

OSA e tumore: il punto di vista dell'oncologo

Silvia Stragliotto

Le apnee ostruttive nel sonno (OSA) sono una patologia di grande impatto epidemiologico con ripercussioni sullo stato di salute. Le evidenze scientifiche hanno ampiamente confermato effetti avversi sull'apparato cardio-neurovascolare e metabolico oltre a determinare disturbi neurocognitivi.

I dati della letteratura hanno evidenziato anche una potenziale relazione tra OSA e tumore con sempre maggiori dati nell'ultimo decennio. Molteplici studi suggeriscono come l'OSA sia un fattore di rischio per lo sviluppo di tumore oltre a esserne un fattore prognostico negativo.

Vari lavori hanno infatti sottolineato una relazione stretta tra OSA e tumore con un aumento della mortalità per neoplasia tra gli individui con OSA grave rispetto a quelli senza disturbi respiratori nel sonno.

Sembra che il continuo ripetersi delle desaturazioni influenzi la cancerogenesi agendo sulle cellule endoteliali nel microambiente tumorale attraverso il rimodellamento vascolare e stimolando l'angio-

genesi agendo in questo modo sull'intero processo di cancerogenesi, dalla formazione e iniziale crescita del tumore fino alla migrazione cellulare.

In alcuni modelli animali e *in vitro* si è dimostrato come l'esposizione controllata all'ipossia intermittente cronica e alla frammentazione del sonno possa innescare uno stress ossidativo e infiammatorio sistemico il quale promuove una maggiore attività delle vie oncogene.

Inoltre, in condizioni di ipossia uno dei più importanti regolatori indotti dell'ipossia stessa è il fattore di trascrizione 1 (HIF-1). In condizioni normali ha un'emivita di pochi minuti. Quando però la quantità di ossigeno si riduce va incontro a una stabilizzazione e questo permette la produzione di diversi geni oncogeni. Questo aiuta a comprendere come le condizioni di ipossia siano implicate nella cancerogenesi e nella crescita tumorale.

Le evidenze scientifiche hanno confermato come la gravità dell'ipossia intermittente notturna porti anche a una attivazione dei meccanismi della infiammazione in

modo distinto dall'ipossia cronica.

Il meccanismo di azione dell'ipossia intermittente sul microambiente tumorale avviene attraverso la produzione di citochine pro-infiammatorie, agenti ossidanti ed enzimi litici che favoriscono la proliferazione delle cellule tumorali, la sopravvivenza e la migrazione delle stesse.

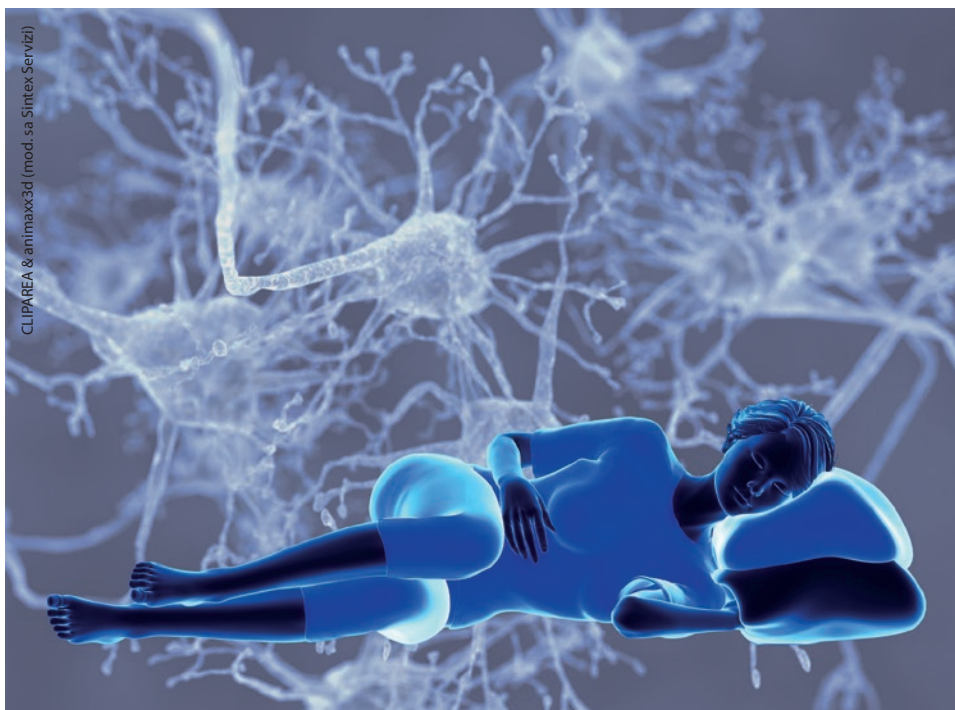
Questi meccanismi di azione sono molteplici e complessi e coinvolgono la regolazione della sorveglianza immunologica dell'ospite che determina l'insediamento e l'invasione del tumore.

