



# RACCOMANDAZIONI “ONCOLOGIA DI GENERE”

v.02 04.07.2023

## Elenco dei partecipanti

Esperti	Affiliazione
Rossana Berardi	Coordinatrice Working Group Raccomandazioni COMUNICAZIONE AIOM – Consigliere nazionale AIOM Ordinario di Oncologia Università Politecnica delle Marche – Direttrice Clinica Oncologica AOU delle Marche
Giovannella Baggio	Presidente Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere Professore Ordinario (fuori ruolo), Studioso Senior, Università di Padova – Cattedra di Medicina di Genere 2012-2017 Scientific Editor of the <i>Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine</i> Componente del Consiglio Superiore di Sanità del Ministero della Salute
Anna Maria Moretti	Presidente Nazionale Società Scientifica GISeG (Gruppo Italiano Salute e Genere) Presidente Società Internazionale IGM (International Gender Medicine)
Elena Ortona	Direttrice - Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Roberto Papa	Responsabile Gruppo Metodologico del Working Group Raccomandazioni Oncologia di Genere AIOM Dirigente Medico Responsabile SOSD Qualità, Rischio Clinico, Innovazione Gestionale e Tecnologica - AOU delle Marche
Marialuisa Appetecchia	Direttrice Unità Operativa di Endocrinologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena – IFO IRCCS
Teresita Mazzei	Professore Ordinario di Farmacologia, Università di Firenze Scientific Editor of the <i>Journal of Chemotherapy</i>
Saverio Cinieri	Presidente AIOM
Tiziana Vavalà	Referente per la Medicina di Genere presso AOU Città della Salute e della Scienza, Torino Referente per la Regione Piemonte della Società Scientifica GISeG (Gruppo Italiano Salute e Genere) Consigliere Regionale AIOM Regione Piemonte Dirigente medico specialista in Oncologia presso la SC di Oncologia 1U, Dipartimento di Oncologia – AOU Città della Salute e della Scienza, corso Bramante 88, Torino
Filippo Pietrantonio	Dipartimento di Oncologia Medica – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

## Gruppo Metodologico

Esperti	Affiliazione
Rossana Berardi	Coordinatrice Working Group Raccomandazioni COMUNICAZIONE AIOM – Consigliere nazionale AIOM Ordinario di Oncologia Università Politecnica delle Marche – Direttrice Clinica Oncologica AOU delle Marche
Roberto Papa	Responsabile Gruppo Metodologico del Working Group Raccomandazioni Oncologia di Genere AIOM Dirigente Medico Responsabile SOSD Qualità, Rischio Clinico, Innovazione Gestionale e Tecnologica - AOU delle Marche
Francesca Rossi	Socio AIOM Medico in Formazione Specialistica, Università Politecnica delle Marche
Valentina Tarantino	Socio AIOM Data manager e dottoranda Clinica Oncologica AOU delle Marche – Università Politecnica delle Marche
Marta Bianchini	Socio AIOM Dirigente Medico Unità Operativa di Endocrinologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena -IFO IRCCS

## Sommario

INTRODUZIONE	
- Rossana Berardi .....	5
RIASSUNTO .....	7
METODOLOGIA UTILIZZATA	
- Roberto Papa .....	22
RACCOMANDAZIONI SU TEMATICHE SPECIFICHE	
- Alessandro Parisi, Marco Maruzzo, Valentina Tarantino .....	24
ALLEGATO 1. Strategia di ricerca e risultati delle evidenze reperite dalla letteratura .....	46
ALLEGATO 2. Evidence report .....	48
BIBLIOGRAFIA.....	100

## INTRODUZIONE

- Rossana Berardi

**Consigliere Nazionale AIOM**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito **"medicina genere-specifica"** 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. La comprensione del significato della medicina di genere origina, pertanto, dal riconoscimento che tra uomo e donna esistono differenze determinate da un lato da fattori biologici (che più propriamente definiscono il sesso, ovvero l'insieme delle caratteristiche genetiche, biologiche e fisiologiche che determinano il fenotipo maschile, femminile e intersessuale), dall'altro da fattori ambientali, sociali, culturali e relazionali (che definiscono il genere, che è la risultante dell'azione di tutti questi fattori che attribuiscono comportamenti, azioni, ruoli diversi che possono cambiare nel tempo e nel contesto sociale in cui queste caratteristiche si costruiscono).

L'**"oncologia di genere"** si inserisce in questo contesto rappresentando l'ambito della medicina di genere relativo all'oncologia.

Si tratta di un nuovo approccio metodologico che pone attenzione alle differenze sia nella fisiopatologia che nell'epidemiologia, nonché nelle manifestazioni cliniche delle patologie, con un conseguente impatto sulla prevenzione, diagnosi, risposta al trattamento, sia sull'appropriatezza, la sicurezza e l'accesso alle cure, coinvolgendo tutti i professionisti sanitari e gli operatori coinvolti a diverso titolo nel percorso diagnostico, terapeutico ed assistenziale. Va sottolineato che l'oncologia di genere, e più in generale la medicina di genere non rappresentano la *medicina delle donne*, né riguardano il *gender gap*, bensì studiano e approfondiscono le differenze legate a sesso e genere in ambito sanitario. Tali differenze si affiancano ad altre caratteristiche quali l'orientamento sessuale e l'identità di genere, le quali rappresentano ulteriori tematiche distinte tra loro. L'orientamento sessuale si riferisce, infatti, al sesso degli individui verso cui la persona prova attrazione emozionale, romantica e/o sessuale. Sebbene le categorie dell'orientamento sessuale includano tipicamente persone attratte da persone del sesso opposto (eterosessuali), dello stesso sesso (omosessuali) o entrambi (bisessuali), le evidenze scientifiche hanno suggerito il ripensamento dell'orientamento sessuale come un continuum. L'identità di genere, invece, è il senso di appartenenza di una persona ad un sesso e ad un genere con cui essa si identifica, ovvero se si percepisce nel sesso maschile o nel sesso femminile e se si percepisce nel genere maschile, nel genere femminile o in qualcosa di diverso da questi due generi (genere non-binario). Se una persona presenta un'identità di genere diversa dal sesso e/o dal genere assegnatogli alla nascita, allora è definita transgender. Al contrario, invece, è definita cisgender la persona la cui identità di genere è in linea con il sesso assegnato alla nascita. Gli acronimi LGBTQ, LGBTQI, LGBTQIA, LGBTQIA+, LGBTQQIA+ sono oggi utilizzati per designare sinteticamente l'insieme delle minoranze sessuali, cioè tutte le persone che per orientamento sessuale, identità e/o espressione di genere, caratteristiche anatomiche non aderiscono agli standard del binarismo cisessuale e dell'eterosessualità.

È evidente che oggi appare quanto mai necessario avere una visione globale ed olistica del concetto di salute, che presuppone la presa in carico della “persona”, che deve essere valutata oltre che sulle caratteristiche biologiche e fisiologiche anche sulla base di tutti i fattori personali, culturali e sociali che la caratterizzano. Occorre valutare come questi fattori influenzino la diagnosi e la prognosi delle malattie, nonché la risposta alle terapie, e promuovere una formazione e un’attenzione speciale in questo ambito, anche nel contesto della ricerca.

