

ABSTRACT

1. INTRODUZIONE	5
1.1 MEDICINA DI GENERE	5
1.1.1 Comunità LGBTQIA+	6
1.1.2 Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere	8
1.1.3 Conoscenze nei vari ambiti medici in materia di medicina di genere ..	11
1.2 ONCOLOGIA DI GENERE	16
1.2.1 Differenze di genere nell'epidemiologia delle neoplasie.....	16
1.2.1.1 Incidenza in Italia.....	17
1.2.1.2 Mortalità in Italia.....	18
1.2.1.3 Quadro epidemiologico a livello europeo e mondiale	20
1.2.1.4 Perché i tumori colpiscono più gli uomini	21
1.2.1.5 Alcuni esempi.....	22
1.2.2 Diversa risposta ai trattamenti e diversa tossicità	26
1.2.2.1 Immunoterapia	26
1.2.2.1.1 Differenze di genere nell'immunoterapia	28
1.2.2.1.1.1 Basi genetiche ed ormonali	31
1.2.2.1.2 Epidemiologia delle tossicità da immunoterapia	31
1.2.2.1.3 Diagnosi e gestione delle tossicità da immunoterapia	40
1.2.2.2 Radioterapia	41
1.2.2.3 5-Fluorouracile.....	42
1.2.2.3.1 Farmacologia di genere	43
1.2.2.4 Target therapy	45
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	46
3. PAZIENTI E METODI	47
3.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO	47
3.2 RACCOLTA DEI DATI.....	47
3.3 ANALISI STATISTICA DEI DATI	49
4. RISULTATI	50
4.1 CARATTERISTICHE GENERALI DEI PAZIENTI IN STUDIO	50
4.2 ANALISI DI FISHER	56

4.3 ANALISI χ^2	58
4.4. CURVE DI KAPLAN-MEIER	61
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	62
6. BIBLIOGRAFIA.....	66

Abstract

La Medicina di Genere viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. Le differenze tra uomini e donne in termini di salute sono quindi legate non solo alle loro caratteristiche biologiche, ma anche a fattori ambientali, sociali, culturali e relazionali, tutti raggruppati sotto il termine "genere".

Nel contesto della Medicina di Genere si inserisce l'Oncologia di Genere. La letteratura, attraverso i risultati di una quantità crescente di studi, sta mostrando che le malattie oncologiche presentano differenze tra uomini e donne per quanto riguarda epidemiologia, patogenesi, risposta ai trattamenti ed effetti avversi correlati al trattamento.

Infatti, le patologie oncologiche ad oggi risultano più frequenti nel sesso maschile rispetto a quello femminile, e anche le morti per cancro sono più numerose tra i maschi.

Le differenze tra uomini e donne sono state evidenziate anche nella risposta ai trattamenti e negli eventi avversi associati agli stessi, spiegate probabilmente con differenze negli eventi avversi segnalati, nella dose totale ricevuta, nell'aderenza alla terapia, nella farmacocinetica e nella farmacodinamica del farmaco.

L'obiettivo dello studio è quello di dimostrare eventuali differenze di sesso nelle tossicità correlate al trattamento oncologico in un gruppo di pazienti trattati per vari tipi di tumore con immunoterapia.

Sono stati arruolati nello studio 154 pazienti, uomini e donne, che hanno effettuato immunoterapia presso la Clinica Oncologica dell'Università Politecnica delle Marche - AOU delle Marche tra il 13 Aprile 2016 e il 19 Maggio 2023.

I risultati hanno mostrato l'assenza di significative differenze tra uomini e donne sia per quanto riguarda l'aver avuto o meno effetti avversi all'immunoterapia sia

per la severità degli stessi in chi li ha avuti, così come per quello che riguarda il tempo di comparsa.

Il presente studio si inserisce nell'ambito di quelli inerenti all'Oncologia di Genere, importanti e attuali nell'ottica di promuovere ulteriormente la ricerca scientifica in questo ambito, con il fine ultimo di incentivare un sempre maggiore arruolamento di donne negli studi e/o prevedendo una progettazione di studi, in particolare con l'immunoterapia, che prevedano un'adeguata pianificazione delle dimensioni del campione in un'ottica di genere.

1. Introduzione

1.1 Medicina di Genere

La Medicina di Genere, o medicina genere-specifica, viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona.

Da questa definizione emerge come le differenze tra uomini e donne in termini di salute siano legate non solo alle loro caratteristiche biologiche, ma anche a fattori ambientali, sociali, culturali e relazionali, tutti raggruppati sotto il termine "genere". Le diversità di genere si manifestano nei comportamenti (stili di vita, vissuto individuale e diverso "ruolo" sociale), nello stato di salute (incidenza di molteplici patologie, tossicità ambientale e farmacologica, patologie lavoro-correlate, salute mentale e disabilità, in tutte le fasce di età e in sottogruppi di popolazione svantaggiati), nel ricorso ai servizi sanitari per prevenzione (screening e vaccinazioni), diagnosi, ricovero, medicina d'urgenza, uso di farmaci e dispositivi medici e, da ultimo, nel vissuto di salute (atteggiamento nei confronti della malattia, percezione del dolore, ecc...)¹.

In medicina, nella sperimentazione farmacologica e nella ricerca scientifica, il tema delle differenze di genere è storia molto recente. Infatti, la medicina, fin dalle sue origini, ha avuto un'impostazione androcentrica, relegando gli interessi per la salute femminile ai soli aspetti specifici correlati alla riproduzione. Basti pensare che nella stragrande maggioranza degli studi clinici per lungo tempo sono stati arruolati quasi unicamente individui di sesso maschile, e che, negli studi preclinici in vitro spesso non è stato indicato il sesso di origine dell'organismo da cui derivavano le cellule, mentre in vivo sono stati utilizzati animali di sesso maschile².

Come accennato all'inizio, le differenze tra uomini e donne non sono solo di carattere biologico, ma anche culturale e sociale: globalmente le donne hanno condizioni di salute più scadenti a causa delle minori risorse, minor occupazione e

maggior carico di lavoro. Spesso inoltre affrontano la mancanza di un caregiver, dovendo invece spesso rivestire loro stesse questo ruolo per i propri familiari. Nei paesi occidentali, nonostante le donne vivano più a lungo degli uomini, l'aspettativa di "vita sana" è equivalente tra i due sessi. Nelle donne infatti, gli anni di vantaggio sono spesso gravati da disabilità, principalmente correlata alle conseguenze determinate da malattie croniche e scarsa qualità della vita, con un impatto anche sulla spesa sanitaria¹.

In questa prospettiva devono, inoltre, essere considerate le criticità relative allo stato di salute delle persone transessuali e intersessuali che, pur condividendo molte delle esigenze sanitarie della popolazione generale, presentano particolari necessità specialistiche.

1.1.1 Comunità LGBTQIA+

La sanità è uno degli ambiti rigidamente suddivisi sulla base del sesso assegnato alla nascita. Si pensi ad esempio ai reparti maschili e femminili di ospedali, RSA e case di cura. Oggi però tra queste due "fazioni" ritroviamo tutta la comunità LGBTQIA+ (lesbian, gay, bisexual, transgender, queer, + altre identità sessuali e di genere), che costituisce una percentuale non trascurabile della popolazione e vive sfide quotidiane caratterizzate da barriere ai servizi sanitari e disparità di trattamento. Questa sempre più ampia comunità, pur condividendo molte delle esigenze sanitarie della popolazione generale, presenta particolari necessità e accorgimenti. La popolazione transgender è tuttora marginalizzata rispetto alle politiche sanitarie, con ostacoli nell'utilizzo dei servizi sanitari sia generali, sia specialistici.

Il 32% delle persone transgender e gender non conforming (cioè di genere diverso da quello assegnato alla nascita) riferisce di essere stato vittima di comportamenti discriminatori da parte del personale sanitario. D'altro canto, gli operatori sanitari si sentono spesso disorientati di fronte a una persona transgender, avvertendo disagio nell'interazione e stentando a comprenderne la specificità dei bisogni di salute. I professionisti affermano spesso di non capire la necessità di parlare

dell'identità di genere nel contesto di una visita sanitaria; in realtà, la raccolta di questa informazione può essere fondamentale ai fini di una valutazione clinica accurata. Alla mancanza di conoscenze spesso si aggiungono pregiudizi e atteggiamenti negativi che i professionisti possono nutrire, anche inconsapevolmente, verso le persone transgender, e che vanno a influire negativamente sulla qualità della relazione clinica e del servizio offerto³.

Per quello che riguarda l'ambito della prevenzione primaria, i trattamenti chirurgici a cui alcuni individui transgender decidono di sottoporsi hanno un evidente ruolo protettivo nei confronti del rischio di sviluppare alcuni tipi di tumore (tumori della mammella, ginecologici, testicoli), mentre per quanto riguarda il ruolo dei trattamenti ormonali, i dati non sono ancora conclusivi se non per la correlazione tra l'uso prolungato di ciproterone acetato e lo sviluppo di meningiomi, che invece appare essere più consolidata. Inoltre, è emerso che le persone transgender e di genere diverso hanno un'alta prevalenza di consumo di tabacco e alcol e alti tassi di infezione da papillomavirus umano (HPV) e HIV⁴.

In materia di prevenzione secondaria, invece, è emerso che l'aderenza agli screening da parte di questa porzione di popolazione è spesso scarsa; basti pensare che il 71% delle persone transgender e gender non conforming non ha mai partecipato ad un programma di screening anti-cancro. Secondo gli oncologi, come conseguenze degli atteggiamenti discriminatori, le persone transgender non partecipano agli screening e ai programmi di prevenzione (73,1%), accedono ai centri per affrontare i problemi oncologici con sensibile ritardo (67,9%), non hanno fiducia nei professionisti della sanità (57%), non accedono del tutto ai centri di cura (44,6%) e non ricevono cure appropriate (22,6%)⁵.

Da questa breve panoramica emerge che, parlando di "Medicina di Genere", non intendiamo solo la conoscenza delle patologie legate alle funzioni riproduttive dell'uomo o della donna, ma anche e soprattutto, la comprensione che le esigenze di salute di uomini e donne possono essere diverse, che ci sono differenze in termini di incidenza, mortalità, patogenesi, risposta ai trattamenti ed effetti collaterali legati

agli stessi. Tutto questo, poi, viene inserito in contesti socio-culturali ben precisi, multi-etnici e con molteplici identità di genere.

Ecco quindi che nasce la necessità di porre particolare attenzione al genere, inserendo questa nuova dimensione della medicina in tutte le aree mediche, al fine di migliorare l'assistenza per ogni paziente in un ambiente incentrato sulla persona e sensibile alla diversità di genere.

1.1.2 Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018)

Il 13 giugno 2019 il Ministro della Salute ha approvato formalmente il “Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere” sul territorio nazionale, firmando il decreto attuativo relativo alla Legge 3/2018. Con questa legge l'Italia è stata il primo Paese in Europa a formalizzare l'inserimento del concetto di “genere” in medicina, indispensabile a garantire ad ogni persona la cura migliore, rispettando le differenze e arrivando a una effettiva “personalizzazione delle terapie”².

Il documento è stato predisposto dal Ministero della Salute, con il supporto del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità e con la collaborazione di un Tavolo tecnico-scientifico nazionale di esperti regionali in Medicina di Genere e dei referenti per la Medicina di Genere della rete degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), nonché dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS).

Il piano si propone di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per la diffusione della Medicina di Genere mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie che nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire qualità e appropriatezza delle prestazioni erogate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in modo omogeneo sul territorio nazionale².

In altre parole, l'obiettivo è quello di assicurare ad ogni cittadino, sia esso uomo o donna e nell'ambito di tutte le specialità mediche, il migliore e più appropriato trattamento, ponendo l'accento sulla “personalizzazione” delle terapie.

Il Piano è articolato in due sezioni: la prima di inquadramento generale in cui viene spiegato cosa è la Medicina di Genere, gli ambiti prioritari d'intervento, l'importanza di un approccio di genere in sanità per una centralità della persona e in cui viene presentata un'analisi del contesto internazionale e nazionale relativo alla Medicina di Genere.

La seconda sezione si apre con i principi e gli obiettivi del Piano, segue la strategia di governance per la sua implementazione, quindi vengono declinate nel dettaglio le azioni previste per la realizzazione dell'obiettivo generale e degli obiettivi specifici per ciascuna delle quattro aree d'intervento in cui si articola il Piano: Area A) Percorsi clinici di prevenzione, diagnosi e cura, Area B) Ricerca e innovazione, Area C) Formazione e aggiornamento professionale, Area D) Comunicazione e informazione, specificando anche gli attori coinvolti e gli indicatori principali da utilizzare per ogni azione.

L'area di intervento A si pone come obiettivo generale quello di garantire la prevenzione, diagnosi e cura ad ogni persona con un approccio che tenga conto delle differenze di genere, in tutte le fasi della vita e in tutti gli ambienti di vita e di lavoro.

Nell'area B si pone l'attenzione sulla ricerca scientifica e sull'innovazione, che costituiscono la base delle politiche nazionali e internazionali per la diffusione e l'applicazione della Medicina di Genere, nonché condizioni essenziali per identificare e trasferire nella pratica assistenziale nuovi strumenti tecnologici sesso e genere specifici. I maggiori organismi internazionali, compresi gli organismi istituzionali europei, hanno raccomandato che le attività di ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale tengano conto delle differenze di genere, promuovendo lo sviluppo di una medicina di precisione e personalizzata, fondata sull'appropriatezza degli interventi.

La ricerca nel settore della Medicina di Genere ha diversi ambiti di interesse, alcuni mirati all'individuazione di comportamenti, stili di vita e abitudini alimentari genere-specifici, altri mirati invece allo sviluppo di nuove tecnologie (dispositivi

medici, test diagnostici, prognostici e predittivi, strumenti di digital health), nonché all'individuazione di nuove terapie genere-specifiche.

Fondamentale, inoltre, per la comprensione delle differenze di genere nella sintomatologia, nella prognosi e nella risposta alle terapie sono la modalità di raccolta e la valutazione dei dati epidemiologici analizzati in base al sesso. È di basilare importanza prestare attenzione agli aspetti legati al sesso e al genere in tutte le fasi e le tipologie della ricerca (pianificazione, raccolta ed elaborazione dei dati, interpretazione e comunicazione dei risultati della ricerca), tanto nella fase preclinica quanto in quella clinica e umanistica, intesa come intreccio tra aspetto biologico e quello psicologico-sociale.

L'area C (formazione e aggiornamento professionale) volge l'attenzione verso le attività di formazione e aggiornamento nell'ambito della medicina di genere, che hanno come obiettivo quello di rendere consapevoli e competenti gli operatori sanitari dell'impatto della dimensione di genere sul concetto di salute, di malattia e di benessere psicofisico. La formazione e l'aggiornamento diventeranno gli strumenti più rilevanti per combattere disuguaglianze e discriminazioni.

Con l'area di intervento C, l'attività di comunicazione e informazione istituzionale assume un ruolo strategico in quanto diffonde una migliore conoscenza dei fattori che incidono sulla salute, può favorire una maggiore consapevolezza presso la popolazione e stimolare così la responsabilità del singolo. Obiettivo strategico oggi non è solo curare, ma anche prevenire l'insorgenza delle malattie e favorire il mantenimento di una buona salute nel corso di tutta la vita. In quest'ottica, la promozione della salute e la tutela del benessere psicofisico della persona richiedono di impostare strategie di comunicazione mirate ad un approccio che tenga conto delle differenze di sesso e genere¹.

In conclusione, il "Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere" rappresenta il primo tentativo coordinato e sostenibile per la diffusione della Medicina di Genere, ma la sua attuazione richiederà un grandissimo impegno da parte di tutti i professionisti della salute con l'obiettivo principale di includere in tutte le aree mediche una nuova dimensione basata sulle differenze di sesso e/o

genere, non solo in termini biologici e clinici, ma anche culturali e socio-psicologici, con il fine di migliorare la salute di tutti attraverso una medicina realmente personalizzata, auspicabilmente più efficace ed economica².

1.1.3 Conoscenze nei vari ambiti medici in materia di medicina di genere

Nonostante il concetto di Medicina di Genere sia materia molto giovane, già per molte malattie e in molte specialità si hanno chiare da tempo alcune differenze tra pazienti di sesso maschile e quelli di sesso femminile, grazie ad evidenze cliniche supportate dalla ricerca.

Malattie cardiovascolari

In ambito cardiologico ad esempio, è noto da tempo che l'incidenza di patologie cardiovascolari è inferiore nella donna in età fertile rispetto all'uomo e che la stessa si va ad eguagliare all'uomo dopo la menopausa fino a superarlo dopo i 75 anni. Questo è legato alle variazioni metaboliche ed endocrine dovute al venire meno della protezione estrogenica. D'altra parte, sebbene le giovani donne abbiano meno probabilità di ammalarsi, hanno però maggiore mortalità e complicanze in caso di insorgenza di patologia ischemica. La diagnosi è resa ancora più difficile in quanto un infarto del miocardio spesso nella donna non si manifesta con il classico dolore toracico, ma con sintomi molto più subdoli e più difficili da riconoscere (bruciore di stomaco, dolore al collo, alla schiena, alla gola o alla mascella, difficoltà nella digestione, nausea e vomito, sudorazione abbondante, stanchezza, stordimento, affanno e dispnea) o addirittura in maniera asintomatica. Inoltre, è noto che in Italia la mortalità per malattie cardiovascolari (cardiache e cerebrali) è maggiore per le donne rispetto agli uomini e che la prima causa di morte della donna, come in tutti i Paesi industrializzati, è l'infarto del miocardio.

Nonostante tutto questo, fino agli anni '90 non si è data grande importanza alle patologie cardiovascolari nelle donne e queste ultime sono state scarsamente incluse negli studi clinici relativi alle patologie cardiache¹.

Malattie respiratorie

Le malattie respiratorie rappresentano oggi uno degli ambiti più interessanti per quello che riguarda la Medicina di Genere.

Nella BPCO e nell'asma, ad esempio, sono state riconosciute differenze di genere sia per quello che concerne la clinica, ma anche per le comorbidità, gli aspetti funzionali e radiologici e di risposta alla terapia.

Differenze di genere in ambito respiratorio sono inoltre già identificabili nel periodo embrionale, dove sia il polmone che le vie aeree presentano significative differenze in termini di sviluppo embrionale, caratteristiche anatomiche e funzionali. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato sia in Europa che negli USA, una "femminilizzazione" di molte patologie che prima costituivano un "primato maschile". Un ruolo fondamentale sembra essere rappresentato dai fattori di rischio, ad esempio gli stili di vita (uno fra tutti il fumo di sigaretta) e l'esposizione ad agenti inquinanti¹.

Malattie neurologiche

Il cervello differisce sia strutturalmente che funzionalmente tra maschi e femmine. Studi hanno dimostrato la presenza di regioni cerebrali dimorfiche nei due sessi e che il cervello dei maschi presenta maggiori connessioni a livello intra-emisferico, mentre quello delle femmine ha una connettività aumentata a livello inter-emisferico. Tali differenze strutturali spiegano la migliore integrazione tra percezione e azione coordinata nei maschi, i quali hanno un vantaggio nei compiti visuo-spaziali, e tra elaborazione logica e pensiero intuitivo nelle donne, che sono più performanti nei compiti verbali.

Per quanto che riguarda le patologie neurologiche nei due sessi è noto, ad esempio, che la malattia di Alzheimer, la sclerosi multipla e la depressione maggiore colpiscono più frequentemente le donne, mentre la malattia di Parkinson ha una incidenza più elevata nei maschi.

