificare l'assetto degli ormoni sessuali del paziente. Il secondo è solitamente caratterizzato dalla chirurgia che coinvolge gli organi sessuali. Tuttavia, ad esempio, nella transizione da maschio a femmina non viene effettuata la prostatectomia. Ne consegue che tali pazienti, nonostante il completamento del processo, possono ancora ammalarsi di carcinoma prostatico. L'incidenza del tumore della prostata nei pazienti con transizione di genere è a oggi sconosciuta [16], ma è evidente che una simile evenienza impone scelte ed atteggiamenti da parte del sistema sanitario del tutto innovativi.

Ad esempio, nella valutazione dei valori di PSA, il cui livello di rischio per il carcinoma della prostata normalmente è rappresentato dal limite di 4 ng/ml, per le pazienti *transgender* in terapia ormonale attiva il *cut off* dovrebbe essere ridotto a 1 ng/ml [17].

Peraltro, le terapie standard nel processo di modifica del sesso ha come effetto la soppressione del testosterone [18], per cui, alla eventuale insorgenza di un carcinoma prostatico, tali pazienti sono già in una fase di castrazione chimica, che è la prima terapia standard per le neoplasie prostatiche, con conseguente difficoltà nella impostazione di una adeguata terapia.

È evidente che sono necessari ulteriori studi per conoscere l'incidenza di situazioni simili a questa, comprendere come gestire tali pazienti e come adeguare le risposte del sistema sanitario ad una situazione clinica del tutto innovativa e con rilevati implicazioni etico-gestionali.

Conclusioni

Il concetto di genere in campo oncologico è presente e riveste più ruoli a differenti livelli. Tuttavia, alla luce di situazioni di di-

versa identità di genere e/o di transizione dell'identità di genere, sulla gestione delle terapie, dei dosaggi dei farmaci, delle tossicità e, in ultima analisi, del paziente in modo globale i dati a disposizione sono estremamente ridotti se non del tutto assenti. Pertanto, maggiori dati e maggiori studi sono indispensabili.

Bibliografia

1. Piano per l'applicazione e La Diffusione Della Medicina Di Genere Available online: <https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioPubblicazioniDonna.jsp?lingua=italiano&id=2860> (accessed on 16 June 2023).
2. Alpert, A.B.; Rivers, L.; Manzano, C.; Ruddick, R.; Adams, S.; Obedin-Maliver, J.; Harvey, R.D.; Griggs, J.J.; Operario, D. Debunking Sex and Disentangling Gender From Oncology. *JCO* 2023, *JCO.22.02037*, doi:10.1200/JCO.22.02037.
3. 2021-Guidelines-Methodology-Manual.Pdf Available online: <https://old-prod.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/practice-and-guidelines/documents/2021-Guidelines-Methodology-Manual.pdf> (accessed on 16 June 2023).
4. Dong, M.; Cioffi, G.; Wang, J.; Waite, K.A.; Ostrom, Q.T.; Kruchko, C.; Lathia, J.D.; Rubin, J.B.; Berens, M.E.; Connor, J.; et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2020, *29*, 1389–1397, doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0036.
5. Fiore, M.; Oliveri Conti, G.; Caltabiano, R.; Bufone, A.; Zuccarello, P.; Cormaci, L.; Cannizzaro, M.A.; Ferrante, M. Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019, *16*, 1185, doi:10.3390/ijerph16071185.
6. Su, X.; Li, Z.; He, C.; Chen, W.; Fu, X.; Yang, A. Radiation Exposure, Young Age, and Female Gender Are Associated with High Prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Oncotarget* 2016, *7*, 16716–16730, doi:10.18632/oncotarget.7574.
7. Gurney, H. How to Calculate the Dose of Chemotherapy. *Br J Cancer* 2002, *86*, 1297–1302, doi:10.1038/sj.bjc.6600139.
8. Hamed, K.M.; Dighriri, I.M.; Baomar, A.F.; Alharthy, B.T.; Alenazi, F.E.; Alali, G.H.; Alenazy, R.H.; Alhumaidi, N.T.; Alhulayfi, D.H.; Alotaibi, Y.B.; et al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* 2022, doi:10.7759/cureus.29518.

9. Sprangers, B.; Abudayyeh, A.; Latcha, S.; Perazella, M.A.; Jhaveri, K.D. How to Determine Kidney Function in Cancer Patients? *European Journal of Cancer* 2020, 132, 141-149, doi:10.1016/j.ejca.2020.03.026.
10. Yildirimel, M.; Atalar, M.N.; Abusoglu, S.; Onmaz, D.E.; Sivrikaya, A.; Abusoglu, G.; Unlu, A. Measurement of Serum Creatinine Levels with Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Comparison with Jaffe and Enzymatic Methods. *Turkish Journal of Biochemistry* 2021, 46, 263-271, doi:10.1515/tjb-2019-0357.
11. Creatinine Clearanc.
12. Hofman, M.; Morrow, G.R.; Roscoe, J.A.; Hickok, J.T.; Mustian, K.M.; Moore, D.F.; Wade, J.L.; Fitch, T.R. Cancer Patients' Expectations of Experiencing Treatment-Related Side Effects. *Cancer* 2004, 101, 851-857, doi:10.1002/cncr.20423.
13. Carelle, N.; Piotto, E.; Bellanger, A.; Germanaud, J.; Thuillier, A.; Khayat, D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 2002, 95, 155-163, doi:10.1002/cncr.10630.
14. Wen, S.; Xiao, H.; Yang, Y. The Risk Factors for Depression in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Systematic Review. *Support Care Cancer* 2019, 27, 57-67, doi:10.1007/s00520-018-4466-9.
15. Bergerot, C.D.; Mitchell, H.-R.; Ashing, K.T.; Kim, Y. A Prospective Study of Changes in Anxiety, Depression, and Problems in Living during Chemotherapy Treatments: Effects of Age and Gender. *Support Care Cancer* 2017, 25, 1897-1904, doi:10.1007/s00520-017-3596-9.
16. Crowley, F.; Mihalopoulos, M.; Gaglani, S.; Tewari, A.K.; Tsao, C.-K.; Djordjevic, M.; Kyprianou, N.; Purohit, R.S.; Lundon, D.J. Prostate Cancer in Transgender Women: Considerations for Screening, Diagnosis and Management. *Br J Cancer* 2023, 128, 177-189, doi:10.1038/s41416-022-01989-y.
17. Gooren, L.; Morgentaler, A. Prostate Cancer Incidence in Orchidectomised Male-to-Female Transsexual Persons Treated with Oestrogens. *Andrologia* 2014, 46, 1156-1160, doi:10.1111/and.12208.
18. Patel, K.T.; Adeel, S.; Rodrigues Miragaya, J.; Tangpricha, V. Progestogen Use in Gender-Affirming Hormone Therapy: A Systematic Review. *Endocrine Practice* 2022, 28, 1244-1252, doi:10.1016/j.eprac.2022.08.012.