In senso più ampio, anche i servizi sanitari devono essere organizzati e forniti con protocolli o procedure di funzionamento che tengano conto del genere e allo stesso modo i comportamenti individuali dei professionisti devono consentire l'accesso di una persona alle informazioni, al supporto e ai servizi sanitari, evitando *diseguaglianze di genere* che in ultimo potrebbero tradursi in rischio per la salute, anche a causa del cosiddetto *gender bias* o pregiudizio di genere che, applicato alla ricerca clinica e farmacologica e alle professioni di cura, porta a trattare le persone senza considerare le differenze legate al sesso e al genere.

Da qui la necessità di porre particolare attenzione a tale approccio, per garantire la massima efficacia ed appropriatezza delle cure.

Il presente documento rappresenta il frutto di un corposo e impegnativo lavoro promosso per la prima volta in questo ambito da AIOM. Un panel qualificato di esperti del settore, mediante la valutazione della revisione della letteratura specifica con metodologia di consensus conference, ha individuato un set di buone pratiche provenienti dalle migliori evidenze scientifiche e dall’opinione degli esperti stessi consultati riguardo le migliori strategie da applicare in tema di **oncologia di genere** rispetto ai seguenti ambiti:

1. organizzazione sanitaria
2. terapia
3. fattori ospite-specifici
4. biologia del tumore
5. comunicazione ed interventi sociali.

Il fine è quello di porre l’attenzione su una tematica di sempre maggiore rilevanza socio-sanitaria e di fornire uno strumento utile per i professionisti sanitari per la migliore presa in carico dei pazienti oncologici, in una visione globale del concetto di salute.

## RIASSUNTO

### Introduzione

Per lungo tempo ha prevalso una visione androcentrica della Medicina e l'interesse per la salute delle donne è stato relegato ad aspetti specifici riguardanti la riproduzione.

A partire dagli anni '90, la Medicina tradizionale ha subito un'evoluzione significativa a causa di un approccio innovativo volto a studiare come il genere e tutti i fattori che lo definiscono (biologico, ambientale, culturale e socioeconomico) influenzano la fisiologia, fisiopatologia e caratteristiche cliniche delle malattie.

Nel campo dell'Oncologia, escludendo i tumori propri del sesso maschile o femminile, una quantità crescente di dati mostra differenze nella comparsa di malattie oncologiche comuni a uomini e donne, così come nella risposta e gli eventi avversi associati alle terapie.

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.

Obiettivo di queste Raccomandazioni è quello di raccogliere le evidenze disponibili circa il vasto tema dell'“Oncologia di Genere”, declinato nelle cinque forme: **organizzazione sanitaria, terapia, fattori ospite-specifici, biologia del tumore, comunicazione ed interventi sociali.**

**Metodi:** è stato costituito un *working group* approvato dal Consiglio Direttivo dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) costituito da un panel scientifico, al fine di realizzare una valutazione delle prove di efficacia in materia, mediante la metodologia della “*consensus conference*”. Attraverso l'applicazione di una variante del metodo Delphi (il metodo RAND UCLA modificato), i componenti del gruppo hanno valutato una matrice contenente affermazioni in parte provenienti dalla letteratura scientifica, in parte prodotte dagli esperti stessi (Good Practice Point, GPP), riguardo le seguenti tematiche:

1. organizzazione sanitaria
2. terapia
3. fattori ospite-specifici
4. biologia del tumore
5. comunicazione ed interventi sociali.

Le valutazioni formulate attraverso un giudizio di rilevanza secondo una scala da 1 a 9, sono state prodotte attraverso l'esecuzione di più round, dove ogni round è stato definito in base al feedback della precedente valutazione. È stata prevista la presenza di un gruppo di supporto metodologico che ha curato la raccolta delle informazioni e ha elaborato i dati. La ricerca degli articoli scientifici è stata condotta online su PubMed/Medline, utilizzando un rigoroso protocollo di ricerca, valutazione e selezione della letteratura. In ultimo, a corredo di ogni specifico argomento affrontato, il gruppo ha ritenuto opportuno presentare alcuni *case studies* di successo.

**Risultati:** in seguito alla lettura e all'analisi delle evidenze reperite nella letteratura, gli articoli che hanno rispettato i criteri di inclusione nel periodo temporale considerato (2012-2022) sono risultati essere 42 da cui sono stati estratti 50 statements (o raccomandazioni) relativi all'ambito dell'Oncologia di Genere.

Ai partecipanti al panel è stata data la possibilità di proporre ulteriori evidenze provenienti da studi non inclusi nei risultati della ricerca, da cui sono stati estratti 32 statements, e di formulare raccomandazioni non derivate dalla letteratura come Good Practice Point (GPP), delle quali ne sono state elaborate 4.

In seguito a valutazione di rilevanza da parte del panel di esperti, è risultato che 81 raccomandazioni hanno ottenuto un punteggio maggiore di 7, 3 un punteggio compreso tra 4 e 6.9 e 2 un punteggio inferiore a 4.

Di seguito riportiamo gli statements che hanno ottenuto la valutazione alta (7-9) relativamente a ciascun ambito.

### Box 1: Organizzazione sanitaria

Raccomandazione	Valutazione
Gli oncologi dovrebbero impegnarsi in un processo clinico decisionale condiviso, in particolare nei contesti in cui le priorità dei pazienti differiscono dalle linee guida o nella discussione di trattamenti legati al genere (ad esempio terapie ormonali, chirurgia) <sup>1</sup> .	9
Gli effetti indesiderati (AEs) sintomatici riferiti dai pazienti dovrebbero essere inclusi nel monitoraggio di routine per fare ulteriore luce sulle potenziali differenze legate al sesso <sup>2</sup> .	9
È importante promuovere ricerca pre-clinica, clinica e traslazionale in ambito oncologico che tenga conto di un'ottica di genere.	9
È necessaria maggiore formazione degli operatori sanitari in ambito di Medicina di Genere e di Oncologia di Genere.	9
Nella ricerca oncologica pre-clinica e clinica è fondamentale disaggregare i dati per sesso e genere, in accordo con le linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca, redatte dal Gruppo di Lavoro (GdL) ricerca e innovazione dell'Osservatorio per il monitoraggio dell'applicazione della Medicina di Genere nel SSN e consultabili sul sito dello stesso <sup>3</sup> .	9
È indispensabile nella predisposizione di Percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) dedicati alle patologie oncologiche tenere in considerazione le differenze biologiche esistenti tra uomini e donne in vari tipi di neoplasie e porre attenzione ai fattori socio-economici che influiscono sullo stato di salute, per definire percorsi di presa in carico in ottica di genere che possano essere così facilitati e personalizzati per i/le pazienti <sup>3</sup> .	9