Il genere influenza anche le modificazioni cerebrali che si associano all'invecchiamento, modulate dalle variazioni ormonali che si verificano dopo la menopausa¹.

Malattie psichiatriche

Il fatto che le donne siano maggiormente esposte a certi eventi e situazioni di vita fortemente stressanti contribuirebbe in maniera molto significativa al maggior rischio femminile di ammalarsi di determinati disturbi di natura psichiatrica. Basti pensare che l'esposizione alla violenza nel corso della vita (sia fisica che sessuale o psicologica) coinvolge una percentuale stimata di donne che va dal 16 al 50%. Questo è fortemente correlato come fattore di rischio a patologie tipicamente più frequenti nelle donne, quali depressione, disturbo posttraumatico da stress, disturbi dissociativi, tentativi di suicidio e disturbi somatoformi (disturbi mentali caratterizzati dalla presenza di sintomi fisici riferiti dal paziente, ma privi di una base medica).

Studi di popolazione hanno in generale confermato la prevalenza significativamente maggiore (mediamente doppia) di depressione maggiore, distimia, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo di panico, fobia sociale e fobie specifiche nel genere femminile, a fronte di tassi significativamente maggiori di disturbi di personalità antisociale e disturbi da uso di sostanze e di alcol nel genere maschile. D'altro canto, le donne sono più propense a far richiesta di aiuto e a riferire i propri problemi emotivi al proprio medico di famiglia o ai servizi di salute mentale¹.

Malattie metaboliche e dell'osso

Gli uomini hanno più massa muscolare e sono più propensi ad accumulare grasso viscerale, le donne invece hanno una maggior percentuale di massa grassa e tendono a depositare grasso sottocutaneo e a livello degli arti inferiori. Dopo la menopausa, la distribuzione del tessuto adiposo delle donne si modifica aumentando nella regione troncolare.

Entrambi i sessi sono suscettibili all'obesità ma le conseguenze sulla salute differiscono tra loro. Infatti, il legame tra mortalità ed indice di massa corporea è più forte nella donna che nell'uomo e, a parità di età e grado di sovrappeso, l'aumento del tessuto adiposo viscerale è più fortemente associato ai marcatori di rischio cardio-metabolico (insulino-resistenza, dislipidemia, sindrome metabolica) nelle donne che negli uomini, in cui è invece più dannoso l'aumento del grasso intramuscolare.

Nelle donne, a causa della loro maggior propensione ad essere sovrappeso e della caduta degli estrogeni che influenzano positivamente l'omeostasi glucidica, è maggiore la prevalenza di diabete mellito di tipo 2 rispetto agli uomini, ma solo dopo i 70 anni. Le donne diabetiche, rispetto agli uomini, hanno un rischio doppio di cardiopatia, una più precoce incidenza di infarto miocardico con maggior mortalità, un aumentato rischio d'insufficienza cardiaca, ictus e claudicatio.

Per quello che riguarda le malattie dell'osso, l'osteoporosi è ancora oggi una patologia percepita come caratteristica del sesso femminile legata alla carenza di estrogeni che si verifica in età postmenopausale. Per questo, l'osteoporosi e il conseguente aumento del rischio di frattura, vengono studiate prevalentemente nella donna (la valutazione della densità minerale ossea è testata 4 volte di meno nell'uomo), così come la maggior parte dei farmaci per l'osteoporosi sono studiati solo nella donna e non sono attualmente prescrivibili agli uomini. In realtà, è stato dimostrato che in Europa il 6% degli uomini tra i 50 e i 90 anni presenta osteoporosi e che anche l'uomo nella terza età sviluppa osteoporosi e rischio di frattura. Inoltre, la mortalità dopo frattura dell'anca è superiore nell'uomo rispetto alla donna.

L'osteoartrosi in Italia colpisce oltre 4 milioni di persone, con costi associati di oltre 6,5 miliardi di euro. Uomini e donne prima dei 50 anni ne soffrono in percentuale simile ma, superati i 60 anni, le donne sono progressivamente più a rischio, fino a soffrirne il doppio degli uomini, con un crescente numero di articolazioni coinvolte ed una crescente gravità del danno con l'età. Il genere femminile è un fattore di rischio per protesizzazione e le donne presentano maggior dolore e disabilità funzionale a parità di grado radiologico¹.

Malattie autoimmuni ed infettive

Le donne sviluppano risposte immunitarie innate e acquisite, sia umorali che cellulo-mediate, più intense rispetto agli uomini. La più forte risposta immunitaria nelle donne da un lato sembra essere vantaggiosa, favorendo l'eliminazione degli organismi patogeni, dall'altro può essere dannosa causando malattie autoimmuni.

È noto che le malattie autoimmuni abbiano una predominanza femminile molto significativa, con il 75% delle persone colpite che sono donne contro un 25% di

uomini. Queste differenze, tuttavia, possono essere più o meno evidenti a seconda della patologia. Per esempio, è molto elevato lo sbilanciamento tra i due sessi nell'insorgenza di malattie autoimmuni sistemiche, come nel LES dove il rapporto F:M è di 9:1, meno marcato per quello che riguarda altre malattie autoimmuni come la sclerosi multipla, dove il F:M si assesta a 3:1, fino a scomparire in alcune patologie del SN come la miastenia gravis e Sindrome di Guillain-Barrè, dove la prevalenza è pressoché uguale nei due sessi^{6,7,8}.

Per quanto riguarda, invece, le infezioni virali e batteriche, studi epidemiologici hanno dimostrato che i soggetti maschi sono più inclini a sviluppare la maggior parte delle malattie infettive rispetto alle femmine. Oltre alla differente risposta immunitaria, entrano però in gioco altri fattori, come quelli legati agli stili di vita o alle caratteristiche stesse dell'agente patogeno.

Un esempio è rappresentato dal virus HIV, dove le differenze di genere possono influenzare il rischio di infezione, la progressione della malattia e la risposta alla terapia antiretrovirale. Infatti, le donne sono maggiormente suscettibili all'infezione da HIV rispetto agli uomini e tale suscettibilità è sicuramente favorita da una serie di fattori anatomici, biologici e sociali. Una menzione va fatta sul ruolo favorente di altre infezioni sessualmente trasmesse e dei contraccettivi ormonali, spesso utilizzati al posto di contraccettivi di "barriera". La possibilità di trasmettere l'infezione per via orizzontale (eterosessuale) e verticale inserisce la donna sieropositiva al centro di complesse problematiche che richiedono una gestione specifica e un supporto maggiore rispetto a quello fornito ai pazienti di sesso maschile. Il genere può giocare un ruolo importante anche nel processo dell'immunoattivazione, influenzando differenti outcome clinici. Donne HIV-positivo hanno, ad esempio, una più alta prevalenza di infarto del miocardio, rispetto alle donne sieronegative, ma anche rispetto agli uomini HIV-positivi¹.

Per quello che riguarda le infezioni batteriche, quelle del tratto urinario sono più comuni nelle donne, mentre l'endocardite e la mediastinite si verificano più frequentemente negli uomini.

La maggiore predisposizione all'efficienza e all'aggressività del sistema immunitario femminile potrebbe essere legata sia a fattori ormonali che genetici.

Alcuni studi clinici hanno evidenziato come gli estrogeni possano avere un ruolo attivo nello stimolare la risposta contro i virus, mentre il testosterone sembrerebbe avere maggiormente un ruolo di soppressore della risposta infiammatoria. Inoltre, molti geni coinvolti nel controllo del sistema immunitario si trovano sul cromosoma, di conseguenza l'aver un unico cromosoma X predispone i maschi ad immunodeficienze^{6,7,8}.

Malattie dermatologiche

Anche le malattie dermatologiche riconoscono un'importante influenza del genere sotto molti aspetti, quali la qualità di vita ed il vissuto della propria pelle e, di conseguenza, anche l'approccio clinico-terapeutico ne può essere influenzato. Alcune peculiarità di genere interessano le malattie dermatologiche di tipo allergico, così come anche il melasma, un comune disturbo della pigmentazione che porta ad una iperpigmentazione del volto in soggetti di sesso femminile. La patogenesi è di tipo multifattoriale ed è in parte dovuta ad una stimolazione degli ormoni sessuali femminili in soggetti predisposti ad un fotodanneggiamento¹.

1.2 Oncologia di genere

Per quanto riguarda l'Oncologia, il punto di partenza per comprendere l'impatto del genere in questo contesto è stato il seminario promosso dalla Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) "Gender Medicine Meets Oncology", tenutosi a Losanna nel 2018.

La letteratura, attraverso i risultati di una quantità crescente di studi, sta mostrando che le malattie oncologiche presentano differenze tra uomini e donne per quanto riguarda epidemiologia, patogenesi, risposta ai trattamenti ed effetti avversi correlati al trattamento.

1.2.1. Differenze di genere nell'epidemiologia delle neoplasie

I dati Globocan 2020 ci dicono che su oltre 18 milioni di casi nel mondo diagnosticati per 36 diversi tipi di cancro nel 2020 (esclusi i tumori della pelle non

melanomi), l'incidenza è stata maggiore negli uomini, con 9,3 milioni di casi contro 8,8 milioni nelle donne. Sono più numerose tra gli uomini anche le morti per cancro: 5,4 milioni sempre nello stesso periodo; un milione in più rispetto a quelle registrate tra le donne.

Questi dati non tengono conto delle numerose differenze a livello dei singoli paesi, tuttavia, anche quando si passano in rassegna i dati relativi al nostro paese la tendenza rimane invariata. Si stima che nel 2021 in Italia i tumori abbiano causato la morte di circa 100.000 uomini, quasi 20.000 in più rispetto alle donne. Secondo le stime, inoltre, sempre restando in Italia, un uomo su due e una donna su tre si ammalano di tumore durante la loro vita⁹.

1.2.1.1 Incidenza in Italia

Secondo le stime, nel 2023 in Italia i nuovi casi di cancro saranno 395.000 (ad eccezione dei tumori della cute diversi dal melanoma), 208.000 nuovi casi negli uomini e 187.000 nelle donne.

Nei prossimi due decenni, il numero assoluto annuo di nuove diagnosi oncologiche in Italia aumenterà, in media dell'1,3% per anno negli uomini e dello 0,6% per anno nelle donne. Un aumento che riguarderà anche i tumori più frequenti, quale il tumore della mammella nelle donne (+0,2% per anno), il tumore della prostata negli uomini (+1,0% per anno) e il tumore del polmone in entrambi i sessi (+1,3% per anno).

Relativamente al numero di nuove diagnosi per le sedi neoplastiche più frequenti, per gli uomini italiani le previsioni indicano che, nel 2023, verranno diagnosticati 41.100 nuovi tumori della prostata, il tumore maschile più frequente con il 19,8% di tutti i tumori maschili; 29.800 nuovi casi di tumori del polmone, il secondo tumore più frequente negli uomini italiani (14,3% dei tumori maschili); 26.800 tumori del colon-retto (12,9% dei tumori maschili); e 23.700 tumori della vescica (11,4% dei tumori maschili).

Nelle donne invece, verranno diagnosticati 55.900 nuovi tumori della mammella, che continua a essere di gran lunga il tumore femminile più frequente, rappresentando il 30,0% di tutti i tumori nelle donne. Il tumore del colon- retto-ano,

con 23.700 nuovi casi (12,7% dei tumori femminili), rappresenta il secondo tumore più frequente, seguito da 14.000 nuovi casi di tumore del polmone (7,4% dei tumori femminili) e da 10.200 tumori dell'endometrio (5,5% dei tumori femminili).¹⁰

<i>Tipo/Sede</i>	<i>Uomini</i>	<i>Donne</i>	<i>Totale</i>
Tutti i tumori*	208	187	395
Mammella		55,9	55,9
Colon-Retto-Ano	26,8	23,7	50,5
Polmone	29,8	14,0	43,8
Prostata	41,1		41,1
Vescica	23,7	6,0	29,7
Stomaco	9,0	6,0	15,0
Pancreas	6,8	8,0	14,8
Linfomi non Hodgkin	8,1	6,3	14,4
Melanoma	7,0	5,7	12,7
Rene	7,9	4,8	12,7
Tiroide	3,5	8,7	12,2
Fegato	8,2	4,0	12,2
Endometrio		10,2	10,2
Leucemie,tutte	5,3	4,3	9,6

Tabella 1. Numero stimato di nuovi casi di tumore maligno in Italia nel 2023 (x1.000), per tipo di tumore e sesso *Esclusi i tumori della cute diversi dai melanomi.¹⁰

1.2.1.2 Mortalità in Italia

Il trend della mortalità oncologica in Italia è in diminuzione, come già documentato negli anni precedenti. Sono state stimate a 268.471 le morti per tumore evitate nel periodo 2007-2019 rispetto al periodo 2003-2006.

Negli uomini, nel periodo 2007-2019 per tutte le sedi tumorali insieme sono state stimate in 206.238 le morti in meno rispetto a quelle attese, equivalente a una diminuzione del 14,4% delle morti oncologiche in tutto il periodo. I maggiori vantaggi in termini di morti oncologiche maschili evitate in tutto l'arco temporale 2007-2019 sono stati documentati per i tumori del polmone (-73.397 morti; -

18,7%), della prostata (-30.745 decessi; -24,1%), dello stomaco (-25.585 morti; -25,7%) e del colon-retto (-16.188 morti, -10,8%).

Nelle donne, nel periodo 2007-2019 per tutte le sedi tumorali insieme sono state stimate in 62.233 le morti in meno rispetto a quelle attese, equivalente a una diminuzione del 6,1% delle morti oncologiche in tutto il periodo. I maggiori vantaggi in termini di morti oncologiche femminili evitate in tutto l'arco temporale 2007-2019 sono stati documentati per i tumori dello stomaco (-16.724 morti; -24,1%), del colon-retto (-11.067 morti, -8,9%), e della mammella (-10.223; -6,0%). I diversi andamenti 2007-2019 del rapporto tra morti osservate e attese nei due sessi sono illustrati nella Figura 1 (Fig. 1A per gli uomini; Fig. 1B per le donne).¹⁰

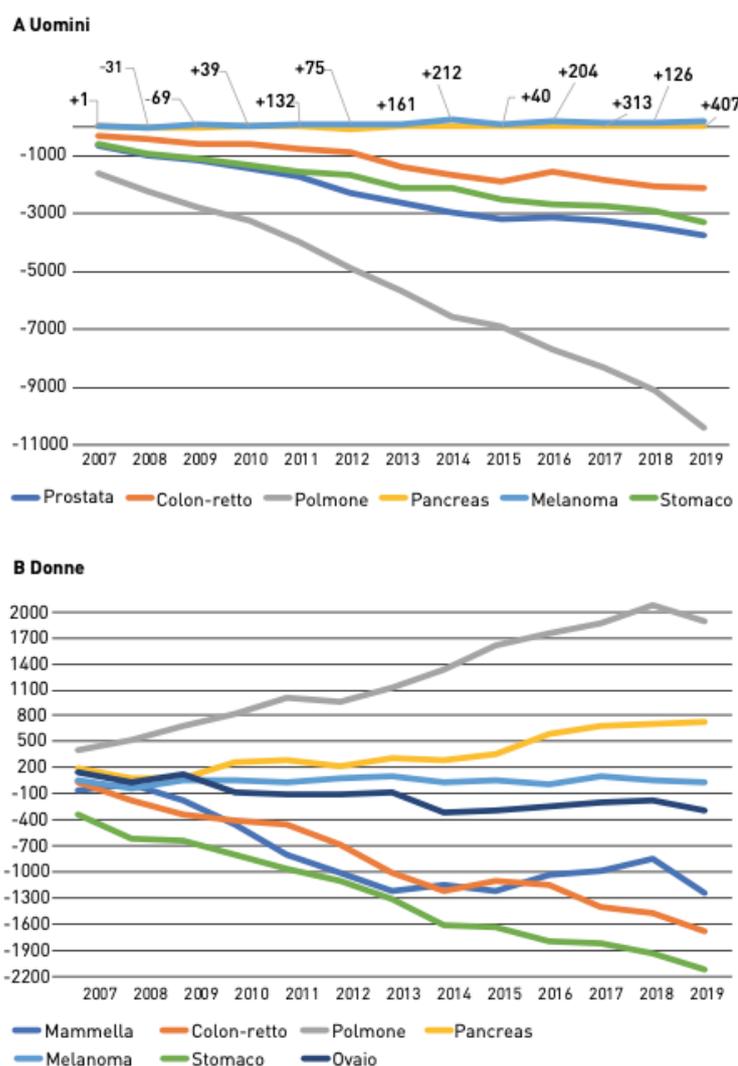


Figura 1. Differenza tra numero di morti osservate nel 2007-2019 e attese per sedi selezionate, sesso e anno di morte.¹⁰

1.2.1.3 Quadro epidemiologico a livello europeo e mondiale

Sia nell'incidenza che nella mortalità, il trend è confermato anche dall'analisi di studi condotti su un campione più ampio, ovvero la popolazione del sud dell'Europa¹¹.

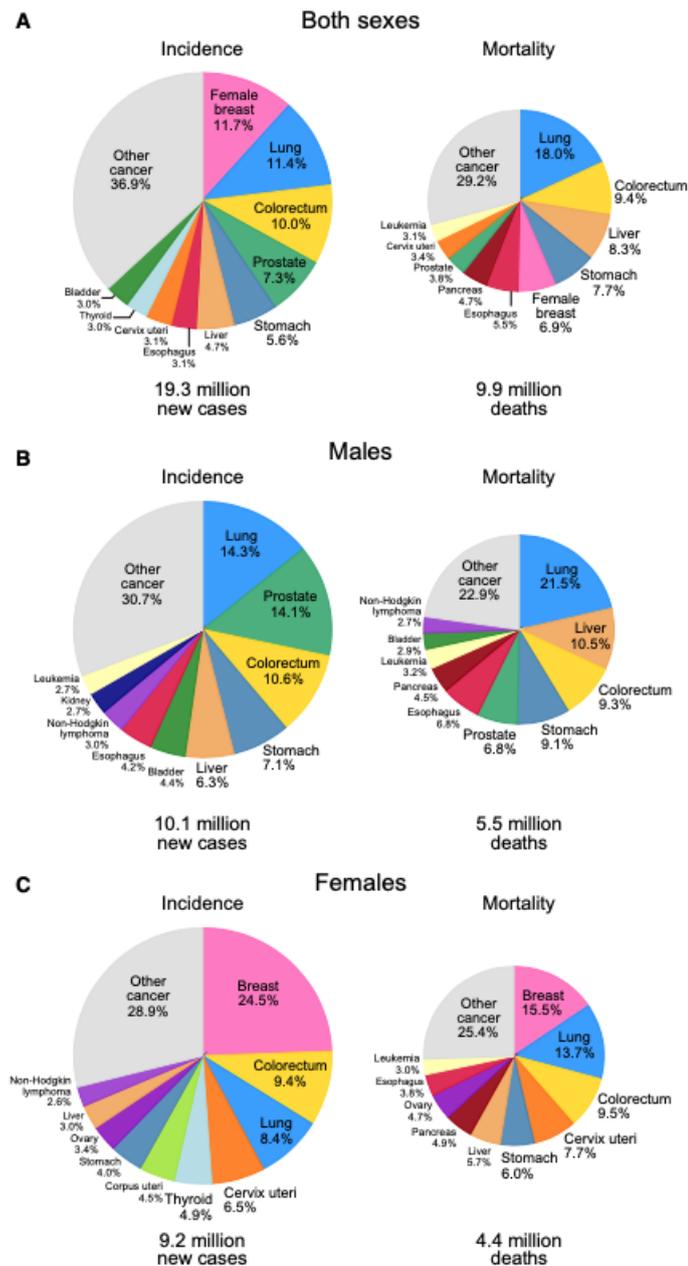


Figura 2.