Tra le citochine pro-infiammatorie attivate giocano un ruolo importante il *tumor necrosis factor* (TNF) e l'interleuchina 6 (IL-6) in grado di attivare il fattore di trascrizione nucleare (NF- κ B), proteina chiave nell'induzione dell'infiammazione e nell'inibizione della morte cellulare.

Ci sono molte evidenze pertanto di

come lo stress ossidativo svolga un ruolo chiave nella promozione del tumore, nel controllo dell'angiogenesi e di come favorisca la soppressione immunitaria avvalorando le ipotesi di come l'OSA sia un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie.

Sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* i risultati di un ampio studio clinico retrospettivo di coorte multicentrico che ha indagato l'associazione tra gravità dell'OSA, desaturazione di ossigeno e incidenza del tumore (in generale e per sottotipi) controllando anche per fattori di rischio noti. Il risultato sembra confermare che, una volta eliminati tutti i fattori confondenti, l'OSA grave era associata a un aumento del rischio del 15% di sviluppare un tumore rispetto ai soggetti senza OSA, mentre l'ipossiemia grave notturna ($> 30\%$ con $\text{SaO}_2 < 90\%$) era associata a



un aumento del rischio di circa il 30%.

L'ipossia intermittente notturna non è l'unico stress indotto delle apnee ostruttive nel sonno che sono caratterizzate anche dalla frammentazione del sonno, dall'ipercapnia e dall'attivazione simpatica.

Anche l'interruzione del ritmo circadiano attraverso la frammentazione del sonno sembra essere un cofattore nell'influencare il comportamento delle cellule tumorali. Il passaggio tra veglia e sonno è regolato dall'ipotalamo e dal tronco encefalico. In seguito all'insorgenza di disturbi del ritmo circadiano si può verificare un'alterazione del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguenti cambiamenti fisiologici rilevanti per una possibile cancerogenesi e per una alterazione dei meccanismi di riparazione del DNA.

Un altro fattore in causa è anche un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico associato alla risposta acuta e a lungo termine del corpo carotideo all'ipossia intermittente che può influenzare i tumori e i loro microambienti, causando la progressione e l'attività metastatica.

L'evidenza della associazione tra OSA e tumore è ancora in fase di verifica in particolare per la valutazione dell'associazione di OSA e incidenza di specifici tipi di neoplasia. Nei vari studi sembra si riscontrino che prostata, mammella, colon-retto e polmone siano le sedi più frequentemente colpite da tumore negli individui con OSA. Gli studi, però, non sono stati disegnati per valutare l'associazione tra OSA e sottogruppi di tipi di tumore; inoltre, i campioni esaminati nei vari studi erano sottodimensionati.

Anche gli effetti del genere sul legame tra OSA e tumore non sono stati studiati in dettaglio e pertanto saranno necessari ulteriori verifiche per approfondire ulterior-

mente le conoscenze tra associazione delle apnee e incidenza del tumore.

Sono, inoltre, fondamentali alcune informazioni aggiuntive quali lo studio dei fattori di rischio, primo tra tutti l'obesità, oltre allo studio dei rischi professionali e della storia familiare di tumore delle persone affette da apnee ostruttive nel sonno.

La ricerca futura è quindi giustificata per valutare e avvalorare il rapporto tra biologia del tumore e fisiopatologia dell'OSA, compreso il ruolo del trattamento dell'OSA nella riduzione del rischio di neoplasia.

Bibliografia di riferimento

- CAO J, FENG J, LI L, CHEN B. *Obstructive sleep apnea promotes cancer development and progression: a concise review.* Sleep Breath 2015;19:453-7.
- HUNYOR I, COOK KM. *Models of intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: molecular pathways and their contribution to cancer.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2018;315:R669-87.
- KENDZERSKA T, POVITZ M, LEUNG RS, ET AL. *Obstructive sleep apnea and incident cancer: a large retrospective multicenter clinical cohort study.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2021;30:295-304.
- MARTINEZ-GARCIA MA, CAMPOS-RODRIGUEZ F, BARBÉ F. *Cancer and OSA: current evidence from human studies.* Chest 2016;150:451-63.
- PALAMANER SS, KUMAR AA, CHESKIN LJ, PANCHOLY SB. *Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis.* Sleep Med 2015;16:1289-94.
- SILLA A, WATSON NF, GOZAL D, PHIPPSA AI. *Obstructive sleep apnea severity and subsequent risk for cancer incidence.* Prev Med Rep 2019;15:100886.