Raccomandazione	Valutazione
Dovrebbe esserci un pooling tra i databases degli studi clinici per aumentare il potere statistico di identificare le tendenze degli AEs (adverse events) in base al sesso <sup>2</sup> .	9
Date le differenze tra i sessi osservate in Oncologia, il sesso dovrebbe rappresentare un importante fattore di stratificazione da includere in tutti i trial clinici randomizzati per meglio comprendere le differenze biologiche tra uomini e donne al fine di migliorare le terapie biologiche <sup>4</sup> .	9
I reparti oncologici dovrebbero assicurare che i criteri degli studi clinici non escludano i partecipanti in base al sesso, agli ormoni o allo stato di HIV, a meno che non sia clinicamente indicato <sup>1</sup> .	9
I reparti oncologici dovrebbero garantire che una formazione di tipo culturale relativa alle persone appartenenti a minoranze di sesso e di genere (SGM) sia richiesta a tutto il personale sanitario <sup>1</sup> .	8,5
Percorsi formativi dovrebbero essere necessari per istruire gli oncologi sui bisogni sanitari degli individui appartenenti a minoranze di sesso e di genere (SGM) e per far sviluppare loro capacità di comunicazione affermativa con lo scopo di facilitare l'assistenza centrata sul paziente anche per queste persone <sup>5</sup> .	8
I reparti oncologici dovrebbero garantire politiche di reclamo chiare e accessibili per i pazienti che subiscono discriminazioni <sup>1</sup> .	8
Una valutazione clinica completa dei pazienti, che comprenda la valutazione funzionale e il profilo di comorbidità oltre all'età anagrafica, insieme al potenziale rischio previsto di tossicità correlata al trattamento, dovrebbe essere sempre effettuata prima dell'inizio di un trattamento di prima linea, al fine di guidare la scelta terapeutica massimizzando il profilo rischio-beneficio <sup>6</sup> .	8
Le evidenze riguardanti le differenze di genere riscontrate nel carcinoma polmonare possono giustificare un cambiamento nei programmi di screening: dovrebbero essere valutati differenti criteri di selezione ai programmi di screening per il cancro del polmone a seconda del genere, per poter garantire uguali opportunità di partecipazione permettendo così che entrambi i generi possano beneficiarne <sup>7</sup> .	8
Da una revisione della letteratura emergono evidenze di disparità di genere nei pazienti affetti da carcinoma polmonare nell'accesso ai servizi sanitari e ai trattamenti nei paesi sviluppati. Tuttavia, non sono disponibili evidenze nei paesi in via di sviluppo, per cui sono necessari ulteriori studi per capire in questi contesti eventuali disuguaglianze di genere e disegnare interventi atti a migliorare la sopravvivenza di pazienti affetti da carcinoma polmonare <sup>8</sup> .	8

Raccomandazione	Valutazione
Sono necessarie maggiori formazione e ricerca per colmare le lacune di conoscenza degli operatori sanitari (oncologi, altri specialisti, infermieri ecc.) sui pazienti oncologici LGBTQ2SPIA+ (lesbian, gay, bisexual, trans, queer, two-spirit, pansexual, intersex, asexual, plus) al fine di fornire un'assistenza inclusiva a questi pazienti.	8
Per promuovere una ricerca e un'assistenza più eque per i pazienti SGM (sexual and gender minorities), i dati SOGI dovrebbero essere inclusi nei registri dei tumori e negli studi clinici e dovrebbero essere aumentate le opportunità di finanziamento per la formazione della prossima generazione di ricercatori, al fine di aumentare la consapevolezza dei problemi di salute tra le persone SGM <sup>9</sup> .	8
I trial clinici in oncologia dovrebbero riportare estesamente gli outcomes di safety, qualità della vita, efficacia ed attività in base al sesso, come pubblicazioni ancillari oppure come materiale supplementare.	8
Sono necessarie maggiori formazione e ricerca per colmare le lacune di conoscenza dei radioterapisti sui pazienti oncologici LGBTQ2SPIA+ (lesbian, gay, bisexual, trans, queer, two-spirit, pansexual, intersex, asexual, plus) al fine di fornire un'assistenza inclusiva a questi pazienti <sup>10</sup> .	8
I problemi di fondo relativi allo screening oncologico nei pazienti appartenenti a minoranze di sesso e di genere devono essere compresi per definire i futuri approcci clinici e istituzionali in modo da migliorare l'assistenza sanitaria <sup>11</sup> .	8
Studi di popolazione o meta-analisi dovrebbero essere condotti per incoraggiare la discussione sull'inclusione delle caratteristiche di sesso e genere nel processo decisionale per il trattamento personalizzato dei pazienti con metastasi cerebrali <sup>12</sup> .	8
I pazienti dovrebbero avere a disposizione diverse vie per rivelare le informazioni SOGI (sexual orientation and gender identity), come ad esempio i moduli ospedalieri (sia scritti che online) e le domande verbali da parte degli operatori sanitari, parte integrante dell'anamnesi e dell'analisi socio-demografica <sup>13</sup> .	7
Durante i ricoveri ospedalieri, valutare il comfort del paziente nel condividere la stanza con una persona con un SOGI diverso (sexual orientation and gender identity) diverso può essere utile per determinare le politiche ospedaliere e comunicarle ai pazienti al momento del ricovero <sup>13</sup> .	7
I reparti oncologici dovrebbero garantire la disponibilità di bagni per tutti i generi <sup>1</sup> .	7

Raccomandazione	Valutazione
I reparti oncologici dovrebbero garantire moduli di accettazione con un linguaggio che non faccia supposizioni sull'anatomia in base al genere (ad esempio, "solo per le donne: quando ha avuto l'ultima mestruazione?") <sup>1</sup> .	7
I reparti di oncologia dovrebbero garantire moduli di accettazione inclusivi delle persone appartenenti a minoranze di sesso e di genere, includendo opzioni di risposta che comprendano le identità SGM (sexual and gender minorities) (ad esempio, le domande sul genere dovrebbero includere opzioni nonbinary, agender, genderfluid, genderqueer e/o altre) <sup>1</sup> .	7
I reparti oncologici dovrebbero impegnarsi in una raccolta dati completa, che comprenda l'interrogazione dell'orientamento sessuale, dell'identità di genere (compreso se una persona è transgender) e dell'anatomia, e prendere in considerazione il controllo dei livelli ormonali <sup>1</sup> .	7

*Se non riportata referenza bibliografia, trattasi di statement generato come "Good Practice Point" (GPP).*