Distribuzione dell'incidenza e della mortalità per i 10 più frequenti tumori nel 2020 per entrambi i sessi (A), sesso maschile (B) e sesso femminile (C)¹¹.

1.2.1.4 Perché i tumori colpiscono più gli uomini

Innanzitutto, i due tipi di tumori che vengono diagnosticati con più frequenza nei due sessi, rispettivamente il tumore della mammella nelle donne e quello del polmone negli uomini, hanno prognosi molto diverse, più favorevoli per i primi, e questa differenza può spiegare in parte la maggiore mortalità osservata negli uomini. Inoltre, sicuramente devono essere chiamate in causa abitudini, comportamenti, componenti biologiche e questioni di genere.

Una delle ipotesi più diffuse per spiegare la maggiore incidenza e mortalità di tumori negli uomini è il fatto che, almeno storicamente, essi siano stati esposti più delle donne a fattori di rischio ambientali, come il fumo o i raggi ultravioletti. Anche per quanto riguarda l'alimentazione e il consumo di alcol, gli uomini hanno abitudini peggiori rispetto alle donne, mangiando meno porzioni di frutta e verdura e bevendo di più alcolici. Lo stesso si può dire dell'esposizione agli inquinanti ambientali per motivi professionali¹².

Le donne, inoltre, aderiscono più degli uomini ai programmi di screening grazie anche alle molteplici campagne di prevenzione e sensibilizzazione rivolte al pubblico femminile¹¹.

La differenza di incidenza tra uomini e donne potrebbe dipendere anche da alcune caratteristiche biologiche, oltre che da fattori di rischio modificabili.

La presenza di due cromosomi X nelle donne, anziché uno negli uomini, potrebbe essere un fattore protettivo contro i tumori. Alcuni geni localizzati sul cromosoma X (EXITS- Escape From X-Inactivation Tumor Suppressor), quando sono mutati, contribuiscono allo sviluppo del cancro. Le donne, avendo due copie di tali geni, sarebbero più protette dalla probabilità di subirvi mutazioni rispetto agli uomini che ne hanno una sola. L'effetto protettivo si manterrebbe nonostante il meccanismo di silenziamento genico che colpisce uno dei due cromosomi X (la cosiddetta inattivazione del cromosoma X)¹³.

Sicuramente non tutti questi fattori hanno lo stesso peso ma sembra che ciascuno possa avere un ruolo importante nello spiegare la maggiore suscettibilità maschile ai tumori.

1.2.1.5 Alcuni esempi

Un esempio è il tumore del polmone. A partire dagli anni Cinquanta, l'incidenza di questa neoplasia nel sesso femminile è notevolmente aumentata, così come anche il tasso di mortalità, che negli ultimi anni tra le donne è salito del 5%.

Le ragioni di questa crescita vanno certamente rintracciate nella diffusione del consumo di tabacco nella popolazione femminile (su 12 milioni di fumatori in Italia, 5,5 milioni sono donne), e, a parità di sigarette, le donne hanno una maggiore probabilità rispetto agli uomini di sviluppare un tumore al polmone.

A contribuire a questa crescita sono però anche altri fattori: l'esposizione al fumo passivo (per esempio quello del partner se fumatore), al radon, all'amianto, a inquinanti atmosferici come le polveri sottili, che promuovono l'infiammazione negli alveoli anche dei non fumatori².

La patogenesi, lo screening, la diagnosi, gli esiti e gli effetti collaterali del trattamento per le donne con diagnosi di cancro del polmone hanno caratteristiche uniche e distinte rispetto agli uomini, anche se attualmente non sono completamente comprese. Queste differenze basate sul sesso suggeriscono che il cancro del polmone può essere sempre più considerato una malattia distinta nelle donne. Queste ultime hanno una serie unica di fattori di rischio per il cancro ai polmoni rispetto agli uomini, i quali includono esposizioni esogene tra cui radon, radiazioni e fumi da materiali di cottura al chiuso come il carbone, oltre ad esposizioni endogene come estrogeni e distinti polimorfismi genetici. Tra i fumatori, gli uomini possono avere un rischio leggermente maggiore di sviluppare il cancro del polmone rispetto alle donne, sebbene non sia chiaro se la patogenesi del cancro del polmone nelle donne che fumano rispetto agli uomini che fumano sia un processo distinto. Mentre il rischio professionale di cancro ai polmoni dovuto all'amianto è stato descritto con maggiore frequenza negli uomini¹⁴.

Inoltre, tra i non fumatori, le donne hanno maggiori probabilità di sviluppare un cancro ai polmoni HPV-positivo rispetto agli uomini e più probabilità di avere un adenocarcinoma rispetto alle donne che non sono HPV-positive¹⁵.

Per quello che riguarda i fattori endogeni, sono state identificate alcune varianti genetiche tra i due sessi nella popolazione di non fumatori. In particolare, i polimorfismi nel citocromo P450, famiglia 1, sottofamiglia A, gene del polipeptide 1 che portano a difetti nella riparazione del DNA, la sovraespressione del recettore del peptide di rilascio della gastrina legato all'X e mutazioni in p53 sono stati tutti associati ad una maggiore patogenesi del cancro del polmone nelle donne. Le donne sono anche a maggior rischio rispetto agli uomini di sviluppare il cancro del polmone con una mutazione driver, in particolare del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), della chinasi del linfoma anaplastico (ALK) e mutazioni del sarcoma di Kirsten rat (KRAS)^{16,17,18,19}.

Per quello che concerne i fattori di rischio ormonali, è noto che il recettore degli estrogeni sia sovraespresso in molti tumori polmonari, ma non vi è un chiaro consenso sull'impatto degli estrogeni e della terapia ormonale sostitutiva sullo sviluppo del cancro del polmone nelle donne^{18,20,21}. L'uso costante di terapia ormonale è stato associato a una riduzione del 27% del rischio di cancro ai polmoni indipendentemente dalla storia del fumo. Tuttavia, in un sottogruppo di pazienti che hanno sviluppato adenocarcinoma, è stata rilevata una maggiore associazione con l'uso costante di terapia ormonale sostitutiva.

Sono necessari studi prospettici più ampi sul ruolo degli estrogeni sia endogeni che esogeni per aiutare a caratterizzare in modo più definitivo il legame tra ormoni e sviluppo del cancro del polmone²².

Studi eseguiti sia in Europa che negli Stati Uniti hanno dimostrato come il caso più eclatante in termini di differenze di genere in oncologia sia rappresentato dal melanoma. I primi dati risalgono al 1960, quando Clark osservò come il melanoma cutaneo fosse più aggressivo negli uomini. Il recente studio EUROCORE-4 riporta che le donne presentano un rischio relativo stimato complessivo di morire di melanoma del 2% in meno rispetto agli uomini e che la sopravvivenza è superiore

del 50% nelle donne rispetto agli uomini. Tuttavia, il/i fattore/i responsabile/i di questa protezione rimane/rimangono ancora sconosciuto/i.

I melanomi hanno una minore propensione a metastatizzare nelle donne, le quali presentano un rischio significativamente più basso di sviluppare sia metastasi linfonodali sia a distanza in confronto agli uomini. Il processo di metastatizzazione è profondamente legato alle modalità di interazione tumore-ospite operate, in larga misura, dal sistema immunitario. Il melanoma è un tumore altamente immunogenico e oggi sappiamo che il genere influenza notevolmente il funzionamento del sistema immunitario²³.

Il cancro del colon-retto è il secondo tumore più comune tra le donne (dopo quello alla mammella) e il terzo per gli uomini (dopo quello al polmone e alla prostata), ed è la terza causa di morte per cancro in ambedue le popolazioni.

È stato evidenziato che in questo tipo di tumore, oltre a differenze sessuali nell'anatomia e fisiologia del colon, potrebbero avere un peso notevole differenze socioculturali, legate cioè al genere più che al sesso, come i fattori dietetici. I due sessi differiscono anche per quanto riguarda la localizzazione del tumore.

Un recente studio retrospettivo su 186 mila pazienti (46,1 per cento donne e 53,9 uomini) diagnosticati in Germania tra il 2000 e il 2016 ha mostrato nelle donne una localizzazione preferenziale nel tratto destro ascendente (45% donne e 36,7% uomini), e una forma più aggressiva di questa neoplasia. Infatti, a seconda del sito di sviluppo il tumore è associato a caratteristiche molecolari e patologiche differenti che lo rendono più o meno aggressivo. Nelle donne è stata osservata una migliore sopravvivenza, inclusa sopravvivenza libera da malattia, sebbene rispetto agli uomini avessero un'età più avanzata al momento della diagnosi e avessero ricevuto meno trattamenti chemioterapici. Da considerare che la maggiore distanza dalla parte terminale dell'intestino potrebbe rendere meno valido lo screening per la ricerca del sangue occulto nelle feci, con una maggiore probabilità di falsi negativi².

Ogni anno in Italia si ammalano di tumore della vescica più di 20 mila uomini e circa 5 mila donne. Nel mondo questo tumore è il quarto più comune negli uomini

e il diciassettesimo nelle donne. Questo significa che gli uomini hanno un rischio 3 volte superiore alle donne di svilupparlo.

Tuttavia, oggi l'incidenza di questa malattia è in riduzione negli uomini mentre nelle donne risulta in sensibile aumento. Tra le principali cause c'è il fumo di sigaretta: i fumatori hanno infatti un rischio di sviluppare la malattia che è quasi cinque volte superiore rispetto ai non fumatori. L'aumento di donne fumatrici può spiegare l'aumento dei casi. Inoltre, va sottolineato che il primo segno di questo tumore può essere la comparsa di sangue nelle urine e poiché le donne hanno con maggiore frequenza rispetto agli uomini di infezioni delle vie urinarie, vengono in genere sottoposte a più cicli di antibiotici prima di una diagnosi. Questo ritardo (85 giorni in media rispetto ai 73 dell'uomo) può avere conseguenze sulla prognosi e sulla qualità di vita. Il 15 % delle donne ha un ritardo di oltre 6 mesi, il 25 % di oltre 9 mesi, con una qualità di vita peggiore².

I tumori del distretto testa-collo sono tra i tumori in cui si registra il maggior squilibrio di sesso-genere. Il rapporto tra maschi e femmine è di 4 a 1, ma l'incidenza è in aumento tra le donne. Nei due sessi c'è una diversa distribuzione topografica: per esempio quelli dell'orofaringe correlati all'HPV sono più frequenti negli uomini mentre quelli del cavo orale sono più frequenti nelle donne. Anche le abitudini di vita (fumo e alcol) influenzano la distribuzione. Le donne hanno una prognosi migliore, anche se rispetto agli uomini ricevono meno di frequente un trattamento intensivo o radicale. Inoltre, meno frequentemente degli uomini, le pazienti donne hanno un caregiver cui affidarsi, che è invece un fattore fondamentale che porta benefici anche in termini di sopravvivenza. Le donne hanno anche una maggiore difficoltà nel ritorno alla vita attiva dopo la chirurgia, sentendosi più spesso mutilate dal punto di vista estetico rispetto agli uomini².

1.2.2 Diversa risposta ai trattamenti e diversa tossicità

1.2.2.1 Immunoterapia

Definita anche “quarta arma” della lotta contro i tumori, l’immunoterapia è materia molto recente e spesso viene usata in associazione con le altre strategie terapeutiche. L’immunoterapia ha come obiettivo quello di rimuovere l’inibizione del sistema immunitario del paziente, attivando la risposta immunitaria acquisita contro gli antigeni del tumore. Alla base di tutto c’è il concetto che il cancro, oltre ad essere una malattia genetica, è anche un disordine immunologico (basti pensare che nell’anziano diminuisce la capacità difensiva del sistema immunitario e per questo aumenta il rischio di sviluppare tumori). Infatti, il sistema immunitario è in grado di distruggere le cellule tumorali (immunosorveglianza) perchè queste esprimono antigeni aberranti (non self).

Nonostante le evidenze che confermano l’esistenza di un’attività di immunosorveglianza, le persone sviluppano comunque tumori in quanto le cellule neoplastiche, dopo una fase iniziale, sono in grado di eludere e inibire il sistema immunitario attivato contro la neoplasia stessa. Tutto questo avviene perché il tumore, durante la sua progressione, sviluppa meccanismi di escape, tra i quali troviamo l’attivazione del pathway PD-1/PD-L1.

Nel dettaglio, il tumore esprime PD-L1 e CD80/CD86, mentre i linfociti attivati contro il tumore esprimono i rispettivi ligandi, ovvero PD-1 e CTLA-4. Il legame tra PD-L1 espresso dalla neoplasia e PD-1 espresso dal linfocita T manda in anergia il linfocita T, così come il legame tra CD80/CD86 e CTLA-4 causa apoptosi del linfocita T. L’immunoterapia reprime questo meccanismo di escape mediante l’attivazione del sistema immunitario deficitario. Questo lo fa, da una parte riattivando i linfociti T andati in anergia e, dall’altra, impedendo al tumore di inibire i linfociti T²⁴.

Nascono quindi farmaci inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), che inibendo i checkpoint visti precedentemente sono in grado di riattivare il sistema immunitario contro il tumore.

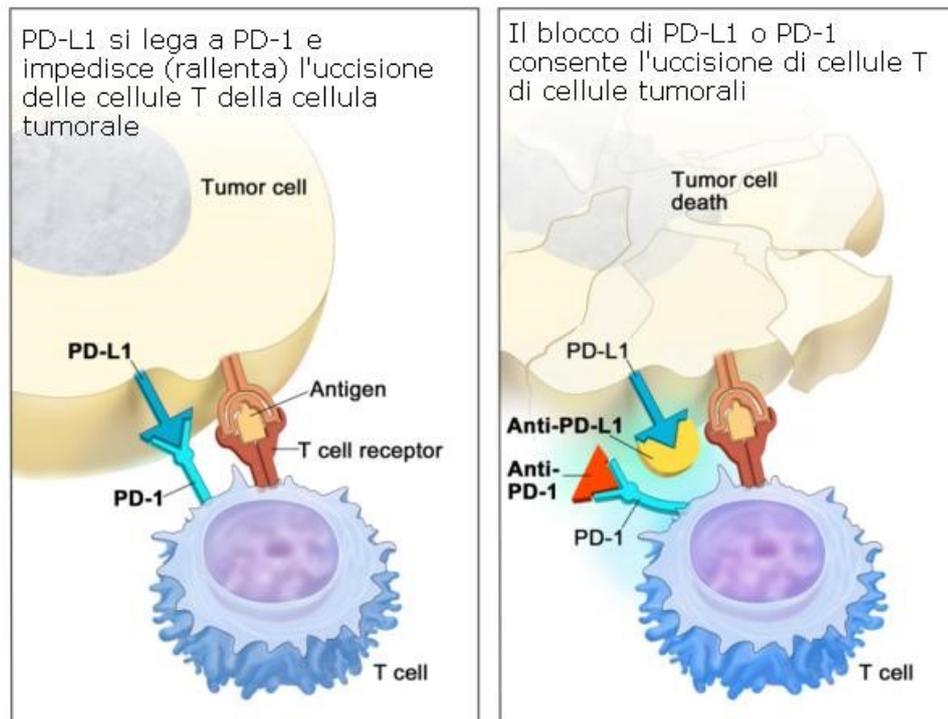


Figura 3 (da Terese Winslow IIC, National Cancer Institute 2015, modificato). Le proteine del checkpoint, come PD-L1 sulle cellule tumorali e PD-1 sulle cellule T, aiutano a mantenere sotto controllo le risposte immunitarie. Il legame tra PD-L1 e PD-1 impedisce alle cellule T di uccidere le cellule tumorali nel corpo (pannello sinistro). Il blocco del legame tra PD-L1 e PD-1 con un inibitore del checkpoint immunitario (anti-PD-L1 o anti-PD-1) consente alle cellule T di uccidere le cellule tumorali (pannello destro).

Gli inibitori dei checkpoint appartengono a 3 categorie:

- anticorpi anti-CTLA-4, come l'*ipilimumab*, indicato nel melanoma metastatico.
- anticorpi anti-PD-L1, come *atezolizumab*, *durvalumab* e *avelumab*. Questi sono usati soprattutto nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).
- anticorpi anti-PD-1, come *nivolumab* e *pembrolizumab*. Questi sono indicati nel melanoma avanzato, nel NSCLC, nel carcinoma a cellule renali e in

quello uroteliale, nel linfoma di Hodgkin e nei tumori del distretto testa-collo²⁵.

Tali farmaci, agendo su un sistema intrinseco all'organismo quale il sistema immunitario, e non nei confronti di un singolo specifico bersaglio tumorale, sono potenzialmente attivi nei confronti di molteplici neoplasie. In effetti, si sono dimostrati efficaci nel prolungare la sopravvivenza in un ampio spettro di neoplasie solide ed ematologiche.

All'inizio del trattamento immunoterapico può verificarsi una pseudoprogressione, vale a dire un aumento della dimensione tumorale dovuto all'accumulo di cellule del sistema immunitario riattivato. In questo caso l'aumento della lesione è indice che la terapia sta funzionando. In genere la pseudoprogressione è accompagnata da un miglioramento dei sintomi, diversamente da quanto accade nella progressione "vera".

1.2.2.1.1 Differenze di genere nell'immunoterapia

Considerando che oggi sempre più tumori traggono beneficio da questo tipo di trattamenti, stanno prendendo piede sempre più studi in letteratura che considerano la diversa risposta ai trattamenti immunoterapici e i loro differenti effetti tossici tra i due sessi.

Dalla letteratura è emerso che gli inibitori del checkpoint immunitario (anti-CTLA-4 o anti-PD-1) migliorano la sopravvivenza globale dei pazienti con tumori solidi avanzati, ma l'entità del beneficio dipende dal sesso²⁶. Inoltre, i dati mostrano che nel Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC) gli uomini trattati con anti-PD-1 o anti-PD-L1 più chemioterapia hanno registrato una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione o morte rispetto agli uomini trattati nel braccio di controllo.

Nelle donne, il beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival - PFS) e di sopravvivenza globale (overall survival - OS) è stato significativo.

Inoltre, le donne con carcinoma polmonare avanzato sperimentano un minor beneficio in termini di sopravvivenza rispetto agli uomini quando trattate con immunoterapia in monoterapia, mentre traggono un minor beneficio quando trattate con la combinazione di immunoterapia e chemioterapia²⁷.

L'eterogeneità di risposta all'immunoterapia sembra essere dovuta a differenze nei meccanismi molecolari che guidano la risposta immunitaria antitumorale nei due sessi.

Uno studio pubblicato nell'Agosto 2021²⁸ ha evidenziato come il microambiente tumorale (TME) delle donne sia arricchito per una serie di tipi di cellule immunitarie innate e adattative, comprese specifiche sottopopolazioni di cellule T, rispetto al TME degli uomini. Nello specifico, i risultati hanno mostrato differenze tra il TME negli individui di sesso maschile e in quelli di sesso femminile, ed in particolare è emerso che le donne hanno un maggior numero di cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC), T effettrici CD4+ e CD8+, T CD4+ di memoria, di cellule B, comprese le cellule di memoria class-switched. Il loro TME è, inoltre, caratterizzato da una maggiore clonalità del repertorio TCR. D'altra parte, il TME dell'uomo è ricco di cellule T che si accumulano ai margini del tumore senza infiltrarlo (T-cells excluded phenotype).