## Box 2: Terapia

Raccomandazione	Valutazione
<p>La maggiore severità di eventi avversi sia sintomatici che ematologici nelle donne trattate con diverse modalità terapeutiche conferma che esiste una differenza di genere. Questo può dipendere da differenze nella modalità di riportare gli eventi avversi, nella farmacogenomica, nella dose totale ricevuta e/o nell'aderenza alla terapia. In particolare, grandi differenze tra i sessi sono state osservate nei pazienti trattati con immunoterapia, indicando che studiare gli eventi avversi dovuti a tali terapie sono una priorità<sup>2</sup>.</p>	9
<p>Le donne con melanoma metastatico e con NSCLC (tumore polmonare non a piccole cellule) possono avere un rischio più elevato di eventi avversi immuno-correlati rispetto agli uomini se trattate con la terapia anti-PD1<sup>14</sup>.</p>	9
<p>Ad oggi esistono delle crescenti evidenze di differenze di sesso/genere nelle neoplasie neuroendocrine (in particolare pancreatiche pNEN), sia per incidenza (maggiore negli uomini) che per comportamento clinico (prognosi peggiore nei maschi e maggior rischio di recidiva della malattia dopo chirurgia curativa). Mancano tuttavia dati robusti relativi ad eventuali differenze nella risposta ai trattamenti, che pertanto si suggerisce di indagare tramite studi clinici disegnati in ottica di genere, che includano una pari rappresentanza dei sessi e un'analisi statistica disaggregata per sesso<sup>15</sup>.</p>	9
<p>Sesso e genere hanno un ruolo nell'infiammazione, nella risposta immunitaria al tumore, nella carcinogenesi, per cui la comprensione di tali aspetti è necessaria per aumentare le risposte e ridurre gli eventi avversi da immunoterapia. Tale prospettiva di genere deve essere presa in considerazione da clinici e ricercatori per raggiungere strategie terapeutiche personalizzate<sup>16</sup>.</p>	9
<p>Le tossicità endocrine, frequenti in pazienti trattati con immunoterapia, possono presentare differenze di sesso in termini di incidenza e tipologia: il sesso femminile predice il rischio di sviluppare tossicità tiroidea, mentre i maschi sono più suscettibili a quelle ipofisarie (mentre non sono note eventuali differenze di sesso e genere nella gestione terapeutica degli eventi avversi che andrebbero indagate)<sup>17,18</sup>.</p>	9
<p>Il 5-Fluorouracile è un chiaro esempio dell'importanza della farmacologia di genere. Dovrebbero essere condotti ulteriori studi prospettici per determinare le differenze sesso-specifiche nella gestione del tumore del colon-retto trattato con il 5-FU, al fine di sostenere un'appropriata chemioterapia basata sul sesso come fattore cruciale e di migliorare l'efficacia della chemioterapia e minimizzare le reazioni avverse ai farmaci antitumorali<sup>6,19,20,21,22,23</sup>.</p>	9

Raccomandazione	Valutazione
<p>La ricerca futura dovrebbe garantire una maggiore inclusione delle donne negli studi e concentrarsi sul miglioramento dell'efficacia delle immunoterapie nelle donne, magari esplorando approcci immunoterapici diversi negli uomini e nelle donne<sup>24</sup>.</p>	9
<p>Poiché le donne sono sottorappresentate negli studi clinici di chemioterapia citati dalle linee guida nazionali, soprattutto relativamente ai tumori del distretto testa-collo, e hanno quindi meno probabilità degli uomini di ricevere una chemioradioterapia definitiva rispetto alla radioterapia definitiva, è necessario condurre ulteriori indagini e rivalutare i criteri di eleggibilità e le strategie di arruolamento per migliorare la rilevanza degli studi clinici per le donne affette da questi tumori<sup>25</sup>.</p>	9
<p>Nonostante le donne affette da melanoma abbiano generalmente una sopravvivenza migliore degli uomini, l'immunoterapia combinata sembrerebbe invece svantaggiosa per le donne rispetto agli uomini. È stata, infatti, riportata una mortalità maggiore. In questo caso fondamentale è indagare tramite trials clinici futuri se la mortalità dipende da una minore efficacia terapeutica o da una maggiore tossicità nelle donne<sup>26</sup>.</p>	8
<p>In particolare nel campo dell'immunoterapia, gli studi clinici dovrebbero mirare a spiegare il ruolo di fattori come l'etnia, il tipo istologico e lo stadio del tumore e altri, per spiegare l'effetto del genere sui risultati di tale trattamento oncologico<sup>27,28</sup>.</p>	8
<p>Le donne con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) trattate chirurgicamente hanno in genere un esito migliore a lungo termine rispetto agli uomini, senza differenze significative nella gravità della malattia. La migliore sopravvivenza e la minore frequenza di complicanze post-operatorie tra le donne dovrebbero essere prese in considerazione nel processo decisionale terapeutico e nella proposta di trattamento chirurgico, soprattutto nei casi dubbi<sup>29</sup>.</p>	8
<p>L'immunoterapia nei pazienti con NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule) è più efficace nei maschi rispetto alle femmine. Il genere pertanto deve essere considerato nella pratica clinica nella scelta dell'immunoterapia<sup>30</sup>.</p>	8
<p>Poiché il sesso, l'età e i parametri clinicopatologici sono stati correlati alla tossicità acuta associata alla chemioradioterapia e alla sopravvivenza nel carcinoma del retto, è necessario definire parametri basali pre-trattamento che consentano di identificare sottogruppi di pazienti a più alto rischio di tossicità acuta d'organo grave, per migliorare la gestione clinica di questi pazienti e applicare standard ottimizzati di terapia di supporto<sup>31</sup>.</p>	8

Raccomandazione	Valutazione
<p>Le donne affette da melanoma traggono maggiori benefici dall'immunoterapia adiuvante con anticorpi monoclonali anti CTLA4 rispetto agli uomini, per una maggiore attivazione della risposta immunitaria tipo 1 sia a livello circolatorio che nel microambiente tumorale. Questa differente risposta può suggerire in un setting adiuvante una scelta terapeutica che sia genere specifica, da valutare approfonditamente tramite trials clinici dedicati<sup>32</sup>.</p>	7
<p>L'analisi HPLC dei livelli urinari di Ura (uracil) e UH(2) (dihydrouracil) dei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico dovrebbe essere maggiormente studiata perchè sembra promettente per l'uso clinico per prevedere e prevenire l'insorgenza di tossicità correlate al trattamento, poiché è stata dimostrata un'associazione tra livelli ematici di Ura e UH(2) ed effetti collaterali associati al trattamento con 5-FU anche dipendente dal genere dei pazienti<sup>33</sup>.</p>	7
<p>Gli studi clinici che mirano a indagare la relazione tra radioterapia e genere in termini di esiti ed effetti avversi dovrebbero fornire informazioni specifiche sulla modalità di trattamento in quanto quest'ultima potrebbe influenzare l'analisi<sup>34</sup>.</p>	7
<p>L'arruolamento e la progettazione di studi di immunoterapia potrebbero essere condotti separatamente per uomini e donne, con una pianificazione appropriata delle dimensioni del campione per entrambi i sessi<sup>27,35</sup>.</p>	7

### Box 3: Fattori ospite-specifici

Raccomandazione	Valutazione
Nelle ultime decadi è aumentato il numero di carcinomi polmonari in donne non fumatrici. In questi casi dovrebbe essere chiarita l'eziologia e indagata in modo genere-specifica l'azione carcinogenica di fattori genetici, esposizioni ambientali e abitudini di vita, per cambiare lo studio e il management del carcinoma polmonare e per programmare interventi atti a ridurre l'incidenza di carcinoma polmonare nelle donne <sup>36</sup> .	9
Fattori genetici, alcuni dei quali legati al sesso, così come una serie di fattori ambientali modificabili, tra cui lo stile di vita, svolgono un ruolo importante nell'eziologia del cancro del colon-retto. Un eccessivo peso corporeo, una cattiva alimentazione e l'inattività fisica sono tra i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di questa patologia, con un diverso impatto in donne e uomini. In prevenzione primaria la definizione di modelli alimentari protettivi e di regimi di attività fisica specifici per donne e uomini dovrebbe essere presa in considerazione <sup>37</sup> .	9
L'anamnesi del fumo dovrebbe essere riportata in egual misura sia nei pazienti di sesso maschile che in quelli di sesso femminile, poiché lo stato di fumatore è un importante potenziale confondente, soprattutto negli studi clinici sul cancro del polmone <sup>38</sup> .	9
Nelle donne, la maggiore lunghezza media del colon totale e trasverso, l'insorgenza più frequente di cancro del colon destro di tipo piatto e il diametro del colon più stretto rispetto a quello degli uomini possono causare limitazioni tecniche degli esami endoscopici. Pertanto, dovrebbe essere effettuata una personalizzazione dei dispositivi endoscopici per le donne <sup>39,40</sup> .	9
Negli ultimi anni sono stati osservati aumenti significativi nella percentuale di casi di NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule) nei maschi e nei pazienti di età superiore ai 55 anni. La ricerca sulla patogenesi del NSCLC e la prevenzione sono urgentemente necessarie in queste categorie di pazienti <sup>41</sup> .	8,5
Donne giovani con NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule) trattate chirurgicamente possono avere meno comorbidità e presentare una minore percentuale di complicanze postoperatorie. Nonostante lo stadio più avanzato della malattia, la sopravvivenza è migliore rispetto alle donne anziane. È necessaria quindi una diagnosi più precoce e efficace nelle donne più giovani che presentano spesso una malattia avanzata al momento della diagnosi <sup>42</sup> .	8

Raccomandazione	Valutazione
<p>Sono state dimostrate differenze comportamentali di genere nell'adesione ai programmi di screening per melanoma e nella protezione cutanea ai raggi UV. Tali differenze si confermano anche nei pazienti che hanno già ricevuto una diagnosi di melanoma: una maggior percentuale di donne adottano comportamenti atti a prevenire lo sviluppo di melanomi successivi. Si suggerisce pertanto una maggiore educazione e uno stretto follow-up soprattutto nei pazienti di sesso maschile<sup>43</sup>.</p>	8
<p>Dopo una diagnosi di melanoma, le donne sembrano avere outcomes decisamente più favorevole degli uomini, come evidenziato da intervalli di tempo libero da recidive più lunghi e da un minore tasso di mortalità. La cute dell'uomo e quella della donna differiscono nella risposta agli estrogeni ed agli androgeni. I primi accelerano la riparazione cicatriziale, aumentano lo spessore dell'epidermide ed esercitano un'azione protettiva contro il cosiddetto fotoaging. Gli androgeni, invece, possono promuovere la tumorigenesi del melanoma. Inoltre, le donne hanno livelli maggiori di anticorpi di tipo IgG ed IgM ed anche di linfociti T cosiddetti "CD3+", una condizione che le rende meno esposte allo sviluppo dei tumori cutanei. Gli uomini, invece, sembrano maggiormente suscettibili all'immunosoppressione indotta dall'esposizione ai raggi ultravioletti. Il genere è pertanto un importante fattore prognostico per il melanoma, per cui dovrebbero essere condotte campagne di prevenzione primaria specifiche per donne e uomini ed ulteriori studi dovrebbero essere effettuati al fine di inserire il genere nel sistema di stadiazione ufficiale del melanoma<sup>44</sup>.</p>	8
<p>La sensibilità genere-specifica dei test di screening per il tumore del retto, le differenze di genere nei rinvii e le ragioni cliniche per non prescrivere la radioterapia preoperatoria nelle donne dovrebbero essere ulteriormente esaminate. Se queste differenze di genere non sono clinicamente giustificabili, la loro eliminazione potrebbe migliorare la sopravvivenza<sup>45</sup>.</p>	8
<p>Ulteriori indagini sugli ormoni sessuali e sulla loro associazione con l'efficacia dell'immunoterapia del cancro dovrebbero essere al centro di studi clinici più ampi per valutare questi parametri come possibili marcatori prognostici<sup>46</sup>.</p>	8
<p>A livello mondiale, l'incidenza totale del melanoma cutaneo è più alta negli uomini che nelle donne, così come esistono differenze nella localizzazione anatomica del melanoma. Sono necessari studi che arruolino un numero equilibrato di uomini e donne per comprendere meglio le differenze di genere e garantire un'assistenza sanitaria equa rispetto al genere<sup>47</sup>.</p>	8



Raccomandazione	Valutazione
<p>Le donne con adenocarcinoma polmonare possono avere una sopravvivenza significativamente migliore rispetto agli uomini indipendentemente dall'abitudine al fumo. Andrebbero indagati anche altri fattori prognostici oltre quelli noti, come ad esempio l'accesso ai trattamenti e le scelte terapeutiche<sup>48</sup>.</p>	8
<p>Oltre alle forti evidenze in letteratura riguardanti differenze di genere nel melanoma cutaneo, dati preliminari sembrerebbero suggerire una differente prognosi e una differente presentazione clinica tra uomini e donne anche nel melanoma uveale, che però richiedono maggiori conferme tramite casistiche più ampie<sup>49</sup>.</p>	8
<p>Nel cancro del colon-retto fattori ormonali sembrano responsabili, almeno in parte, del tasso di incidenza standardizzato per età più alto negli uomini rispetto alle donne. Gli ormoni sessuali femminili, infatti, in particolare gli estrogeni, sono fattori protettivi, come evidenziato dall'aumento del rischio riscontrato nelle donne in postmenopausa e dalla riduzione del rischio in donne in postmenopausa sottoposte a terapia ormonale sostitutiva. Dovrebbero essere ulteriormente indagato pertanto il possibile ruolo protettivo della terapia estrogenica in donne post-menopausa con familiarità per cancro del colon-retto<sup>50</sup>.</p>	7
<p>Le analisi di sottogruppo sono importanti e dovrebbero essere condotte per fornire prove di marcatori farmacogenomici legati al sesso che dovrebbero essere ulteriormente studiati in coorti più ampie di pazienti<sup>51</sup>.</p>	7
<p>È necessario condurre studi su un campione molto più ampio di pazienti per dimostrare tendenze più definitive nel comportamento clinico del carcinoma esofageo tra i due sessi<sup>52</sup>.</p>	7
<p>Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per indagare la risposta immunitaria antitumorale dipendente dal sesso alla chemioradioterapia neoadiuvante nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas<sup>53</sup>.</p>	7
<p>Il microambiente tumorale è strettamente associato all'esito clinico dei pazienti con ccRCC (clear cell renal cell carcinoma). Il genere è uno dei fattori che influenza il TII (tumor immune infiltration) score. Un alto punteggio di TII score sembra essere associato maggiormente al sesso femminile<sup>54</sup>.</p>	7