Questa diversa risposta immunitaria antitumorale genera anche un diverso meccanismo tumorale di evasione immunitaria. Infatti, nel NSCLC delle donne si sviluppano meccanismi di resistenza più complessi per eludere il riconoscimento e la risposta immunitaria iniziale, come evidenziato dalla maggiore espressione di molecole inibitorie del checkpoint immunitario, cellule immunosoppressive nel TME come fibroblasti associati al cancro (CAFs), cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSC) e cellule T regolatorie (T-Reg).

I risultati ottenuti spiegano la potenziale maggiore presenza di determinate sottopopolazioni di cellule T in stato di disfunzione che infiltrano il TME del NSCLC femminile, rivelata dal TIDE (Tumor Immune Dysfunction and Exclusion) e dall'abbondanza di specifiche sottopopolazioni CD4+ e CD8+ con un fenotipo di esaurimento terminale.

Tutto questo si ripercuote in termini di risposta alla terapia, e nello specifico all'immunoterapia. La maggiore abbondanza di MDSC, CAFs e T-regolatori

riscontrata nel TME delle donne, spiega da un lato il minore beneficio in termini di sopravvivenza sperimentato quando queste vengono trattate con anti-PD1 come monoterapia (in quanto è stato ripetutamente riportato che queste cellule immunosoppressive giocano un ruolo importante nella resistenza agli inibitori del checkpoint immunitario) e dall'altro il maggiore beneficio in termini di sopravvivenza in quelle trattate con la combinazione di anti-PD1/PD-L1 e chemioterapia, considerando la capacità della chemioterapia di colpire questi tipi di cellule soppressive³⁰.

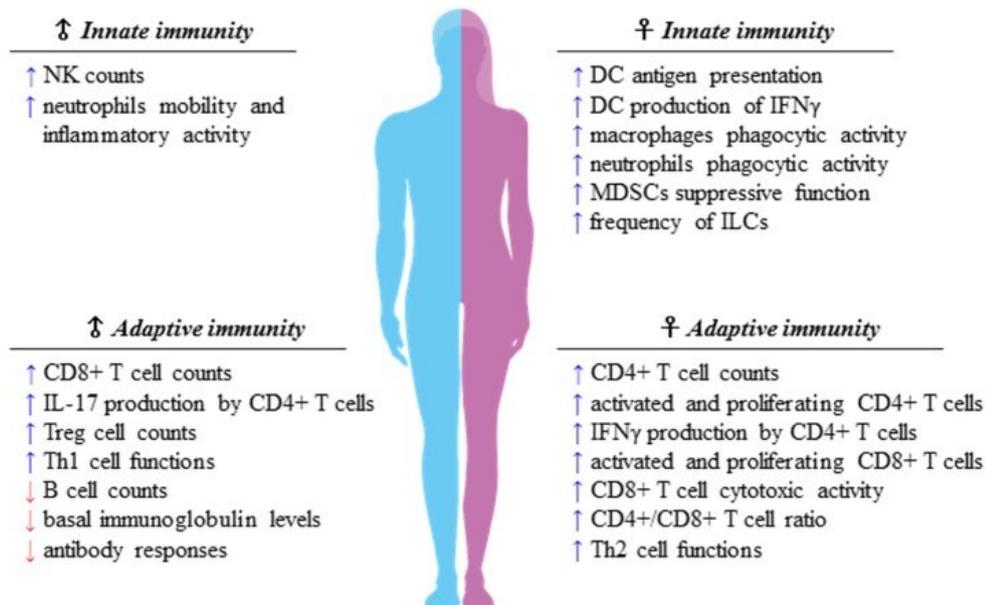


Figura 4. Dimorfismo sessuale delle risposte immunitarie: le componenti immunitarie dell'immunità innata e adattativa sono regolate in modo diverso nelle femmine e nei maschi. Apparentemente, le femmine mostrano una maggiore capacità di sviluppare risposte immunitarie di tipo 2 rispetto a quelle di tipo 1, mentre i maschi sembrano preferire le risposte immunitarie di tipo 1. La differenza della forza dell'immunità di tipo 1 tra i sessi è inferiore a quella di tipo 2, preservando l'insorgenza di risposte immunitarie infiammatorie cellulo-mediate femminili²⁹.

Per quello che riguarda gli eventi avversi e la tossicità dei trattamenti il rischio di tossicità grave nelle donne è aumentato del 34% rispetto agli uomini, con il rischio maggiore per l'immunoterapia rispetto agli altri ambiti di trattamento. È interessante notare, inoltre, che anche all'interno delle single categorie di eventi avversi ci sono differenze tra uomo e donna³⁰.

1.2.2.1.1.1 Basi genetiche ed ormonali

Alla base delle differenze di genere nella risposta immunitaria antitumorale vi sono fattori ormonali e genetici.

Un ruolo importante è certamente svolto dall'asse E2-ERα. Nelle donne, in seguito alla stimolazione con 17β-estradiolo (E2), le pDC sovraesprimono il fattore regolatore dell'interferone 5 (IRF-5), riducendo, invece, l'espressione dell'indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO), con conseguente produzione transitoria di alti livelli di IFN-α, che, a loro volta, stimolano l'attività delle cellule T CD8+ e la downregulation T-reg. Pertanto, l'IFN-I potrebbe essere il segnale che, in determinate condizioni come l'avvio della risposta antitumorale ripristinata dall'inibitore del checkpoint immunitario, guida una risposta immunitaria infiammatoria cellulo-mediata più potente nelle donne²⁸.

Il cromosoma X svolge un ruolo altrettanto importante. Molti geni legati al sistema immunitario, come FOXP3 e CD40L, sono localizzati sul cromosoma X e numerosi geni delle cellule T legati all'X portano elementi di risposta agli estrogeni (ERE) nel loro promotore. Di conseguenza, le cellule T delle donne potrebbero mostrare un profilo basato sul sesso caratterizzato da geni effettori infiammatori/citotossici come IFN-γ, granzima A (GZMA), IL12Rβ2 e le citochine IL-15 e IL-16. La scoperta che il cromosoma X è sostanzialmente arricchito in miR, circa 118, mentre solo due miR sono stati trovati sul cromosoma Y, supporta questa ipotesi²⁹.

Da questi studi ne deriva che il dimorfismo sessuale dei segnali immunitari, compresi quelli IFN-I, possa essere una nuova prospettiva interessante per l'ottimizzazione dell'immunoterapia.

1.2.2.1.2 Epidemiologia delle tossicità da immunoterapia

Nonostante gli ICI siano generalmente meglio tollerati rispetto ai comuni trattamenti chemioterapici, il loro meccanismo d'azione si traduce in un peculiare profilo di tossicità, caratterizzato da cosiddetti eventi avversi immuno-correlati

(irAEs). Questi possono potenzialmente interessare qualsiasi organo o apparato, anche se gli organi più frequentemente interessati risultano essere la cute, le ghiandole endocrine, il colon, il fegato ed il polmone.

Il pattern, l'incidenza e la severità degli eventi avversi variano in base al tipo di ICI (anti-CTLA-4 o anti-PD-1/PD-L1) e all'impiego di tali farmaci come agenti singoli o in combinazione.

Gli anti-PD-1/PD-L1 sono generalmente meglio tollerati rispetto agli anti-CTLA-4. L'incidenza di tossicità di qualsiasi grado correlata al trattamento con anti-PD-1/PD-L1 è del 66%, mentre quando si fa riferimento a tossicità di grado uguale o superiore a 3 questa scende al 14%. L'evento avverso più frequente è la fatigue. Tra gli anti-PD1 e PD-L1 l'incidenza di eventi avversi di grado maggiore o uguale a 3 risulta essere più elevata per la prima categoria di ICI rispetto alla seconda.

Per quanto riguarda la tossicità da farmaci anti-CTLA-4 invece, questa ha un'incidenza complessiva del 72% per qualsiasi grado e del 24% per grado maggiore o uguale a 3, e sembra essere correlata alla posologia.

Inoltre, va sottolineato che la combinazione di anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 aumenta il rischio di irAEs rispetto agli agenti singoli (soprattutto di grado 3-4).

La maggior parte degli irAEs si verifica nei primi 3-4 mesi dall'inizio del trattamento e il tempo mediano all'insorgenza della tossicità varia a seconda della classe di ICI utilizzata e della tipologia di irAEs. Sebbene gli irAEs tendano a manifestarsi maggiormente nei primi mesi di terapia, sono stati descritti anche irAEs ad insorgenza tardiva in pazienti esposti a trattamento prolungato con ICI.

Nella maggior parte dei casi le tossicità da ICI sono di grado lieve-moderato e reversibili, in alcuni casi però possono essere severe e/o fatali, soprattutto se non adeguatamente trattate.

La causa di decesso più frequente da tossicità anti-CTLA-4 si è dimostrata essere la colite (70% dei decessi), mentre tra i decessi correlati ad anti-PD-1/PD-L1 le cause più frequenti sono state polmoniti (35%), epatiti (22%) ed eventi neurologici (15%).

Se invece andiamo a considerare le combinazioni di anti-CTLA-4 con anti-PD-1/PD-L1 le cause di decesso più comuni sono le coliti (37%) e le miocarditi (25%), che sono in assoluto l'evento avverso a più elevata mortalità (40%).

Comunque, nonostante l'elevata mortalità di alcuni eventi, il rischio complessivo di morte tossica correlata al trattamento con ICI resta modesto²⁵.

Di seguito verranno brevemente descritte i principali effetti collaterali e tossicità da immunoterapia.

Tossicità cutanea

La cute è frequentemente sede di reazioni avverse in pazienti trattati con ICI, sia con farmaci anti-CTLA-4 che con anti-PD-1/PD-L1³¹.

Il tempo mediano di comparsa degli eventi avversi cutanei è di circa 5 settimane per i pazienti trattati con anti-PD-1, mentre in pazienti trattati con la combinazione (anti-CTLA-4 + anti-PD-1) possono comparire anche precocemente. Nella maggior parte dei casi la risoluzione avviene nell'arco di 2-3 settimane dall'insorgenza³². Tra le manifestazioni più comuni si osservano rash maculopapulare al tronco e arti e prurito. Il rash maculopapulare è più frequente nei pazienti trattati con anti-CTLA-4, mentre l'eruzione lichenoidale è più frequentemente osservata nei pazienti trattati con anti-PD1³³⁻³⁴. Frequente è anche la vitiligine, tipica dei pazienti con melanoma, che può essere ex novo oppure esacerbazione di una forma già presente³⁵.

Eventi meno frequenti sono rappresentati invece da dermatite psoriasiforme, dermatite lichenoidale, patologie bollose e aumento della fotosensibilità, mentre eventi rari sono la Sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

Tossicità endocrina-metabolica

Tra le endocrinopatie, le disfunzioni della ghiandola tiroidea in corso di immunoterapia possono essere frequenti³⁶. Raramente sono secondarie ad ipofisiti/disfunzioni della ghiandola pituitaria mentre più frequentemente sono primarie (nella maggior parte dei casi sono infatti conseguenti a tiroiditi)³⁷. In letteratura vengono descritti sia forme di ipertiroidismo che ipotiroidismo, per quanto quest'ultimo si verifichi molto più frequentemente³⁷⁻³⁸.

Le conoscenze sui meccanismi alla base della patogenesi delle disfunzioni della ghiandola tiroidea in corso di ICI sono ancora scarse³⁸ ma l'associazione tra le disfunzioni endocrine autoimmuni e la risposta al trattamento in corso di immunoterapia dei tumori con citochine (IL-2, interferon) suggerisce un meccanismo autoimmune mediato da linfociti T³⁹.

Per quello che riguarda i disordini della ghiandola surrenale i dati presenti in letteratura mostrano come l'adrenalite autoimmune sia una tossicità molto rara e che l'insufficienza surrenalica primaria abbia un'incidenza di circa l'1% in corso di ICI⁴⁰.

Dal punto di vista clinico, il quadro di disfunzione surrenalica che si manifesta in corso di ICI è sovrapponibile a quello osservato nelle forme classiche, con possibilità di forme acute, rappresentate dalla crisi surrenalica⁴¹⁻⁴², o forme subcliniche di infiammazione, evidenti solo radiologicamente⁴³.

Le conoscenze sui meccanismi alla base della patogenesi delle disfunzioni della ghiandola surrenalica in corso di ICI sono ancora scarse, anche tenuto conto della sua bassa incidenza, e il meccanismo fisiopatologico che ne è alla base rimane pressoché sconosciuto.

I sintomi con cui si manifesta l'ipocorticosurrenalismo sono ipotensione ortostatica, tachicardia, stanchezza, anoressia e perdita di peso, iperpigmentazione di cute e mucose, febbre, mal di testa, nausea, ridotta tolleranza al freddo, dolore addominale, crampi e dolori muscolari.

Un'altra tossicità poco frequente, ma la cui diagnosi precoce è fondamentale per una corretta gestione e per prevenire le complicanze, è il diabete. Spesso infatti, complicanze come la chetoacidosi diabetica, possono rappresentare la manifestazione di esordio⁴⁴⁻⁴⁵.

L'ipofisite rappresenta un'altra tossicità endocrina, rara nella popolazione generale ma molto più frequente nei pazienti oncologici trattati con immunoterapia⁴⁴.

Le conoscenze sui meccanismi alla base della patogenesi delle disfunzioni della ghiandola pituitaria in corso di ICI sono ancora scarse³⁶.

Clinicamente la sintomatologia riferita dal paziente può essere secondaria all'aumento volumetrico dell'ipofisi (quindi di natura meccanica-compressiva) o legata alle alterazioni funzionali dell'ipofisi anteriore (ipopituitarismo, ipotiroidismo centrale, ipogonadismo ipogonadotropo, iposurrenalismo secondario, deficit di GH, ipoprolattinemia o, meno frequentemente, iperprolattinemia). Pertanto, i sintomi iniziali riferiti dal paziente sono cefalea, disturbi visivi, nausea, anoressia e diarrea. Possono essere presenti anche confusione, labilità emotiva, insonnia, disfunzione erettile e calo della libido.

Tossicità gastrointestinale ed epatica

La diarrea e le coliti su base autoimmune rappresentano la manifestazione più frequente di tossicità gastrointestinale da ICI⁴⁶.

Le manifestazioni cliniche sono eterogenee, potendo andare dal semplice aumento della frequenza delle evacuazioni con feci molli o liquide fino a segni e sintomi di colite severa quali dolore addominale, febbre, presenza di muco nelle feci o ematochezia. Alla colite possono associarsi ulcere del cavo orale, sintomi del distretto gastrointestinale superiore (reflusso, dolore epigastrico) o lesioni perianali. La diagnosi differenziale è con le infezioni gastrointestinali⁴⁷. Diarrea e colite sono classificate in base alla gravità da G1 (lieve) a G4 (grave). Per quello che riguarda la diarrea:

G1: meno di 4 emissioni di feci/die rispetto al basale.

G2: più di 4-6 emissioni di feci/die rispetto al basale

G3: più di 7 emissioni di feci/die rispetto al basale

G4: G3 + febbre o segni di perforazione intestinale/ileo paralitico (necessita di ospedalizzazione in quanto mette in pericolo di vita il paziente)⁴⁸.

La tossicità epatica correlata alla somministrazione di ICI è un irAE frequente e in rari casi può rappresentare un evento con esito fatale⁴⁹. La gravità della tossicità epatica può essere classificata in gradi in relazione ai valori di incremento degli indici di epatocitolisi (AST e ALT) e di bilirubinemia, secondo la classificazione di NCI-CTCAE (v.5.0)⁴⁸.

La tossicità di grado lieve è caratterizzata da anomalie di laboratorio asintomatiche; i gradi moderati e severi possono essere caratterizzati dalla presenza di sintomi e segni clinici tipici della insufficienza epatica; in questi casi potranno essere presenti inappetenza, nausea, subittero, ittero, urine ipercromiche, ematomi e facile sanguinamento cutaneo e delle mucose⁵⁰.

Tra i possibili eventi avversi gastrointestinali da ICI sono stati descritti anche la pancreatite acuta e l'incremento degli enzimi pancreatici²⁵.

Tossicità polmonare

Globalmente, l'incidenza della polmonite immuno-correlata in corso di trattamento con ICI varia tra il 3 e il 5%, con un tasso di mortalità compreso tra il 10 e il 17%⁵¹⁻⁵².

Anche questa viene suddivisa in vari gradi in base alla severità del quadro:

G1: asintomatico, confinato a un lobo o <25% del parenchima.

G2: sintomatico, interessa più di un lobo o il 25-50% del parenchima.

G3 sintomi gravi, >50% del parenchima.

G4: compromissione respiratoria⁴⁸.

La patogenesi della polmonite immuno-correlata è legata al meccanismo d'azione intrinseco degli ICI e si verifica attraverso processi infiammatori ed autoimmunitari, a loro volta causati dalla perdita di tolleranza T- cellulare e da una incontrollata attivazione delle cellule effettrici del sistema immunitario. I meccanismi patogenetici ipotizzati sono comuni ad altre tossicità immuno-correlate⁵³.

Oltre al classico quadro clinico-radiologico di polmonite, sono stati descritti casi di versamento pleurico, sarcoidosi polmonare e reazioni granulomatose di tipo sarcoidosico⁵⁴⁻⁵⁵.

Il decorso della tossicità polmonare può essere complicato da processi infiammatori di tipo infettivo sovrapposti o conseguenti a terapia steroidea ad alte dosi o immunosoppressiva impiegata nel trattamento⁵⁵.

Nonostante alcuni dati suggeriscano che l'insorgenza di eventi avversi immuno-correlati possa essere associata ad un maggior beneficio clinico dal trattamento

immunoterapico, la presenza di polmonite immuno-mediata rappresenta in realtà un fattore prognostico sfavorevole che influenza negativamente la sopravvivenza in pazienti affetti da NSCLC⁵⁶. L'incidenza e la gravità dell'evento sembrano essere maggiori in alcuni sottogruppi di pazienti, in particolare nei pazienti con neoplasia polmonare, patologie polmonari preesistenti (come preesistente interstiziopatia polmonare, opacità ground-glass, BPCO), o pazienti pretrattati con radioterapia toracica⁵⁷⁻⁵⁸.

Nonostante sia un evento raro, la polmonite immuno-correlata rappresenta una delle cause più frequenti di morte per tossicità. Pertanto, è di fondamentale importanza diagnosticare precocemente questa complicanza al fine di poter instaurare prontamente le giuste misure terapeutiche, ponendo maggiore attenzione ai gruppi di pazienti più a rischio²⁵.

Tossicità renale

Il danno renale da ICI è un'entità rara; tuttavia, il progressivo utilizzo di questi farmaci nella pratica clinica ha portato a evidenziare come tale tossicità, seppur rara, debba essere sempre sospettata in corso di trattamento perché è associata a conseguenze cliniche potenzialmente gravi⁵⁹. Dal punto di vista anatomico-patologico il danno renale si può manifestare singolarmente o contemporaneamente in più porzioni di tessuto renale (glomerulo, tubulo prossimale/distale e tessuto interstiziale):

- *Danno glomerulare da ICI*: è stata riportata la comparsa di podocitopatia, nefropatia membranosa, micro-angiopatia trombotica. L'utilizzo di ICI è stato associato anche allo sviluppo di nefrite simil-LES con danno tissutale diffuso e sclerosi glomerulare^{59-60;61-62}.