#### Box 4: Biologia del tumore

Raccomandazione	Valutazione
Per la localizzazione preferenziale del tumore del colon-retto nel tratto destro dell'intestino e quindi per la maggiore distanza dalla parte terminale, che potrebbe rendere meno valido lo screening per la ricerca del sangue occulto nelle feci con una maggiore probabilità di falsi negativi, insieme alla comparsa del tumore ad età più avanzata, nelle donne dovrebbe essere valutata l'estensione dello screening <sup>39,40</sup> .	9
La localizzazione preferenziale del cancro del colon-retto al tratto destro nelle donne è indicativa di una maggiore aggressività rispetto agli uomini per le diverse caratteristiche molecolari e patologiche che si associano a questa neoplasia a seconda della sede del tumore: instabilità dei microsatelliti e mutazione BRAF spesso osservate nel cancro del colon destro e instabilità cromosomica e mutazioni di p53 più spesso in tumori del lato sinistro. Potrebbero essere necessari e pertanto dovrebbero essere indagati approcci terapeutici differenti nelle donne e negli uomini affetti da cancro del colon-retto <sup>40,55,56</sup> .	8
Sono state dimostrate, con nuove tecniche di analisi appartenenti alla disciplina della metabolomica, differenze nei processi molecolari dei tumori maschili e femminili e, quindi, nelle strategie di crescita tumorale: le donne con cancro al colon hanno livelli più alti di acidi grassi, responsabili della produzione di energia tramite l'ossidazione, mentre nei pazienti maschi è stato registrato un aumento dei livelli di altri metaboliti come il lattato che producono energia attraverso un percorso differente, meno erosivo rispetto all'ossidazione. Potrebbero essere necessari e pertanto dovrebbero essere indagati approcci terapeutici differenti per fermare la crescita del cancro del colon-retto nelle donne e negli uomini <sup>57</sup> .	8
È stata dimostrata una differenza di genere nel carico mutazionale di melanomi cutanei. Per tale motivo, per una comprensione olistica delle differenze di genere del melanoma anche il dimorfismo sessuale nell'espressione genica è un aspetto da considerare <sup>58,59</sup> .	8
I tassi di incidenza di melanoma sono più elevati nelle donne prima della mezza età e negli uomini in età più avanzata. Queste osservazioni sono dovute a differenze sesso-specifiche nell'incidenza del tumore in particolari siti anatomici: più alti tassi di melanoma degli arti inferiori nelle donne in età precoce e più alti tassi del tumore al distretto testa-collo negli uomini in età più avanzata. Ulteriori studi dovrebbero essere effettuati per confermare una relazione genere-specifica tra età ed insorgenza del melanoma prendendo in considerazione non solo siti anatomici estesi ma suddivisioni più fini dei siti anatomici <sup>60</sup> .	8

Raccomandazione	Valutazione
<p>Il carcinoma tiroideo è più frequente nel sesso femminile, tuttavia i maschi presentano forme più aggressive e prognosi peggiore. Oltre al ruolo degli estrogeni che è stato indagato per spiegare tali differenze di genere nell'incidenza e progressione del cancro, sono necessari studi di ricerca pre-clinica e clinica per valutare efficacemente l'impatto del sesso e genere sulle basi molecolari. L'utilizzo di tecniche di biologia molecolare all'avanguardia, permetterà, di promuovere la progettazione di terapie mirate, sesso-specifiche, potenzialmente più efficaci nelle forme avanzate di carcinoma tiroideo<sup>61,62,63</sup>.</p>	8
<p>Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per evidenziare la rilevanza clinica dell'immunoistochimica e confermare le differenze sesso-specifiche nell'espressione di PDGFR<math>\alpha</math> per un approccio terapeutico a guida molecolare nella gestione del mesotelioma maligno avanzato<sup>64</sup>.</p>	8
<p>Ulteriori studi dovrebbero essere condotti nell'ambito del carcinoma pancreatico avanzato per confermare il valore predittivo del sesso femminile alla terapia con FOLFORINOX e la sua correlazione con i livelli sierici di CA19.9 e l'espressione di p53 e Ki67<sup>65</sup>.</p>	8
<p>Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per confermare che i canali Na<sup>+</sup> voltaggio-dipendenti possono essere un potenziale bersaglio terapeutico e un utile biomarcatore predittivo prima dell'infusione di 5-FU, in quanto è stata dimostrata un'associazione di genere tra alcuni polimorfismi dei canali del sodio e il TTR (time to recurrence)<sup>66</sup>.</p>	8
<p>Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per confermare il valore prognostico dell'espressione pre-trattamento di Ki-67, KU70 e BCL-2 nel cancro del retto per la risposta tumorale patologica (pTR) e clinica (cTR) precoce alla radioterapia preoperatoria e per confermare la potenziale differenza tra questi parametri in base al sesso del paziente<sup>67</sup>.</p>	8
<p>Negli studi clinici dovrebbero essere presi in considerazione diversi cut-off di TMB (tumor mutational burden) negli uomini e nelle donne per migliorare il suo valore predittivo in entrambi i sessi<sup>68</sup>.</p>	8
<p>È stata riscontrata una sopravvivenza maggiore tra le femmine affette da adenocarcinoma polmonare con geni P53 wild-type che presentavano alti livelli di infiltrazione immunitaria e attivazione del pathway di INF-<math>\gamma</math> e TNF. Pertanto per un approccio completo e avanzato alla terapia è necessario considerare il sesso del paziente e lo stato di mutazione del gene TP53<sup>69</sup>.</p>	7
<p>Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per ottenere maggiori informazioni sulle differenze molecolari legate alla carcinogenesi sesso-specifica nel cancro alla vescica e sulle possibili considerazioni terapeutiche<sup>70</sup>.</p>	7

### Box 5: Interventi sociali e comunicazione

Raccomandazione	Valutazione
In relazione ai trattamenti radioterapici per i tumori pelvici, dovrebbero essere condotte ulteriori ricerche per determinare il modo migliore per fornire informazioni inclusive ai pazienti transgender e non-binary, come ad esempio opuscoli informativi contenenti linguaggio ed informazioni corretti <sup>71</sup> .	8
Poiché esistono poche ricerche sulle differenze di genere in merito a questioni quali la qualità di vita correlata alla salute (HRQoL- health-related quality of life) dei pazienti affetti soprattutto da neoplasie testa-collo, gli studi futuri dovrebbero prendere in considerazione un'analisi specifica per genere che consideri le idiosincrasie dei pazienti associate al cancro <sup>72</sup> .	8
Gli operatori sanitari dovrebbero fornire informazioni sulle possibili implicazioni dell'alopecia legata al cancro per l'identità e le relazioni sociali di entrambi i sessi. Evidenziare le marcate differenze di genere nella perdita di capelli legata al cancro e fornire un supporto specifico alle esigenze degli uomini sarebbe particolarmente utile, consentendo una maggiore uguaglianza di genere nella pratica clinica <sup>73</sup> .	8
Gli operatori sanitari dovrebbero evitare un linguaggio di genere quando si riferiscono a tumori specifici (ad esempio, "tumori femminili") <sup>1</sup> .	7
Gli operatori sanitari dovrebbero evitare un linguaggio di genere quando chiedono informazioni sui partners <sup>1</sup> .	7
I predittori della qualità della vita differiscono in base al sesso. La depressione è un predittore di QoL (quality of life) sia nel sesso maschile che femminile, mentre altri predittori della QoL sono sesso specifici. Indagarli può essere utile nella progettazione di interventi genere specifici per migliorare la QOL <sup>74</sup> .	7

**Conclusioni:** In campo oncologico, negli ultimi dieci anni, la letteratura scientifica si è arricchita di una mole sempre maggiore di evidenze riguardanti l'innovativo ambito delle differenze di genere, in particolare nei fattori ospite-specifici e nei processi biologici sottesi alle patologie oncologiche e, di conseguenza, nell'epidemiologia delle neoplasie, nella risposta e negli eventi avversi correlati alle terapie, sottolineando la necessità di interventi di organizzazione sanitaria e di comunicazione al fine di una migliore presa in carico del/della paziente e della sua patologia.