- *Danno tubulo-interstiziale da ICI*: il danno tubulo interstiziale da ICI può generalmente ricordare una nefropatia lupica con vari stadi di gravità. Generalmente si associa a un più o meno importante infiltrato di cellule linfocitarie associato ad edema^{59-63;64-65}.

Altre modalità di danno renale prevedono lo sviluppo di nefropatia da IgA e di acidosi tubulare renale⁶⁶⁻⁴⁵.

Tossicità neurologica

La tossicità neurologica in corso di immunoterapia con ICI rientra tra le tossicità rare.

L'insorgenza della neurotossicità si verifica in genere tra le 6 e le 13 settimane di trattamento⁶⁷⁻⁶⁸. Le manifestazioni di neurotossicità sono estremamente variabili, potendo coinvolgere sia il sistema nervoso centrale (SNC) che il sistema nervoso periferico (SNP), sebbene quest'ultimo sia più frequentemente interessato^{68;69-70}. Le tossicità a carico del SNC sembrano avere un'insorgenza più tardiva rispetto alle tossicità periferiche⁷⁰. Le forme meglio descritte in letteratura, perché più frequenti o di maggior gravità, includono: meningite asettica, encefalite, mielite, mono- e polineuropatie, poliradicolonevrite acuta tipo sindrome di Guillain- Barré (GBS) o cronica tipo polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), miastenia gravis (MG) e miosite^{69;71-72}.

Tossicità cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare è una complicanza rara della terapia con ICI, ma potenzialmente fatale. Le sue manifestazioni possono essere molteplici: miocardite, pericardite, versamento pericardico, sindrome di Takotsubo, anomalie di conduzione fino al blocco atrioventricolare completo, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, arresto cardiaco e vasculite⁷³⁻⁷⁴.

Tossicità reumatologica

Il progressivo utilizzo degli ICI nella pratica clinica ha portato ad evidenziare come tale tossicità si presenti non infrequentemente, con gradi diversi di severità, e rappresenti spesso una sfida terapeutica nell'immediato e nel lungo termine.

I principali quadri clinici descritti comprendono artralgie e mialgie non meglio specificate (comprese artralgie a carattere meccanico), artropatie infiammatorie/artriti, quadri simil-polimialgia reumatica ("polymyalgia-like"), sindrome "sicca" e miositi. Più raramente, sono stati riportati casi di fascite eosinofila, vasculiti e casi sporadici di sclerosi sistemica, ischemia digitale, sarcoidosi e nefrite lupica.

Le sindromi descritte rispecchiano solo parzialmente le classiche malattie reumatiche, distinguendosi da esse per alcune caratteristiche, tra cui una diversa distribuzione tra i generi, un maggior potenziale erosivo articolare e una minor sieropositività autoanticorpale^{75,76,77}.

Ad oggi sono disponibili pochi dati di prevalenza di eventi immunomediati o riattivazione di malattia in soggetti con preesistente malattia autoimmune, in quanto tali pazienti sono stati finora esclusi dai trial clinici⁷⁸.

Tossicità oculare

La tossicità oculare in corso di immunoterapia è rara e si verifica in meno del 1% dei pazienti trattati. Questo tipo di tossicità comprende due gruppi principali: le alterazioni di tipo infiammatorio (uveiti, episcleriti, blefariti), più frequenti, e le malattie della coroide e della retina (neovascolarizzazione coroideale e retinopatia), più rare. Gli eventi avversi oculari infiammatori più frequentemente segnalati comprendono le uveiti e la secchezza oculare⁷⁹.

A queste tossicità si aggiungono case reports di tossicità oculari più rare, come sindrome di Vogt-Kojanagi-Harada, retinopatia melanoma-associata, corio-retinopatia, neovascolarizzazione coroidale⁸⁰⁻⁸¹.

I sintomi di presentazione sono in genere aspecifici e non differenti da alterazioni oculari che si possono verificare anche non in corso di immunoterapia; essi possono comprendere: vista offuscata, fotofobia, alterazioni nella visione dei colori, scotomi, gonfiore, dolore nei movimenti degli occhi⁷⁹.

Tossicità ematologica

Le manifestazioni di tossicità ematologica riportate con maggiore frequenza sono rappresentate da anemia emolitica e trombocitopenia immunomediata.

La tossicità ematologica tende a svilupparsi nelle prime fasi del trattamento con ICI e la maggior parte dei pazienti sviluppa tale complicanza entro i primi 4 cicli di terapia⁸².

Il quadro clinico di esordio dell'anemia emolitica può essere acuto e caratterizzato da improvvisa comparsa di astenia, ittero e disturbi gastrointestinali. Gli esami di

laboratorio generalmente mostrano un quadro di anemia moderata/grave quasi costantemente associata a iperbilirubinemia indiretta⁸³.

La diagnosi di trombocitopenia immunomediata può risultare difficoltosa perché il quadro clinico è sovrapponibile alle piastrinopenie immunitarie di altra natura (infezioni, malattie linfoproliferative, malattie autoimmuni, farmaci), ed è sostanzialmente una diagnosi di esclusione. Deve essere sospettata in ogni caso di piastrinopenia inspiegabile di nuova insorgenza nei pazienti in corso di trattamento con ICI. Il valore di piastrine che definisce le piastrinopenie è <100.000/ml, un valore che può essere adottato anche nel caso di trombocitopenia immunomediata⁸³⁻⁸⁴.

1.2.2.1.3 Diagnosi e gestione delle tossicità da immunoterapia

La diagnosi di tossicità da immunoterapia si avvale, oltre che di un'accurata anamnesi e esame obiettivo, di esami di laboratorio e strumentali.

Nello specifico, nel sospetto di una tossicità correlata a ICI, potrebbe essere necessario eseguire, sulla base del sospetto diagnostico, l'emocromo, la valutazione della funzione tiroidea (TSH e FT4), renale (creatininemia, azotemia, elettroliti sierici, esame delle urine), epatica (AST, ALT, bilirubina totale e diretta), il dosaggio di elettroliti sierici (in particolare sodio e potassio), la valutazione della funzione pancreatico (amilasi e lipasi), il dosaggio della glicemia, degli indici di flogosi (VES e PCR), l'esame delle feci in tre campioni, il dosaggio di ACTH e cortisolo (al mattino), di LH, FSH, testosterone negli uomini ed estrogeni nelle donne in premenopausa, il dosaggio delle troponine, di BNP e NTproBNP, degli autoanticorpi (ANE, ENA, FR, ACPA, ANCA), della LDH, dell'aptoglobina, l'esecuzione dello striscio di sangue periferico e la conta dei reticolociti.

Tra gli esami strumentali ci si può avvalere di RX torace, saturazione dell'ossigeno, ecografia addome, TC addome-pelvi, RMN addome, colonscopia, RMN con o senza mdc dell'encefalo (comprendente studio dell'ipofisi/sella turcica nel sospetto di ipofisite), ECG, ecocardiografia, EMG/ENG, RMN muscolare, biopsia muscolare e cutanea, valutazione dell'acuità visiva ed esame del fundus²⁵.

Un aspetto importante della gestione degli irAEs è quello di saperne riconoscere precocemente la comparsa per poter iniziare prontamente il trattamento adeguato⁸². In presenza di sospetto clinico di tossicità immuno-correlata, dovrà essere avviato il percorso diagnostico-terapeutico più opportuno che, spesso, può richiedere il coinvolgimento di altri specialisti nell'ambito di un approccio multidisciplinare.⁸⁵⁻⁴⁵.

La gestione degli irAEs si basa sulla tipologia dell'evento e sul suo grado di severità: in linea generale, nelle tossicità di grado lieve-moderato, nella maggior parte dei casi, è sufficiente sospendere l'infusione del farmaco ed aspettare che la tossicità si riduca per poi riprendere l'immunoterapia. Nelle tossicità più gravi il trattamento si basa perlopiù sull'utilizzo di corticosteroidi⁴⁵.

1.2.2.2 Radioterapia

La radioterapia è una disciplina basata sull'utilizzo di radiazioni ionizzanti per il trattamento delle neoplasie. È una terapia non invasiva, precisa, sicura, conformata, che si esegue in tempi brevi e che può essere integrata con altre terapie antineoplastiche.

I principali tumori in cui è indicato il suo uso sono le neoplasie della mammella, della prostata, del retto e dell'ano, della cervice, del polmone, del distretto testa-collo, linfomi e metastasi.

I dati presenti in letteratura mostrano che esiste una differenza nei risultati di sopravvivenza tra uomini e donne trattati con radioterapia per diversi tumori. Le donne hanno esiti migliori rispetto agli uomini, ad eccezione del cancro della vescica, per il quale si è visto che il sesso femminile è un fattore prognostico indipendente per la ridotta sopravvivenza globale e sopravvivenza cancro-specifica nei pazienti trattati con resezione transuretrale (TURBT) e radioterapia (RT) o radio-chemioterapia (RCT)^{86,87,88,89}.

Il genere femminile è significativamente associato ad un intervallo libero da metastasi cerebrali più lungo e ad una minore incidenza di insufficienza cerebrale metacrona nel microcitoma polmonare (SCLC) con malattia limitata trattato con CRT⁹⁰.

Inoltre, il sesso femminile è correlato con tassi migliori di raggiungimento di una risposta patologica completa o di una risposta patologica quasi completa dopo la chemioterapia neoadiuvante nel trattamento del carcinoma esofageo localmente avanzato e con una minore probabilità di recidiva del tumore⁹¹.

Anche per quanto riguarda la tossicità della RT è possibile evidenziare delle differenze legate al sesso: quello femminile, ad esempio, è significativamente associato alla tossicità acuta indotta da CRT nel cancro del retto e che la stessa tossicità acuta durante la CRT può essere associata a un miglioramento degli esiti a lungo termine. Tuttavia, è rilevante considerare che questo risultato deriva da un solo studio⁹².

Nel futuro l'obiettivo dovrebbe essere diretto alla comprensione dei determinanti di questa disparità sessuale per considerare un processo decisionale personalizzato sui trattamenti radioterapici in oncologia.

1.2.2.3 5-Fluorouracile

Il 5-Fluorouracile (5-FU) è un farmaco antineoplastico appartenente alla classe degli antimetaboliti, farmaci analoghi strutturali di composti biologici fondamentali per la sintesi e la duplicazione del materiale genetico, e quindi indispensabili per la replicazione cellulare. Come tali, essi interferiscono con la sintesi degli acidi nucleici e quindi del DNA, bloccando il sistema enzimatico di cui il metabolita fisiologico fa da substrato. A questa categoria di farmaci appartengono gli antifolici, gli analoghi delle purine e gli analoghi delle pirimidine (di cui il 5-FU fa parte)⁹³. Nello specifico, il 5-FU è un analogo dell'uracile che inibisce la timidilato sintetasi, quindi la conversione dell'uracile in timina, determinando la morte della cellula.

I dati in letteratura riportano che, in termini di efficacia, il 5-FU non ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza tra i due sessi^{94,95}. Il genere femminile è un predittore positivo per la risposta terapeutica a FOLFIRINOX in pazienti con cancro del pancreas non resecabile⁹⁶.

In termini di eventi avversi, è stata riscontrata una maggiore incidenza di tossicità nelle donne; in particolare nel sesso femminile sono più frequenti casi di alopecia, tossicità gastrointestinale e tossicità ematologica, con tassi più elevati di eventi avversi complessivi G3/4^{94,95,97}.

Tali differenze di genere negli eventi avversi al 5-FU potrebbero essere dovuti a differenze nei meccanismi di farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco. Gli uomini presentano un'eliminazione di 5-FU più alta del 26% e un'eliminazione apparente di 5-FUH2 più alta del 18%, pertanto la stessa dose somministrata per via endovenosa risulta in livelli ematici del farmaco più elevati nelle donne rispetto agli uomini. Ciò potrebbe spiegare in parte l'associazione genere-specifica tra le varianti di rischio DPYD e la tossicità del 5FU⁹⁸.

1.2.2.3.1 Farmacologia di genere

Le differenze di genere nella farmacocinetica e farmacodinamica del 5-FU aprono le porte al concetto di “farmacologia di genere”, branca della farmacologia che evidenzia e definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere, e al problema della sottorappresentazione delle donne nelle sperimentazioni farmaceutiche. Pochissimi prodotti farmaceutici riportano indicazioni di genere sulla scheda tecnica, non solo in ambito oncologico.

Nella fase preclinica di una sperimentazione farmacologica non vengono solitamente condotti esperimenti su esseri viventi femminili perché le fasi ormonali nel ratto femmina complicano la sperimentazione.

Anche per quanto riguarda la fase I, relativa alla farmacocinetica, si pone lo stesso problema. La farmacocinetica è suddivisibile in quattro fasi: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. L'assorbimento nelle donne è molto più lento a causa della loro motilità gastrointestinale più rallentata e per differenze

nell'attività catalitica degli enzimi contenuti nello stomaco e nell'intestino. Differenze di genere si osservano anche nella fase del metabolismo, in cui il farmaco/molecola viene trasformato in un "metabolita", cioè in una sostanza più o meno attiva, da enzimi epatici.

Anche l'eliminazione del farmaco dall'organismo risulta molto più lenta nelle donne.

Le fasi II e III delle sperimentazioni farmaceutiche, allo stesso modo, vedono arruolate meno donne. Ciò sembra trovare spiegazione da una parte nella difficoltà di arruolamento delle donne negli studi clinici e dall'altra nel timore di interferenze causate da variazioni ormonali sull'effetto delle sostanze farmacologiche da testare. A questo si aggiunge la preoccupazione di esporre donne potenzialmente fertili a rischi di tossicità e di procurare danni a tessuti fetali.

La fase IV, che consiste negli studi di farmacovigilanza, rivela la realtà, ovvero che le donne assumono più farmaci, di tutti i tipi, rispetto agli uomini. In conclusione, farmaci poco testati sulle donne vengono somministrati di più a quest'ultime, con effetti collaterali più significativi².

Diventa quindi cruciale lavorare nell'ottica di una terapia personalizzata, più specifica per l'individuo, sviluppando farmaci adatti oppure prevedendo dosi appropriate o intervalli di somministrazione diversi, attraverso il potenziamento del numero di donne arruolate nei trials clinici e una progettazione degli studi condotta in maniera separata per uomini e donne con un'adeguata pianificazione della dimensione del campione per entrambe le coorti⁹⁹.

1.2.2.4. Target therapy

Quando parliamo di Target therapy facciamo riferimento a nuovi farmaci biologici che colpiscono selettivamente molecole segnale coinvolte in tappe fondamentali di crescita e disseminazione tumorale.

La terapia a bersaglio molecolare è ad azione selettiva, ha minore tossicità sistemica, dà elevate risposte in pazienti selezionati e può essere somministrata anche per via orale.

Per la target therapy non ci sono ancora evidenze in letteratura circa differenze di genere nella risposta ai trattamenti e negli eventi avversi correlati ai trattamenti. Tuttavia, differenze a livello di profilazione molecolare stanno emergendo.

Da un'analisi retrospettiva, in cui è stato valutato il profilo molecolare del mesotelioma maligno in 14 pazienti, tra cui 9 uomini e 5 donne, è infatti emerso che tutte le raccomandazioni erano basate principalmente sulle caratteristiche molecolari determinate dall'immunoistochimica e che le raccomandazioni per la target therapy erano significativamente più frequenti per gli uomini che per le donne, a causa delle differenze specifiche di genere nell'espressione di platelet-derived growth factor receptor α (PDGFR α)¹⁰⁰.

2. Obiettivi dello studio

Lo studio si pone come obiettivo quello di identificare le eventuali differenze nelle tossicità correlate al trattamento oncologico in un gruppo di pazienti trattati per vari tipi di tumore con immunoterapia, mirando a confermare eventuali differenze tra donne e uomini, anche al fine di incentivare la progettazione degli studi che prevedano un'adeguata pianificazione delle dimensioni del campione in un'ottica di genere.

3. Pazienti e metodi

3.1 Popolazione dello studio

Sono stati arruolati nello studio pazienti, uomini e donne, che hanno effettuato immunoterapia presso la Clinica Oncologica dell'Università Politecnica delle Marche - AOU delle Marche tra il 13 Aprile 2016 e il 19 Maggio 2023, già inclusi in un protocollo osservazionale denominato ICI DISCOVER, che soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione:

- Pazienti affetti da neoplasia solida: tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), Carcinoma a cellule renali (RCC), Melanoma, Carcinoma uroteliale, Carcinoma squamocellulare del testa-collo (SCCHN), Carcinoma della mammella, SCLC
- Esecuzione di un trattamento immunoterapico
- Consenso informato al trattamento dei dati personali.

3.2 Raccolta dei dati

I dati utilizzati ai fini dello studio sono stati raccolti dalle cartelle cliniche contenute nell'archivio della Clinica Oncologica dell'AOU delle Marche e nella cartella informatizzata Human in uso presso la suddetta struttura, nel rispetto delle disposizioni sulla tutela dei dati personali.

Lo studio non ha influenzato in nessun modo il trattamento medico e/o le procedure chirurgiche ai quali i pazienti sono stati sottoposti.

Sono stati analizzati i dati inerenti a:

- Anagrafica
- Sesso
- Peso
- Altezza
- Età alla diagnosi

- Diagnosi avvenuta nel periodo pre o post-menopausa
- Tipo di neoplasia
 - NSCLC
 - RCC
 - Melanoma
 - Carcinoma uroteliale
 - SCCHN
 - Carcinoma della mammella
 - SCLC
- Setting di terapia
 - Adiuvante
 - Metastatico
 - Localmente avanzato
- Data di inizio dell'immunoterapia
- Data di fine dell'immunoterapia
- Tipo di farmaco utilizzato
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
 - Durvalumab
 - Ipilimumab
- Dosaggio convenzionale/uso esteso
- Cicli di induzione e cicli di mantenimento o cicli totali
- Chemioterapia concomitante (sì/no)
- Tossicità
 - Numero del ciclo in cui si presenta la tossicità
 - Grado della tossicità
 - Data di inizio della tossicità
 - Data di fine della tossicità
 - Sospensione dell'immunoterapia, ed eventuale ripresa della stessa
 - Farmaci utilizzati

- Dosaggio corticosteroidi (se utilizzati)

3.3 Analisi statistica dei dati

Le caratteristiche relative ai pazienti e alle malattie sono state riportate utilizzando statistiche descrittive. L'analisi per sottogruppi e la differenza tra le variabili analizzate è stata confrontata utilizzando il test di Fisher e il test di " χ^2 ".

I pazienti inclusi sono stati seguiti fino alla data del decesso o alla data dell'ultimo follow up o all'ultima data disponibile.

Il tempo di comparsa degli irAEs in uomini e donne è stato analizzato utilizzando il metodo di Kaplan-Meier.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software R (versione 4.3.2).

Eventuali differenze tra gruppi sono state considerate significative in presenza di $p < 0,05$.

4. Risultati

4.1 Caratteristiche generali dei pazienti in studio

I pazienti arruolati nello studio sono 157. Di questi ne sono stati analizzati 154, escludendo quelli per i quali non è stato possibile reperire i dati clinici.

La popolazione è costituita da 106 maschi (69%) e da 48 femmine (31%). (Grafico 1).

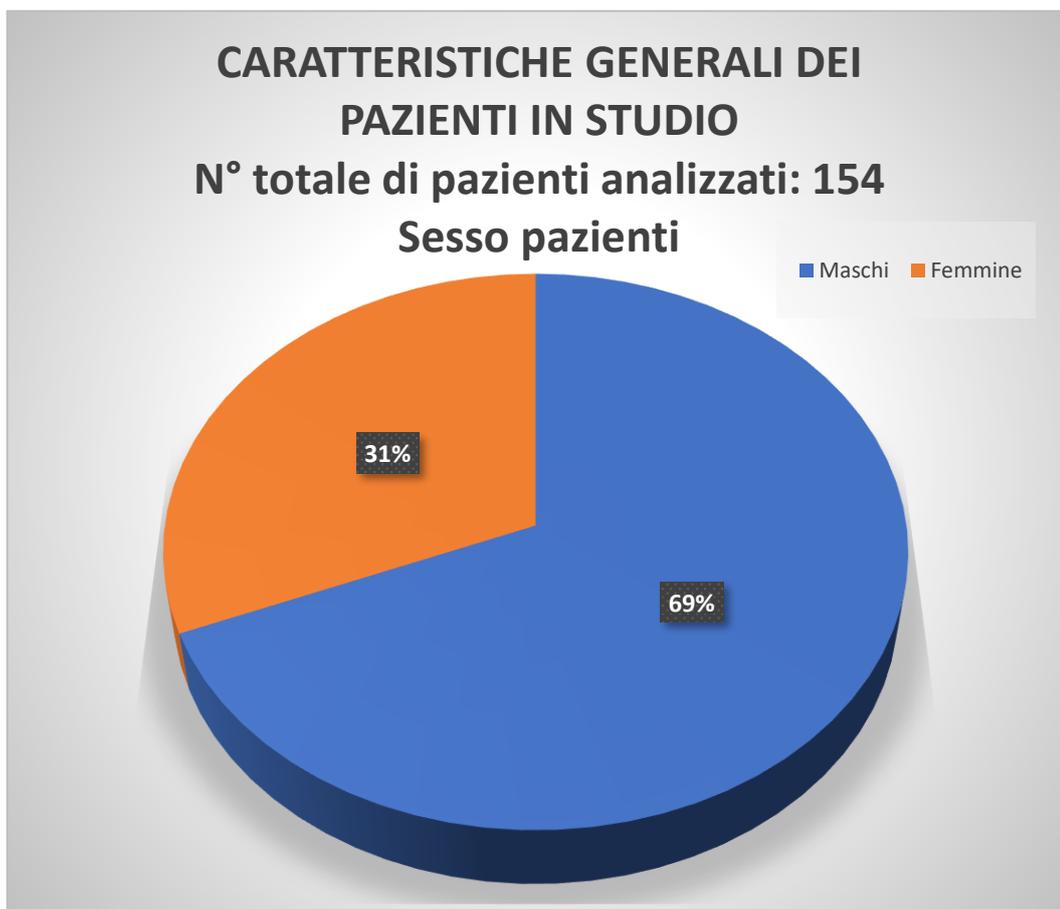


Grafico 1.

L'età della diagnosi mediana della popolazione è di 68 anni (37-91 anni), con una media di 67 anni. Il 58,4 % dei pazienti ha ricevuto la diagnosi di tumore in età superiore o uguale ai 65 anni, mentre il 41,6 % in età inferiore. (Grafico 2).

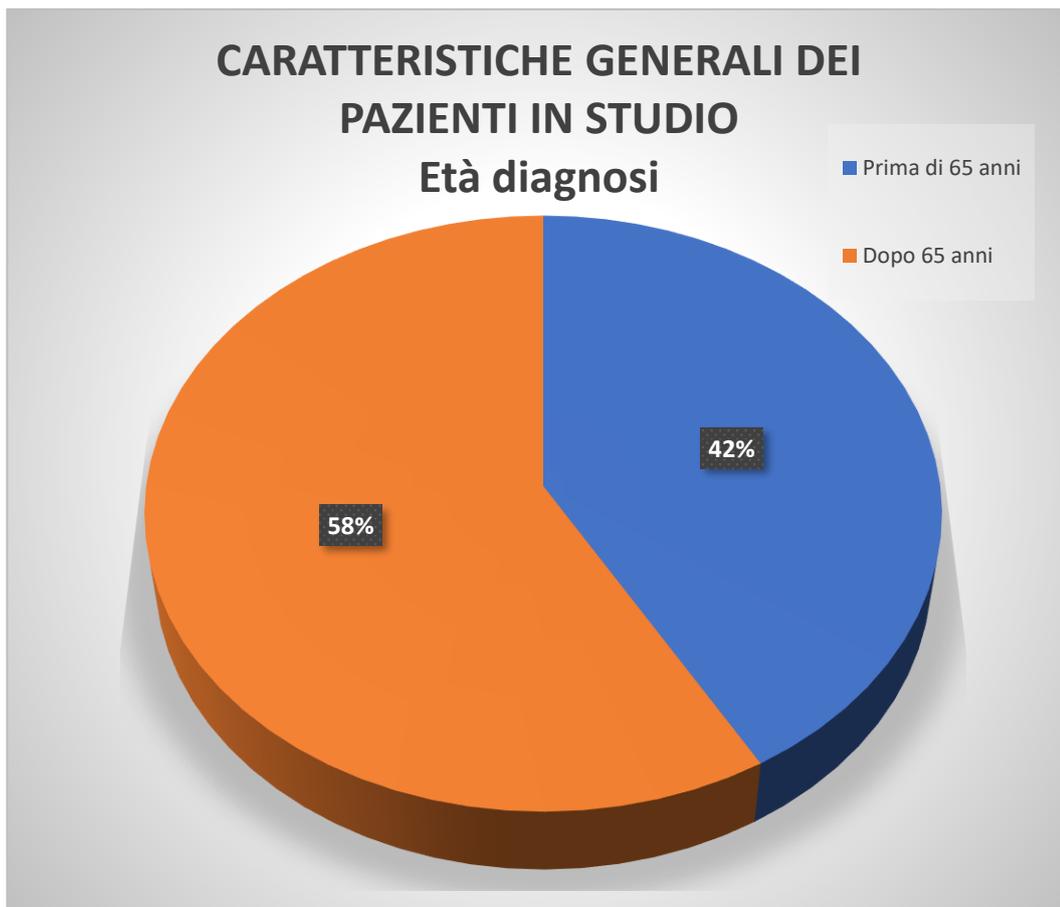


Grafico 2.

Il 93,8 % delle donne arruolate nello studio hanno ricevuto diagnosi di tumore in post-menopausa (o, se non indicato, dopo i 50 anni), mentre solo il 6,2 % in premenopausa. (Grafico 3).

CARATTERISTICHE GENERALI DEI PAZIENTI IN STUDIO

Diagnosi in pre-menopausa/post-menopausa

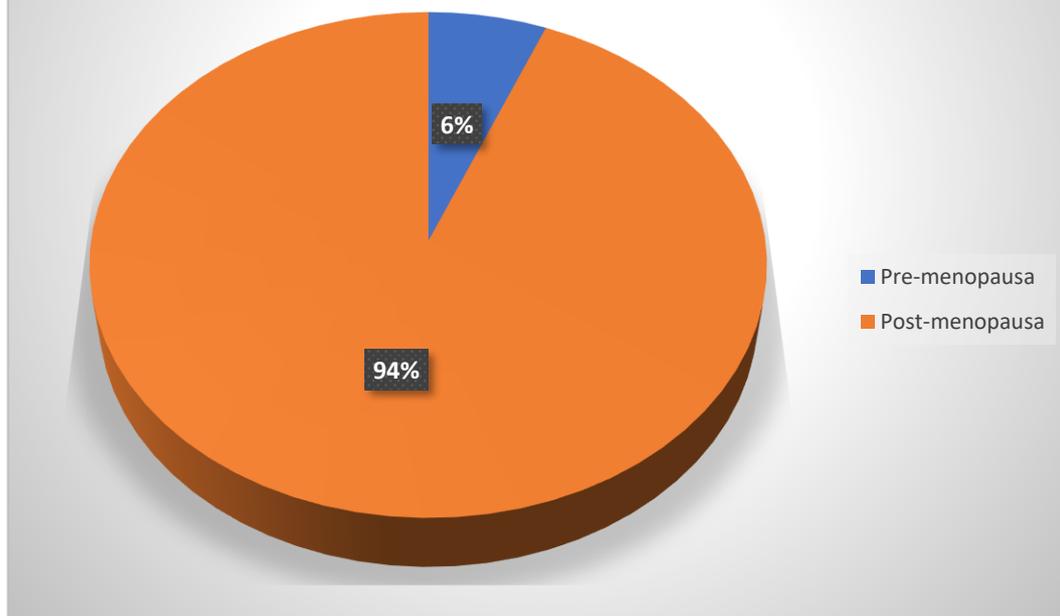


Grafico 3.

Il Body Mass Index (BMI) mediano è 24,22, con 24,9 di media.

La mediana di durata della terapia è risultata pari a 13 cicli, con una media di 15 cicli (range 1-62). La mediana di durata della terapia in mesi è 6,9 mesi (0-47,27 mesi). Per 17 pazienti non è stato possibile ricavare questo dato in quanto ancora in corso di trattamento o per mancanza del dato stesso.

Il 34,4 % (53 pazienti) dei pazienti ha eseguito immunoterapia con Nivolumab, il 50,6 % (78 pazienti) con Pembrolizumab, l'11,7 % (18 pazienti) con Atezolizumab e il restante 3,3 % (5 pazienti) con Durvalumab. (Grafico 4).

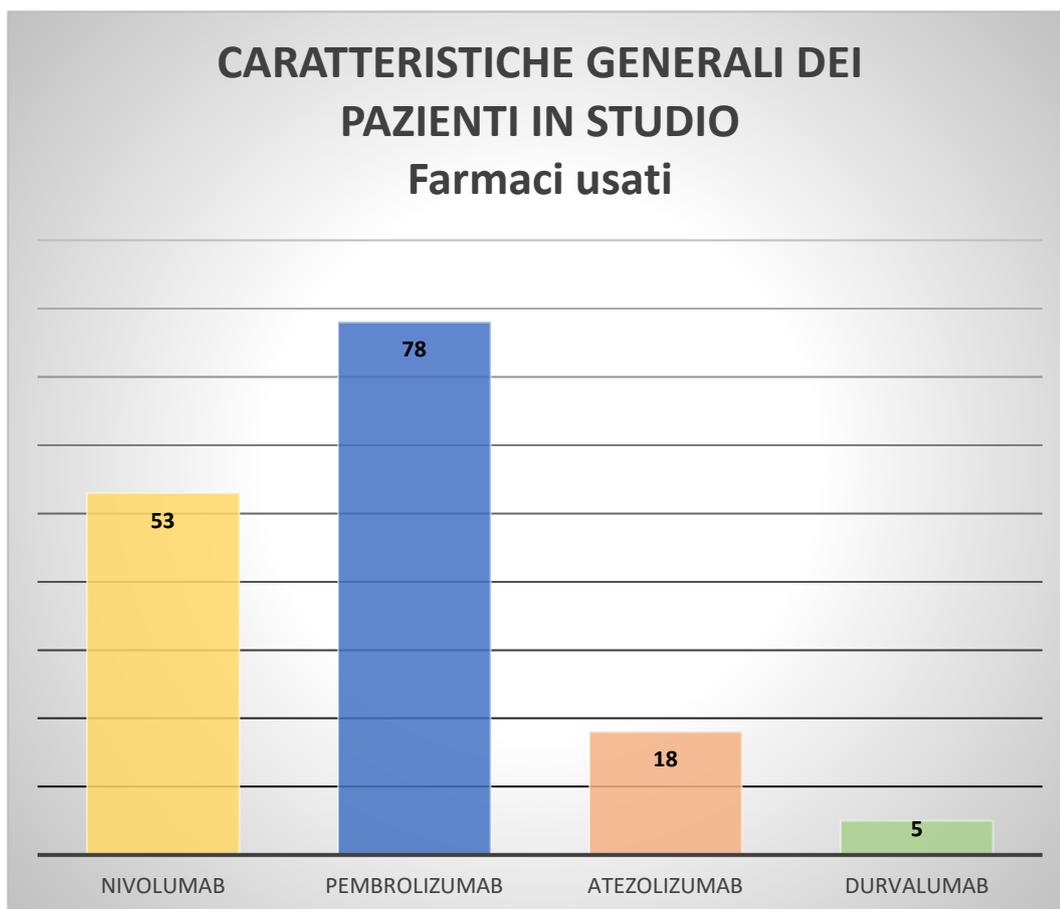


Grafico 4.

I pazienti che hanno iniziato la terapia con dose standard sono stati 134 (87%) mentre 54 (35%) hanno eseguito immunoterapia ad uso esteso.

Per quello che riguarda il setting di trattamento, 9 (5,8%) pazienti sono stati trattati in setting adiuvante, 13 (8,5%) in setting localmente avanzato e 132 (85,7%) in setting metastatico. (Grafico 5).

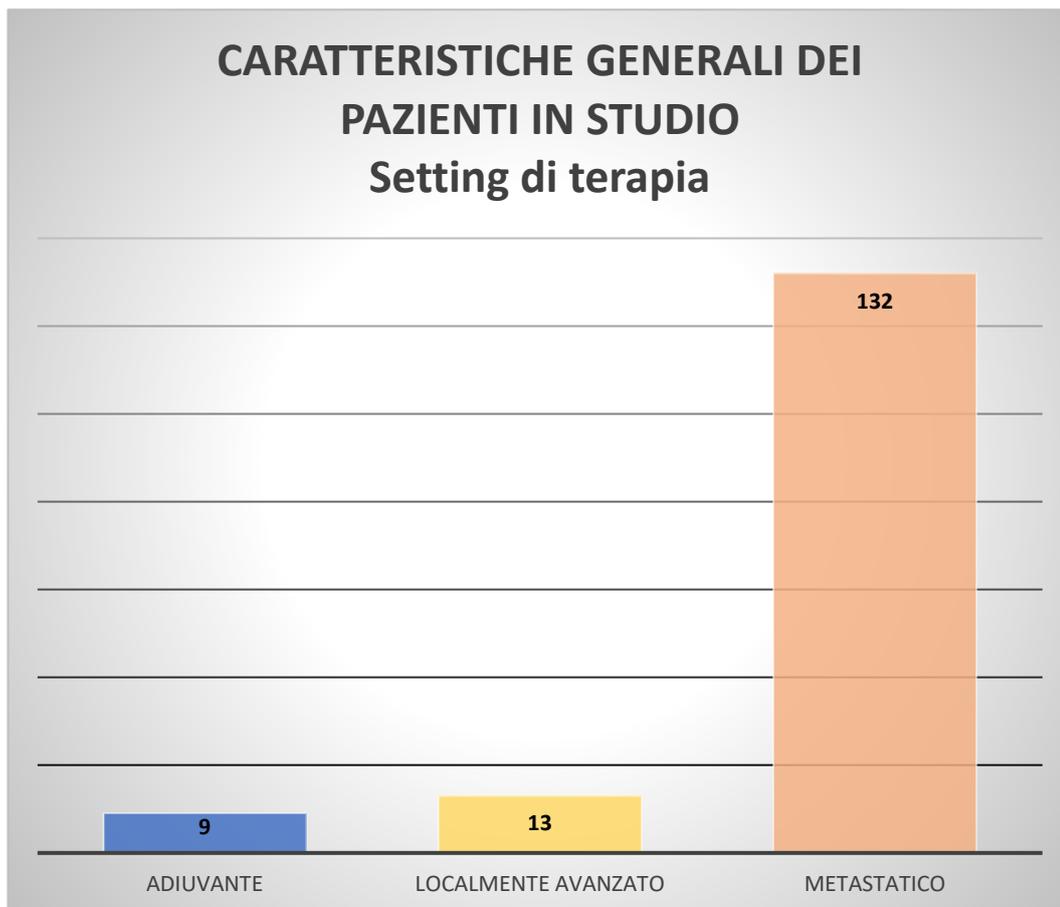


Grafico 5.

Inoltre, abbiamo analizzato la tossicità immunocorrelata (intesa come tossicità epatica, polmonare, cutanea, endocrina e colite) ed è emerso che 97 pazienti (63%) hanno avuto almeno una tossicità immunocorrelata durante il trattamento mentre 57 (37%) non hanno presentato alcun effetto tossico correlato a immunoterapia. (Grafico 6).

**CARATTERISTICHE GENERALI DEI
PAZIENTI IN STUDIO**
Tossicità immunocorrelata

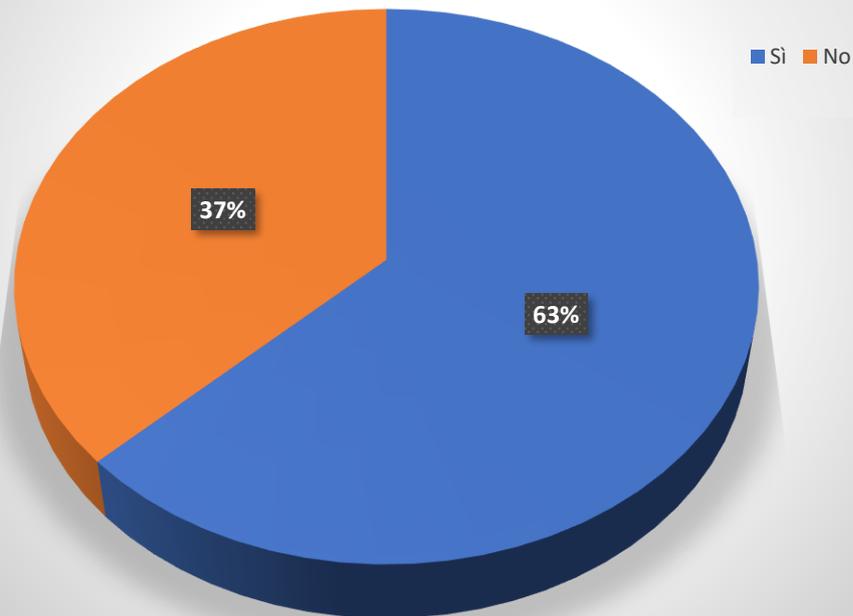


Grafico 6.

Le caratteristiche di base della coorte sono sintetizzate in Tabella 2.

Numero totale di pazienti analizzati	154
Sesso	
Maschi	106
Femmine	48
Età mediana	68
Età media	67 (range 37-91)
Diagnosi in	
Premenopausa	6%
Menopausa	94%
BMI mediano	24,22
BMI medio	24,9
Durata della terapia (DOT) mediana	13 cicli
Durata della terapia (DOT) media	15 cicli
Durata della terapia (DOT) mediana in mesi	6,9
Farmaci usati	
Nivolumab	53

Pembrolizumab	78
Atezolizumab	18
Durvalumab	5
Tipo di terapia	
Inizio con dose standard	134
Uso esteso	54
Setting	
Adiuvante	9
Localmente avanzato	13
Metastatico	132
Tossicità immunocorrelata	
Sì	97
No	57

Tabella 2.

4.2 Analisi di Fisher

La prima analisi che abbiamo effettuato è stata l'analisi con test di Fisher, test per la verifica d'ipotesi utilizzato nell'ambito della statistica non parametrica in situazioni con due variabili nominali dicotomiche e campioni piccoli.

Le associazioni di variabili la cui differenza risulta essere statisticamente significativa sono quelle identificate con “*”).