In un'ottica di genere si colloca anche l'emergente questione delle minoranze di genere, che oggi rappresentano una percentuale non trascurabile della popolazione con caratteristiche sui generis anche per quanto riguarda l'assistenza oncologica.

L'elaborazione di indicazioni utili e riproducibili, le prime nazionali sull'Oncologia di Genere, mira ad una sistematizzazione della ricerca che si rifletta nell'applicazione in pratica clinica di una Medicina personalizzata sul Genere. Interventi di prevenzione primaria, che prevedano adeguati progetti di educazione alla salute, appropriati programmi di screening in prevenzione secondaria, la predisposizione di percorsi diagnostici-terapeutici-assistenziali dedicati alle patologie oncologiche che tengano conto delle differenze di genere, la promozione di una ricerca pre-clinica, clinica e traslazionale che non trascuri il genere, la progettazione di adattamenti specifici in base al genere nei trattamenti oncologici che garantiscano una migliore tolleranza delle terapie, la crescente considerazione attribuita alla comunicazione e a tematiche sociali rilevanti in Oncologia, sono i principali scopi di questo lavoro in un fine ultimo di bene comune.

## METODOLOGIA UTILIZZATA

- Roberto Papa

***SO Qualità, Rischio Clinico, Innovazione Gestionale e Tecnologica***

***A.O.U. delle Marche***

Per i fini di questo progetto è stato selezionato un panel scientifico con il mandato di applicare una variante del metodo Delphi: il metodo RAND UCLA modificato.

Il RAND UCLA è un metodo pratico e strutturato per ottenere opinioni su uno specifico argomento da parte di un gruppo di esperti che costituisce il panel di valutazione. Esso nasce ed è stato sviluppato in ambito clinico e per tali ragioni è stato modificato per gli scopi del presente progetto.

I componenti del gruppo hanno valutato quindi una serie di affermazioni (statements) in parte provenienti dalla letteratura scientifica, in parte formulate dagli esperti stessi, attraverso più round dove ogni round è definito in base al feedback della precedente valutazione.

Sono state estratte dalla letteratura, in base ad un rigoroso protocollo di ricerca (**vedi Allegato 1**), una serie di affermazioni o opinioni. Ai partecipanti al panel è stata data la possibilità di proporre ulteriori evidenze provenienti da studi non inclusi nei risultati della ricerca.

I partecipanti hanno formulato un giudizio di rilevanza secondo una scala da 1 a 9. Al termine di questa fase è stata prodotta una graduatoria ed è stato programmato un secondo incontro al fine di discutere le affermazioni classificate con punteggio mediano nella fascia tra 4-6.

### **Gruppo di supporto**

È stata prevista la presenza di un gruppo di supporto che ha condotto la raccolta delle informazioni e ha curato l'elaborazione dei dati.

### **Selezione delle affermazioni (statements) dalla letteratura scientifica**

Le dichiarazioni selezionate dalla letteratura scientifica secondo il protocollo riportato in **Allegato 1** sono state tradotte in una matrice in formato excel contenente un set di informazioni relative a: referenza bibliografica (Autori, articolo, rivista, anno), nazione interessata dalla ricerca, descrizione della affermazione.

### **Partecipanti e arruolamento**

È stato coinvolto un gruppo di professionisti afferenti alla disciplina dell'Oncologia con il mandato di individuare gli interventi di provata efficacia più rilevanti sul tema dell'Oncologia di genere e proporre strategie specifiche per la loro concreta applicazione nel management del paziente oncologico, con particolare riferimento a:

1. organizzazione sanitaria
2. terapia
3. fattori ospite-specifici
4. biologia del tumore
5. comunicazione ed interventi sociali.

## Metodo RAND (raccolta e analisi dati)

A tutti gli opinion leaders, aderenti all'incontro come componenti del panel, è stato inviato tramite lo strumento moduli google, un elenco di opinioni e/o affermazioni provenienti da studi scientifici pubblicati in letteratura.

I componenti del panel hanno valutato la rilevanza delle buone pratiche selezionate secondo il seguente schema:

- **Prima valutazione di rilevanza:** valutazione individuale, da parte di ogni membro del gruppo, per ciascuna affermazione proposta. Il giudizio è stato espresso su una scala da 1 a 9, dove 1 = sicuramente irrilevante, 9 = sicuramente rilevante, 5 = incerto. Al termine di questa fase è stata stilata una graduatoria sulla base dei punteggi mediani ottenuti dai diversi statements. Dalla graduatoria sono risultate 3 fasce di valutazione:
  - fascia con punteggi mediani tra 7-9 (statements promossi dal panel)
  - fascia con punteggi mediani tra 4-6 (statements da discutere nel successivo round)
  - fascia con punteggi mediani tra 1-3 (statements ritenuti non prioritari al fine di formulare strategie efficaci e buone pratiche)
- **Seconda ed eventuale terza valutazione di rilevanza (con possibilità di confronto in gruppo):** valutazione giudizi intermedi (fascia 4 - 6). I partecipanti hanno visualizzato un report che illustrava per ogni raccomandazione i risultati della prima valutazione. La discussione si è quindi concentrata sulle aree di disaccordo eventualmente emerse.
- **L'analisi dei risultati:** sono stati giudicati "in accordo" gli scenari in cui, dopo la seconda ed eventuale terza valutazione, i giudizi sono caduti in una qualunque delle tre "regioni" del punteggio (1-3, 4-6, 7-9), corrispondenti ai tre livelli di valutazione.

In aggiunta alla compilazione delle matrici secondo i criteri appena riportati, ai partecipanti è stato richiesto di fornire raccomandazioni aggiuntive da indicare come Good Practice Point (GPP). Le raccomandazioni sono state inserite nel set degli statements da votare sin dalla prima valutazione.

Infine, a corredo di ogni specifico argomento affrontato, il gruppo ha ritenuto opportuno presentare alcuni *case studies* di successo.

### Box 6: sintesi delle fasi individuate con il relativo ordine cronologico

1. Costituzione del Panel di esperti;
2. Presentazione del progetto e delle modalità di ricerca, selezione e valutazione dei lavori per l'estrazione degli statements. Sono state infine fornite le istruzioni per la valutazione degli statements;
3. Invio da parte del gruppo di supporto di una breve sintesi del progetto, del set degli statements estratti dalla letteratura e selezionati dagli esperti del modulo google. È stata inoltre allegata una presentazione contenente le istruzioni per la compilazione del modulo;
4. Restituzione delle valutazioni (**1<sup>a</sup> valutazione di rilevanza**) da parte dei partecipanti al gruppo di supporto.
5. Il gruppo di supporto ha elaborato i dati pervenuti ed integrato nella matrice le eventuali nuove raccomandazioni formulate nelle presentazioni degli esperti.
6. **Effettuazione 2<sup>a</sup> valutazione di rilevanza con confronto in gruppo.** Ai partecipanti è stato chiesto di discutere e quindi di rivalutare le raccomandazioni risultate incerte (punteggio mediano tra 4 e 7) al primo giro di valutazione;
7. Il terzo round di valutazione (**3<sup>a</sup> valutazione di rilevanza**), previsto nel caso di importanti margini di incertezza per i quali si rendesse necessaria una nuova discussione, non è stato necessario;
8. Presentazione e trasmissione al Panel delle raccomandazioni selezionate.