Mettendo in relazione il genere con almeno una tossicità immunocorrelata abbiamo osservato una correlazione non statisticamente significativa ($p=0,2089$).

Sono state messe in relazione anche altre variabili con almeno una tossicità da immunoterapia; nello specifico abbiamo confrontato:

- BMI superiore a mediana vs almeno 1 tossicità immunocorrelata ($p=0.8682$)
- BMI superiore a 30 (obeso) vs almeno 1 tossicità immunocorrelata ($p=1$)
- Età superiore a 75 anni (anziano) vs almeno 1 tossicità immunocorrelata ($p=0.3427$)

- Et  inferiore a 50 anni (giovane) vs almeno 1 tossicit  immunocorrelata (p=1)

Tutte le relazioni appaiono non statisticamente significative.

Successivamente abbiamo anche confrontato i vari farmaci immunoterapici e il tipo di dosaggio (dose standard di partenza e uso esteso) con la presenza di almeno una tossicit  immunocorrelata vs no, nel seguente modo:

- Nivolumab vs altri per almeno 1 tossicit  immunocorrelata vs no (p=0.6024)
- Pembrolizumab vs altri per almeno 1 tossicit  immunocorrelata vs no (p=0.7406)
- Atezolizumab vs altri per almeno 1 tossicit  immunocorrelata vs no (p=0.6045)
- Durvalumab vs altri per almeno 1 tossicit  immunocorrelata vs no (p=0.6519)
- Dose partenza standard vs no / almeno 1 tossicit  immunocorrelata vs no (p=0.6218)
- Uso Esteso vs no / almeno 1 tossicit  immunocorrelata vs no (p=0.01525)*
OR:2.46, 95%CI:1.12-5.65

Tutte le relazioni risultano non statisticamente significative ad eccezione di quella che mette in relazione l'uso esteso dell'immunoterapia (doppia dose con intervallo interciclo doppio) ed almeno un irAEs contro nessun effetto.

4.3 Analisi χ^2

Abbiamo effettuato il test di χ^2 , metodo di verifica delle ipotesi che consente di verificare se le frequenze osservate in una o più categorie corrispondono alle frequenze attese, per associazioni di variabili interessanti ai fini del nostro studio. Le associazioni di variabili la cui differenza risulta essere statisticamente significativa sono quelle identificate con “*”.

In particolare, è stato messo in relazione il genere con le tossicità immunocorrelate prese separatamente ed è stato osservato come non vi sia una relazione statisticamente significativa ($p=0.2049$).

Sono state messe in relazione anche altre variabili con le tossicità immunocorrelate prese separatamente, come di seguito riportato:

- Nivolumab vs altri immunoterapici / tossicità immunocorrelate prese separatamente ($p=0.09002$)
- Pembrolizumab vs altri immunoterapici / tossicità immunocorrelate prese separatamente ($p=0.1338$)
- Atezolizumab vs altri immunoterapici / tossicità immunocorrelate prese separatamente ($p=0.2773$)
- Durvalumab vs altri immunoterapici / tossicità immunocorrelate prese separatamente ($p=0.1671$)
- Dose partenza standard vs no / tossicità immunocorrelate prese separatamente ($p=0.1882$)
- Uso esteso vs no / tossicità immunocorrelate prese separatamente ($p=0.5382$)

- Setting di malattia / tossicità immunocorrelate prese separatamente (p=0.02996)*
- Tipo di neoplasia / tossicità immunocorrelata presa separatamente (p=0.292)
- BMI superiore a mediana / tossicità immunocorrelata presa separatamente (p=0.227)
- BMI obeso (30) / tossicità immunocorrelata presa separatamente (p=0.4882)
- Anziano (>75 anni) / tossicità immunocorrelata presa separatamente (p=0.8341)
- Giovane (<50 anni) / tossicità immunocorrelata presa separatamente (p=0.1192)

Tutte le relazioni non risultano statisticamente significative ad eccezione di quella che mette in relazione il setting di trattamento (localmente avanzato vs metastatico vs adiuvante) e diversi tipi di irAEs.

In questo ultimo caso, dei 6/9 (67%) di pazienti che hanno fatto trattamento in setting adiuvante e che hanno avuto irAEs, 3 (50%) hanno avuto tossicità cutanea e 3 (50%) hanno avuto colite.

Degli 81/132 (61%) che hanno avuto irAEs e che hanno effettuato trattamento in setting metastatico, 6 (7%) hanno avuto colite, 30 (37%) hanno avuto endocrinopatie, 18 (22%) hanno avuto epatopatia e 27 (33%) tossicità cutanea.

Degli 8/13 (62%) dei pazienti con tumori localmente avanzati che hanno fatto immunoterapia e che hanno avuto irAEs, 1 (12,5%) ha avuto colite, 2 (25%) hanno avuto endocrinopatie, 2 (25%) hanno avuto epatopatia e 3 (37,5%) hanno avuto tossicità cutanea.

Successivamente abbiamo analizzato la relazione che c'è tra genere e severità delle reazioni avverse immunocorrelate, ma anche in questo caso si è rivelata non statisticamente significativa ($p=0.2814$).

Sono state messe in relazione con la severità delle reazioni avverse anche altre variabili, come riportato di seguito:

- Nivolumab / severità reazione immunoterapia ($p=0.1083$)
- Pembrolizumab / severità reazione immunoterapia ($p=0.3977$)
- Durvalumab / severità reazione immunoterapia ($p=0.9122$)
- Atezolizumab / severità reazione immunoterapia ($p=0.6912$)
- Uso esteso / severità reazione immunoterapia ($p=0.1795$)
- Starting dose / severità reazione immunoterapia ($p=0.6275$)
- Setting / severità reazione immunoterapia ($p=0.9263$)
- Tipo neoplasia / severità reazione immunoterapia ($p=0.8363$)
- BMI superiore a mediana / severità reazione immunoterapia ($p=0.9538$)
- BMI obeso / severità reazione immunoterapia ($p=0.723$)
- Anziani (>75 anni) / severità reazione immunoterapia ($p=0.8292$)
- Giovani (<50 anni) / severità reazione immunoterapia ($p=0.7331$)

Tutte le relazioni non sono risultate statisticamente significative.

4.4 Curve di Kaplan-Meier

Per concludere abbiamo analizzato con il metodo di Kaplan-Meier il tempo di comparsa degli irAEs in uomini e donne, ponendo in ascissa il tempo alla comparsa del primo evento immunocorrelato ed inserendo come tempo alla comparsa degli irAEs per chi non li ha sviluppati il tempo di trattamento, stratificato per genere (Figura 5).

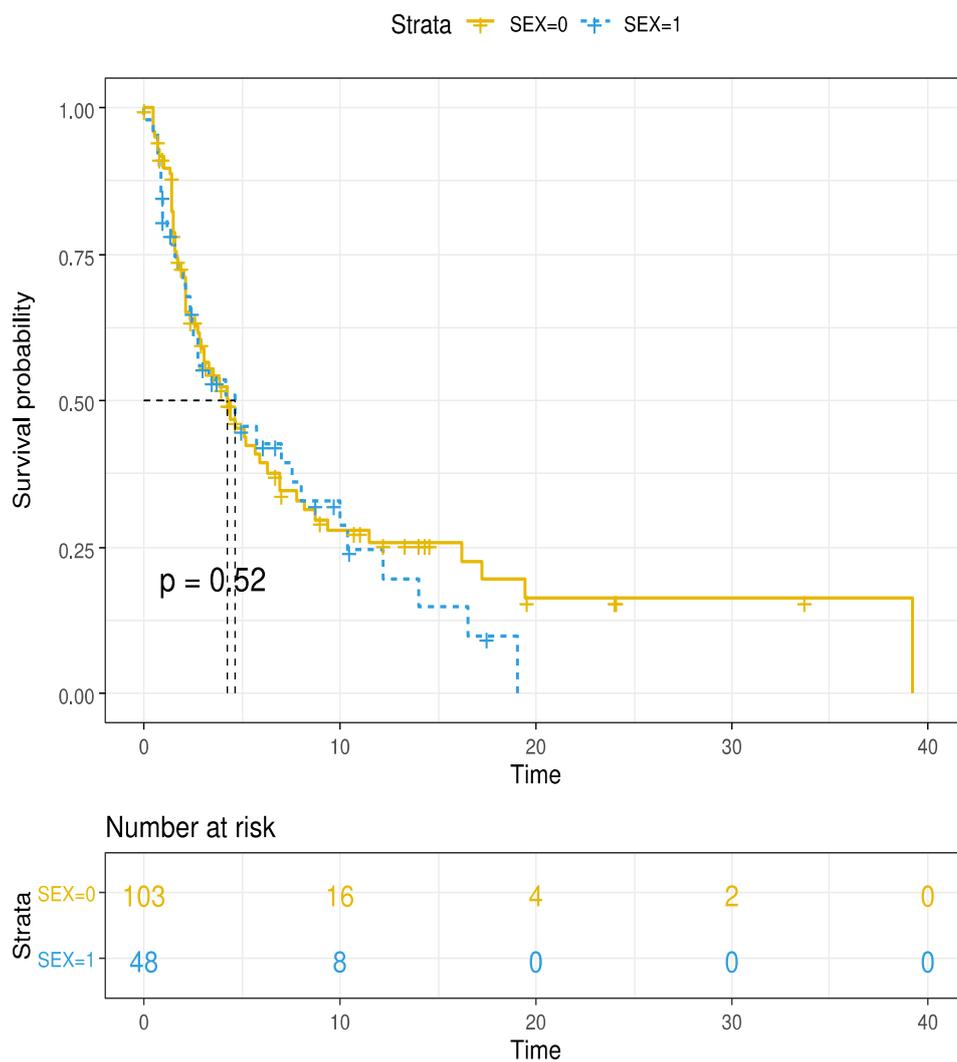


Figura 5.

Dall'analisi non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa per quello che riguarda il tempo di comparsa degli effetti indesiderati ($p=0.52$; HR:1.14; 95%CI:0.74-1.75).

5. Discussione e Conclusioni

L'obiettivo del nostro studio era quello di identificare le eventuali differenze di sesso nelle tossicità correlate al trattamento oncologico in un gruppo di pazienti trattati per vari tipi di tumore con immunoterapia, mirando a valutare eventuali disparità tra i sessi.

Dall'analisi dei dati ottenuti emerge che non vi sono sostanziali differenze tra uomini e donne né per quanto riguarda l'aver sviluppato o meno effetti avversi all'immunoterapia né per la severità degli stessi in chi li ha avuti.

Un altro dato rilevante è che dall'analisi dei nostri dati non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nemmeno per il tempo di comparsa degli effetti indesiderati (calcolato con la funzione Kaplan-Meier).

Molti studi in letteratura hanno dimostrato che le donne presentano più eventi avversi dovuti alla chemioterapia rispetto agli uomini, ma pochi hanno invece indagato le differenze di genere in riferimento all'immunoterapia.

Uno studio del 2022, nello specifico, ha indagato le differenze legate al sesso negli eventi avversi nei diversi domini di trattamento, tra cui proprio l'immunoterapia.

In totale, sono stati analizzati 23.296 pazienti, 37,9% donne e 62,1% uomini; 17.417 hanno ricevuto chemioterapia, 2.319 hanno ricevuto immunoterapia e 3.560 hanno ricevuto target therapy.

Dallo studio è emerso che tra tutti i pazienti, il 64,6% ha manifestato uno o più eventi avversi gravi e che il rischio di tossicità grave nelle donne è aumentato del 34% rispetto agli uomini. È stato costantemente osservato un aumento del rischio di tossicità grave per le donne rispetto agli uomini per ciascuna area di trattamento, con il rischio più elevato per l'immunoterapia. Le donne hanno un rischio maggiore del 30% di manifestare eventi avversi sintomatici ed eventi avversi ematologici. Secondo gli autori, tutto ciò potrebbe essere dovuto a variazioni riportate negli eventi avversi, farmacogenomica del metabolismo/disposizione dei farmaci, dose totale ricevuta e/o aderenza alla terapia³⁰.

Un ulteriore studio, che aveva come obiettivo quello di descrivere il ruolo degli ICI nella pratica clinica, ha messo in evidenza una discrepanza tra uomini e donne negli effetti avversi all'immunoterapia.

Nello specifico, sono stati presi in considerazione 5109 pazienti a cui sono stati prescritti uno o più trattamenti antitumorali sistemici. L'immunoterapia è stata prescritta a 820 pazienti (16,0%) e la maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (68,7%).

Il 31% dei pazienti ha manifestato almeno un tipo di irAEs e sono stati segnalati un totale di 322 irAEs durante i 798 trattamenti. L'incidenza degli irAEs si è dimostrata maggiore nelle donne (38,4% vs 28,1%) e questo ha portato più spesso all'interruzione del trattamento nelle donne rispetto agli uomini (21,1% vs 16,8%)¹⁰¹.

Nel 2021 è stata pubblicata, inoltre, una meta-analisi di 13 studi clinici che hanno riportato dati su 1.096 pazienti di sesso femminile (36,8%) e 1.886 pazienti di sesso maschile (63,2%), la quale non ha dimostrato alcuna differenza statisticamente significativa nel rischio di irAEs tra i sessi.

Unitamente a questa, è stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariata che nuovamente non ha mostrato differenze statisticamente significative negli irAEs per sesso.

Le osservazioni fatte sono state ulteriormente convalidate con un'analisi retrospettiva di 2 coorti di pazienti interni, che ha confermato questi risultati.

In conclusione, dall'analisi sono emerse solo differenze minime associate al sesso negli irAEs tra i pazienti affetti da cancro che hanno ricevuto una terapia con inibitori del checkpoint immunitario, in accordo con i dati ottenuti dal nostro studio¹⁰².

Recentemente è stato pubblicato uno studio il cui obiettivo era determinare se vi fosse una differenza tra maschi e femmine per quello che riguarda il cambiamento di trattamento secondario allo sviluppo di tossicità da immunoterapia.

Dei 447 pazienti trattati con ICI 281 erano maschi e 166 femmine.

Il 12,5% dei pazienti maschi e l'11,4% delle pazienti femmine trattati con ICI sono andati incontro ad una modifica terapeutica verso un altro trattamento immunoterapico o verso un'altra terapia non immunoterapica a causa delle tossicità indotte del trattamento stesso.

Non è stata riscontrata, tuttavia, alcuna differenza statisticamente significativa tra donne e uomini nel test chi-quadrato e nella regressione logistica multivariata, mentre un numero significativamente maggiore di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva ha cambiato terapia a causa della tossicità.

Lo studio ha quindi concluso che non vi è alcuna differenza significativa per quello che riguarda il cambiamento di trattamento (sia verso un altro trattamento immunoterapico sia verso un'altra terapia non immunoterapica) a causa della tossicità da immunoterapia tra uomini e donne¹⁰³.

Al momento è in corso uno studio presentato al Congresso Europeo di Oncologia Medica (ESMO 2021) che ha arruolato circa 400 pazienti, uomini e donne, affetti da diverse forme di tumore (polmoni, testa-collo, melanomi e altri), tutti trattati con immunoterapia o con terapie combinate (chemioterapia classica e immunoterapia). Le variabili inserite nello studio sono state molteplici (le origini etniche, lo stato civile, il livello di scolarizzazione, l'occupazione, lo stile di vita, il reddito, l'abitudine all'alcol o al fumo, l'attività fisica, l'obesità, i livelli di stress e le abitudini alimentari).

I dati preliminari finora disponibili hanno mostrato, in accordo con i risultati ottenuti nella nostra analisi, che globalmente la proporzione di eventi avversi di qualsiasi grado è simile tra uomini e donne.

Osservando gli eventi di grado maggiore o uguale a 2, cioè quelli più gravi che prevedono trattamenti ad hoc, è emerso che nelle donne l'incidenza è significativamente più alta, indipendentemente dal tipo di tumore e dalla gravità della malattia (61,4% nelle donne contro 27,9% negli uomini)¹⁰⁴.

Appare quindi chiaro come in letteratura vi siano risultati spesso contrastanti e che i dati emersi dal nostro studio siano in parte in disaccordo e in parte in accordo con quelli, seppure esigui, presenti in letteratura.

Gli unici dati emersi dal nostro studio che risultano significativamente associati ad una diversa probabilità di avere avuto irAEs o alla loro gravità sono:

- l'uso "esteso" dell'immunoterapia (doppia dose con intervallo interciclo doppio) ed almeno un irAEs,
- Setting di trattamento (localmente avanzato vs metastatico vs adiuvante) e diversi tipi di irAEs

Alla luce dei dati ottenuti è necessario quindi chiedersi quali siano i limiti del nostro studio e quali possano essere gli elementi che debbano essere implementati al fine di ottenere risultati sempre più affidabili.

Innanzitutto, la coorte di pazienti analizzati è estremamente eterogenea: ci sono differenze tra i pazienti per il tipo di tumore (NSCLC, RCC, melanoma, carcinoma uroteliale, SCCHN, marcinoma della mammella e SCLC), per il tipo di trattamento (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Ipilimumab, Durvalumab), per il setting di trattamento (adiuvante, metastatico o localmente avanzato) e per il fatto che alcuni pazienti abbiano effettuato anche chemioterapia concomitante mentre altri no. Inoltre, vanno considerate le diverse comorbidità che possono essere presenti o meno in ciascun paziente.

Un altro fattore rilevante è la dimensione del campione, relativamente limitata (154 pazienti), e il fatto che il numero di uomini sia maggiore di quello delle donne (106 contro 48).

D'altro canto, trattasi di uno studio che focalizza l'attenzione su una tematica attuale e recente.

È evidente, in conclusione, come quello dell'Oncologia di Genere sia un campo per gran parte ancora inesplorato e che quindi, studi come questo, nonostante i limiti e i risultati ottenuti, acquisiscano un significato rilevante se intesi come un tassello di un puzzle molto più grande ed in divenire, nel quale vengono inclusi sempre più studi che indaghino le differenze di sesso e di genere nella risposta e negli effetti avversi ai trattamenti oncologici, in particolare immunotarapici, nell'ottica di una terapia personalizzata, più specifica per l'individuo, sviluppando farmaci adatti oppure prevedendo dosi appropriate o intervalli di somministrazione diversi.

6. Bibliografia

- [1] Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018)
- [2] www.iss.it
- [3] www.infotrans.it
- [4] Leone AG, Trapani D, Schabath MB, Safer JD, Scout NFN, Lambertini M, Berardi R, Marsoni S, Perrone F, Cinieri S, Miceli R, Morano F, Pietrantonio F. Cancer in Transgender and Gender-Diverse Persons: A Review. *JAMA Oncol.* 2023 Apr 1;9(4):556-563. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7173. PMID: 36757703.
- [5] Dati presentati al convegno dell'Associazione italiana di Oncologia medica (AIOM) sulle "Giornate dell'etica in oncologia"
- [6] Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Editorial: Sex Hormones and Gender Differences in Immune Responses. *Front Immunol.* 2019 May 9;10:1076. doi: 10.3389/fimmu.2019.01076. PMID: 31156632; PMCID: PMC6530401.
- [7] Dupuis ML, Conti F, Maselli A, Pagano MT, Ruggieri A, Anticoli S, Fragale A, Gabriele L, Gagliardi MC, Sanchez M, Ceccarelli F, Alessandri C, Valesini G, Ortona E, Pierdominici M. The Natural Agonist of Estrogen Receptor β Silibinin Plays an Immunosuppressive Role Representing a Potential Therapeutic Tool in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2018 Aug 17;9:1903. doi: 10.3389/fimmu.2018.01903. PMID: 30174672; PMCID: PMC6107853.
- [8] Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016 Apr-Jun;52(2):205-12. doi: 10.4415/ANN_16_02_12. PMID: 27364395.
- [9] GLOBOCAN 2020
- [10] Ministero della Salute. Tumori, i dati Aiom-Airtum "I numeri del cancro in Italia 2023".
- [11] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- [12] www.airc.it

- [13] Dunford A, Weinstock DM, Savova V, et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet.* 2017;49(1):10-16. doi: 10.1038/ng.3726. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27869828; PMCID: PMC5206905.
- [14] Ragavan M, Patel MI. The evolving landscape of sex-based differences in lung cancer: a distinct disease in women. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210100. doi: 10.1183/16000617.0100-2021. PMID: 35022255; PMCID: PMC9488944.
- [15] Bae J-M, Kim EH. Human papillomavirus infection and risk of lung cancer in never-smokers and women: an ‘adaptive’ meta-analysis. *Epidemiol Health* 2015; 37: e2015052. doi: 10.4178/epih/e2015052. PMID: 26602770; PMCID: PMC4722221.
- [16] Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 287–295. doi: 10.2214/AJR.10.5412. PMID: 21257878.
- [17] Yim S-H, Chung Y-J. Molecular epidemiology of female lung cancer. *Cancers* 2011; 3: 1861–1876. doi: 10.3390/cancers3021861. PMID: 24212786; PMCID: PMC3757394.
- [18] Berardi R, Verdecchia L, Paolo MD, et al. Women and lung cancer: clinical and molecular profiling as a determinate for treatment decisions: a literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 223–236. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.06.008. Epub 2008 Aug 22. PMID: 18722785.
- [19] MacRosty CR, Rivera MP. Lung cancer in women: a modern epidemic. *Clin Chest Med* 2020; 41: 53–65. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.005. Epub 2020 Jan 2. PMID: 32008629.
- [20] Pirie K, Peto R, Green J, et al. Lung cancer in never smokers in the UK Million Women Study. *Int J Cancer* 2016; 139: 347–354. doi: 10.1002/ijc.30084. Epub 2016 Mar 31. PMID: 26954623; PMCID: PMC4864444.
- [21] North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: what’s new? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 25: 87–94. doi: 10.1053/j.semtcvs.2013.05.002. PMID: 24216523; PMCID: PMC3827695.

- [22] Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer-Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65: 198–204. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.027. Epub 2009 Dec 23. PMID: 20031346.
- [23] Quaderni del Ministero della Salute n. 26, aprile 2016
- [24] Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517-9. doi: 10.1056/NEJMe1205943. Epub 2012 Jun 2. PMID: 22658126.
- [25] Linee guida Aiom “GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA” (Ed. 2021).
- [26] Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, Gelber RD, Goldhirsch A. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6):737-746. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4. Epub 2018 May 16. PMID: 29778737.
- [27] Conforti F, Pala L, Bagnardi V, Viale G, De Pas T, Pagan E, Pennacchioli E, Cocorocchio E, Ferrucci PF, De Marinis F, Gelber RD, Goldhirsch A. Sex-Based Heterogeneity in Response to Lung Cancer Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Aug 1;111(8):772-781. doi: 10.1093/jnci/djz094. PMID: 31106827; PMCID: PMC6695312.
- [28] Conforti F, Pala L, Pagan E, Bagnardi V, De Pas T, Queirolo P, Pennacchioli E, Catania C, Cocorocchio E, Ferrucci PF, Saponara M, Orsolini G, Zagami P, Nicoló E, De Marinis F, Tortora G, Bria E, Minucci S, Joffe H, Veronesi P, Wargo J, Rosenthal R, Swanton C, Mantovani A, Gelber RD, Viale G, Goldhirsch A, Giaccone G. Sex-Based Dimorphism of Anticancer Immune Response and Molecular Mechanisms of Immune Evasion. *Clin Cancer Res*. 2021 Aug 1;27(15):4311-4324. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0136. Epub 2021 May 20. PMID: 34016641; PMCID: PMC7611463.
- [29] Capone I, Marchetti P, Ascierio PA, Malorni W, Gabriele L. Sexual Dimorphism of Immune Responses: A New Perspective in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018 Mar 21;9:552. doi: 10.3389/fimmu.2018.00552. PMID: 29619026; PMCID: PMC5871673.
- [30] Unger JM, Vaidya R, Albain KS, LeBlanc M, Minasian LM, Gotay CC, Henry NL, Fisch MJ, Lee SM, Blanke CD, Hershman DL. Sex Differences in Risk of

Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2022 May 1;40(13):1474-1486. doi: 10.1200/JCO.21.02377. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119908; PMCID: PMC9061143.

[31] Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:7-18. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.003. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26922661.

[32] Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3815-22. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1167. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28915085.

[33] Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28822576.

[34] Ellis S, Vierra AT, Millsop JW, et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(4):1130-43. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.105. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360716; PMCID: PMC7492441.

[35] Larsabal M, Marti A, Jacquemin C, et al. Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:863-70. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.044. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28094061.

[36] Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 1;28(Suppl 4):iv119-42. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36270461.

[37] De Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4431-9. doi: 10.1210/jc.2016-2300. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27571185; PMCID: PMC5095250.

- [38] Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(3):583-9. doi: 10.1093/annonc/mdw640. PMID: 27998967; PMCID: PMC5834017.
- [39] Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr.* 2018; 2(3):1-9. doi: 10.1093/jncics/pky021. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30057972; PMCID: PMC6054022.
- [40] Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):e15. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70031-7. Epub 2013 Jul 9. PMID: 24622375; PMCID: PMC4106239.
- [41] Hescot S, Haissaguerre M, Pautier P, et al. Immunotherapy-induced Addison's disease: A rare, persistent and potentially lethal side-effect. *Eur J Cancer.* 2018;97:57-8. doi: 10.1016/j.ejca.2018.04.001. Epub 2018 May 3. PMID: 29731229.
- [42] Paepegaey A, Lheure C, Ratour C, et al. Polyendocrinopathy resulting from pembrolizumab in a patient with a malignant melanoma. *J Endocr Soc.* 2017;1(6): 646–9. doi: 10.1210/js.2017-00170. PMID: 29264517; PMCID: PMC5686573.
- [43] Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol* 2016;85:331-9. doi: 10.1111/cen.13063. Epub 2016 Apr 13. PMID: 26998595.
- [44] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064. PMID: 28973656; PMCID: PMC5838579.
- [45] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline”. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-68. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29442540; PMCID: PMC6481621.
- [46] El Majzoub I, Qdaisat A, Thein KZ, et al. Adverse effects of immune checkpoint therapy in cancer patients visiting the emergency department of a

- comprehensive cancer center. *Ann Emerg Med.* 2019;73(1):79-87. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.04.019. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29880440.
- [47] Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, et al. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):406-17. doi: 10.1111/apt.13281. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26079306.
- [48] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.
- [49] Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:473-86. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.58. Epub 2016 May 4. PMID: 27141885.
- [50] Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs* 2013;31:1071-7. doi: 10.1007/s10637-013-9939-6. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23408334.
- [51] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1607-16. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2453. PMID: 27540850.
- [52] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1792. PMID: 30242316; PMCID: PMC6440712.
- [53] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-68. doi: 10.1056/NEJMra1703481. PMID: 29320654.
- [54] Lomax AJ, McGuire HM, McNeil C, et al. Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: Case series and immunophenotypic analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(9):1277-85. doi: 10.1111/1756-185X.13076. Epub 2017 May 8. PMID: 28480561.
- [55] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J*

Immunother Cancer. 2017;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z. PMID: 29162153; PMCID: PMC5697162.

[56] Suresh K, Psoter KJ, Voong KR, et al. Impact of checkpoint inhibitor pneumonitis on survival in NSCLC patients receiving immune checkpoint immunotherapy. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):494-502. doi: 10.1016/j.jtho.2018.11.016. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30503891.

[57] Katsura H, Suga Y, Araya T, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *J Cancer.* 2019;10(10):2139-44. doi: 10.7150/jca.31217. PMID: 31258716; PMCID: PMC6584408.

[58] Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1- related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung cancer.* 2018;125:212-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.001. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30429022.

[59] Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. cancer and kidney international network workgroup on immune checkpoint inhibitors. adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: A narrative review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-9. doi: 10.1159/000455014. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28076863.

[60] Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016;90:638–47. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.008. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27282937; PMCID: PMC4983464.

[61] Vandiver JW, Singer Z, Harshbenger C, et al. Severe hyponatremia and immune nephritis following an initial infusion of nivolumab. *Target Oncol.* 2016;11:553-6. doi: 10.1007/s11523-016-0426-9. PMID: 26940583.

[62] Jung K, Zen X, Bilusic M, et al. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):188. doi: 10.1186/s12882-016-0408-2. PMID: 27876011; PMCID: PMC5120473.

[63] Abdel-Rahman O, Fouad M. A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors.

Immunotherapy. 2016;8(5):665-74. doi: 10.2217/imt-2015-0020. PMID: 27140415.

[64] Bottlaender L, Breton AL, Laforcade L, et al. Acute interstitial nephritis after sequential ipilimumab - nivolumab therapy of metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):57. doi: 10.1186/s40425-017-0261-2. PMID: 28716106; PMCID: PMC5514510.

[65] Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):2. doi: 10.1186/s40425-018-0478-8. PMID: 30612580; PMCID: PMC6322290.

[66] Kishi S, Minato M, Saijo A, et al. IgA Nephropathy after Nivolumab Therapy for Postoperative Recurrence of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Intern Med*. 2018;57(9):1259-63. doi: 10.2169/internalmedicine.9814-17. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29279511; PMCID: PMC5980806.

[67] Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017; 73:1–8. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.001. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28064139.

[68] Spain L, Walls G, Julve M, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol*. 2017; 28(2):377-85. doi: 10.1093/annonc/mdw558. PMID: 28426103.

[69] Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (pd- 1) antibodies. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1216–22. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1912. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2017 Oct 1;74(10):1271. PMID: 28873125; PMCID: PMC5710300.

[70] Bruna J, Argyriou AA, Anastopoulou GG, et al. Incidence and characteristics of neurotoxicity in immune checkpoint inhibitors with focus on neuromuscular events: Experience beyond the clinical trials. *J Peripher. Nerv Syst*. 2020;25(2):171-77. doi: 10.1111/jns.12371. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32166812.

[71] Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(6):659-68. doi: 10.1097/WCO.0000000000000503. PMID: 28938341.

- [72] Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst.* 2019;24(S2):S74–85. doi: 10.1111/jns.12339. PMID: 31393660.
- [73] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55. doi: 10.1056/NEJMoa1609214. PMID: 27806233; PMCID: PMC5247797.
- [74] Tomita Y, Sueta D, Kakiuchi Y, et al. Acute coronary syndrome as a possible immune-related adverse event in a lung cancer patient achieving a complete response to anti-PD-1 immune checkpoint antibody. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2893-5. doi: 10.1093/annonc/mdx326. PMID: 28651328.
- [75] Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. A. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2017; 69(11);1751-63. doi: 10.1002/acr.23177. Epub 2017 Sep 21. PMID: 27998041; PMCID: PMC5478477.
- [76] Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):553-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.011. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29573850; PMCID: PMC6150859.
- [77] Kostine M, Finckh A, Bingham CO 3 , et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2020;0:1-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32327425; PMCID: PMC7788064.
- [78] Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168: 121-30. doi: 10.7326/M17-2073. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29297009.
- [79] Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a

- systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17:387-94. doi: 10.1080/14737140.2017.1296765. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28277102.
- [80] Emens LA, Davis SL, Olivier SCN, et al. Association of cancer immunotherapy with acute macular neuroretinopathy and diffuse retinal venulitis. *Jama Ophthalmol.* 2019;137:96-100. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.5191. PMID: 30383154; PMCID: PMC6439799.
- [81] Thomas M, Armenti ST, Ayres MB, et al. Uveal effusion after immune checkpoint inhibitor therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:553-6. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0920. PMID: 29677240; PMCID: PMC6145660.
- [82] Davis EJ, Salem JE, Young A, et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist.* 2019;24:584-8. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0574. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30819785; PMCID: PMC6516131.
- [83] Delanoy N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* 2019;6:e48-57. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30175-3. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30528137.
- [84] Schwab KS, Heine A, Weimann T, et al. Development of hemolytic anemia in a nivolumab-treated patient with refractory metastatic squamous cell skin cancer and chronic lymphatic leukemia. *Case Rep Oncol.* 2016;9:373-8. doi: 10.1159/000447508. PMID: 27462240; PMCID: PMC4939691.
- [85] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74. doi: 10.1093/annonc/mdv623. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26715621.
- [86] Luo HS, Xu HY, Du ZS, Li XY, Wu SX, Huang HC, Lin LX. Impact of sex on the prognosis of patients with esophageal squamous cell cancer underwent definitive radiotherapy: a propensity score-matched analysis. *Radiat Oncol.* 2019 May 2;14(1):74. doi: 10.1186/s13014-019-1278-0. PMID: 31046792; PMCID: PMC6498616.
- [87] Keck B, Ott OJ, Häberle L, Kunath F, Weiss C, Rödel C, Sauer R, Fietkau R, Wullich B, Krause FS. Female sex is an independent risk factor for reduced overall

survival in bladder cancer patients treated by transurethral resection and radio- or radiochemotherapy. *World J Urol.* 2013 Oct;31(5):1023-8. doi: 10.1007/s00345-012-0971-5. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23090757.

[88] Matsuki H, Hiroshima Y, Miyake K, Murakami T, Homma Y, Matsuyama R, Morioka D, Kurotaki D, Tamura T, Endo I. Reduction of gender-associated M2-like tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of patients with pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Feb;28(2):174-182. doi: 10.1002/jhbp.883. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33316125.

[89] Mangesius J, Seppi T, Bates K, Arnold CR, Minasch D, Mangesius S, Kerschbaumer J, Lukas P, Ganswindt U, Nevinny-Stickel M. Hypofractionated and single-fraction radiosurgery for brain metastases with sex as a key predictor of overall survival. *Sci Rep.* 2021 Apr 21;11(1):8639. doi: 10.1038/s41598-021-88070-5. PMID: 33883632; PMCID: PMC8060341.

[90] Roengvoraphoj O, Eze C, Niyazi M, Li M, Hildebrandt G, Fietkau R, Belka C, Manapov F. Prognostic role of patient gender in limited-disease small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017 Feb;193(2):150-155. English. doi: 10.1007/s00066-016-1073-x. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27853828.

[91] Rowse PG, Jaroszewski DE, Thomas M, Harold K, Harmsen WS, Shen KR. Sex Disparities After Induction Chemoradiotherapy and Esophagogastrectomy for Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2017 Oct;104(4):1147-1152. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.030. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28842111.

[92] Wolff HA, Conradi LC, Beissbarth T, Leha A, Hohenberger W, Merkel S, Fietkau R, Raab HR, Tschmelitsch J, Hess CF, Becker H, Wittekind C, Sauer R, Rödel C, Liersch T; German Rectal Cancer Study Group. Gender affects acute organ toxicity during radiochemotherapy for rectal cancer: long-term results of the German CAO/ARO/AIO-94 phase III trial. *Radiother Oncol.* 2013 Jul;108(1):48-54. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.009. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23768685.

[93] Annunziato L. e Di Renzo G., *Trattato di Farmacologia* (Terza edizione). Edizioni Idelson-Gnocchi 1908, 2021.

- [94] Raimondi A, Fucà G, Leone AG, Lonardi S, Antoniotti C, Smiroldo V, Amatu A, Tampellini M, Ritorto G, Murialdo R, Clavarezza M, Zaniboni A, Berenato R, Ratti M, Corallo S, Morano F, Di Bartolomeo M, Di Maio M, Pietrantonio F. Impact of age and gender on the efficacy and safety of upfront therapy with panitumumab plus FOLFOX followed by panitumumab-based maintenance: a pre-specified subgroup analysis of the Valentino study. *ESMO Open*. 2021 Oct;6(5):100246. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100246. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34416469; PMCID: PMC8379288.
- [95] Marmorino F, Rossini D, Lonardi S, Moretto R, Zucchelli G, Aprile G, Dell'Aquila E, Ratti M, Bergamo F, Masi G, Urbano F, Ronzoni M, Libertini M, Borelli B, Randon G, Buonadonna A, Allegrini G, Pella N, Ricci V, Boccaccino A, Latiano TP, Cordio S, Passardi A, Tamburini E, Boni L, Falcone A, Cremolini C. Impact of age and gender on the safety and efficacy of chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1969-1977. doi: 10.1093/annonc/mdz403. PMID: 31573612.
- [96] Hohla F, Hopfinger G, Romeder F, Rinnerthaler G, Bezan A, Stättner S, Hauser-Kronberger C, Ulmer H, Greil R. Female gender may predict response to FOLFIRINOX in patients with unresectable pancreatic cancer: a single institution retrospective review. *Int J Oncol*. 2014 Jan;44(1):319-26. doi: 10.3892/ijo.2013.2176. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24247204.
- [97] Lim H, Kim SY, Lee E, Lee S, Oh S, Jung J, Kim KS, Moon A. Sex-Dependent Adverse Drug Reactions to 5-Fluorouracil in Colorectal Cancer. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(4):594-600. doi: 10.1248/bpb.b18-00707. PMID: 30930418.
- [98] Mueller F, Büchel B, Köberle D, Schürch S, Pfister B, Krähenbühl S, Froehlich TK, Largiader CR, Joerger M. Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies: results from a prospective population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Feb;71(2):361-70. doi: 10.1007/s00280-012-2018-4. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23139054.
- [99] <https://ilbolive.unipd.it/>

- [100] Taghizadeh H, Zöchbauer-Müller S, Mader RM, Müllauer L, Klikovits T, Bachleitner-Hofmann T, Hoda MA, Prager GW. Gender differences in molecular-guided therapy recommendations for metastatic malignant mesothelioma. *Thorac Cancer*. 2020 Jul;11(7):1979-1988. doi: 10.1111/1759-7714.13491. Epub 2020 May 21. PMID: 32438515; PMCID: PMC7327667.
- [101] Wahli, M.N., Hayoz, S., Hoch, D. et al. The role of immune checkpoint inhibitors in clinical practice: an analysis of the treatment patterns, survival and toxicity rates by sex. *J Cancer Res Clin Oncol* 149, 3847–3858 (2023). doi: 10.1007/s00432-022-04309-2. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35997822; PMCID: PMC10314838.
- [102] Jing Y, Zhang Y, Wang J, Li K, Chen X, Heng J, Gao Q, Ye Y, Zhang Z, Liu Y, Lou Y, Lin SH, Diao L, Liu H, Chen X, Mills GB, Han L. Association Between Sex and Immune-Related Adverse Events During Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Oct 1;113(10):1396-1404. doi: 10.1093/jnci/djab035. PMID: 33705549.
- [103] Chua KJ, Kronstedt S, Kaldany A, Srivastava A, Doppalapudi SK, Liu H, Tarhini AA, Gatti-Mays M, Gaughan E, Hu-Lieskovan S, Aljumaily R, Nepple K, Schneider B, Sterling J, Singer EA. Comparing the rate of immunotherapy treatment change due to toxicity by sex. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2024 Jan 8;7(2):e1932. doi: 10.1002/cnr2.1932. Epub ahead of print. PMID: 38189893; PMCID: PMC10849926.
- [104] La Repubblica.