## RACCOMANDAZIONI SU TEMATICHE SPECIFICHE

- Alessandro Parisi, Marco Maruzzo, Valentina Tarantino

Di seguito sono riportati gli statements estratti dalla letteratura e i "Good Practice Point" (GPP) considerati maggiormente rilevanti e non ridondanti riguardo la tematica in oggetto.

### 1. Organizzazione sanitaria

In un'ottica di Oncologia di Genere è fondamentale che la ricerca pre-clinica, clinica e traslazionale tenga conto del genere e che questa si rifletta nella pratica clinica nella predisposizione di percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) dedicati alle patologie oncologiche che considerino le differenze biologiche esistenti tra uomini e donne, con attenzione anche ai fattori culturali e sociali.

Il fine ultimo dovrà essere quello di una presa in carico che faciliti l'accesso all'assistenza sanitaria ai/alle pazienti.

#### Box 1.1 Raccomandazioni estratte dagli studi selezionati relativamente al tema "Organizzazione sanitaria" con relativa valutazione di rilevanza

Raccomandazione	Valutazione
Gli oncologi dovrebbero impegnarsi in un processo clinico decisionale condiviso, in particolare nei contesti in cui le priorità dei pazienti differiscono dalle linee guida o nella discussione di trattamenti legati al genere (ad esempio terapie ormonali, chirurgia) <sup>1</sup> .	9
Gli effetti indesiderati (AEs) sintomatici riferiti dai pazienti dovrebbero essere inclusi nel monitoraggio di routine per fare ulteriore luce sulle potenziali differenze legate al sesso <sup>2</sup> .	9
Dovrebbe esserci un pooling tra i databases degli studi clinici per aumentare il potere statistico di identificare le tendenze degli AEs (adverse events) in base al sesso <sup>2</sup> .	9
I reparti oncologici dovrebbero assicurare che i criteri degli studi clinici non escludano i partecipanti in base al sesso, agli ormoni o allo stato di HIV, a meno che non sia clinicamente indicato <sup>1</sup> .	9
I reparti di oncologia dovrebbero garantire che una formazione di tipo culturale relativa alle persone appartenenti a minoranze di sesso e di genere (SGM) sia richiesta a tutto il personale sanitario <sup>1</sup> .	8,5
Percorsi formativi dovrebbero essere necessari per istruire gli oncologi sui bisogni sanitari degli individui appartenenti a minoranze di sesso e di genere (SGM) e per far sviluppare loro capacità di comunicazione affermativa con lo scopo di facilitare l'assistenza centrata sul paziente anche per queste persone <sup>5</sup> .	8
I reparti oncologici dovrebbero garantire politiche di reclamo chiare e accessibili per i pazienti che subiscono discriminazioni <sup>1</sup> .	8



Raccomandazione	Valutazione
Una valutazione clinica completa dei pazienti, che comprenda la valutazione funzionale e il profilo di comorbidità oltre all'età anagrafica, insieme al potenziale rischio previsto di tossicità correlata al trattamento, dovrebbe essere sempre effettuata prima dell'inizio di un trattamento di prima linea, al fine di guidare la scelta terapeutica massimizzando il profilo rischio-beneficio <sup>6</sup> .	8
Per promuovere una ricerca e un'assistenza più eque per i pazienti SGM (sexual and gender minorities), i dati SOGI dovrebbero essere inclusi nei registri dei tumori e negli studi clinici e dovrebbero essere aumentate le opportunità di finanziamento per la formazione della prossima generazione di ricercatori, al fine di aumentare la consapevolezza dei problemi di salute tra le persone SGM <sup>9</sup> .	8
È necessaria una maggiore formazione e ricerca per colmare le lacune di conoscenza dei radioterapisti sui pazienti oncologici LGBTQ2SPIA+ (lesbian, gay, bisexual, trans, queer, two-spirit, pansexual, intersex, asexual, plus) al fine di fornire un'assistenza inclusiva a questi pazienti <sup>10</sup> .	8
I problemi di fondo relativi allo screening oncologico nei pazienti appartenenti a minoranze di sesso e di genere devono essere compresi per definire i futuri approcci clinici e istituzionali in modo da migliorare l'assistenza sanitaria <sup>11</sup> .	8
Studi di popolazione o meta-analisi dovrebbero essere condotti per incoraggiare la discussione sull'inclusione delle caratteristiche di sesso e genere nel processo decisionale per il trattamento personalizzato dei pazienti con metastasi cerebrali <sup>12</sup> .	8
I pazienti dovrebbero avere a disposizione diverse vie per rivelare le informazioni SOGI (sexual orientation and gender identity), come ad esempio i moduli ospedalieri (sia scritti che online) e le domande verbali da parte degli operatori sanitari, parte integrante dell'anamnesi e dell'analisi socio-demografica <sup>13</sup> .	7
Durante i ricoveri ospedalieri, valutare il comfort del paziente nel condividere la stanza con una persona con un SOGI diverso (sexual orientation and gender identity) diverso può essere utile per determinare le politiche ospedaliere e comunicarle ai pazienti al momento del ricovero <sup>13</sup> .	7
I reparti oncologici dovrebbero garantire la disponibilità di bagni per tutti i generi <sup>1</sup> .	7
I reparti oncologici dovrebbero garantire moduli di accettazione con un linguaggio che non faccia supposizioni sull'anatomia in base al genere (ad esempio, "solo per le donne: quando ha avuto l'ultima mestruazione?") <sup>1</sup> .	7

Raccomandazione	Valutazione
I reparti oncologici dovrebbero garantire moduli di accettazione inclusivi delle persone appartenenti a minoranze di sesso e di genere, includendo opzioni di risposta che comprendano le identità SGM (sexual and gender minorities) (ad esempio, le domande sul genere dovrebbero includere opzioni nonbinary, agender, genderfluid, genderqueer e/o altre) <sup>1</sup> .	7
I reparti oncologici dovrebbero impegnarsi in una raccolta dati completa, che comprenda l'interrogazione dell'orientamento sessuale, dell'identità di genere (compreso se una persona è transgender) e dell'anatomia, e prendere in considerazione il controllo dei livelli ormonali <sup>1</sup> .	7
I reparti oncologici dovrebbero assicurare che i camici e gli altri capi di abbigliamento forniti siano neutri dal punto di vista del genere e/o che esistano più opzioni tra cui scegliere <sup>1</sup> .	5

**Box 1.2 Raccomandazioni promosse dal panel di esperti relativamente al tema "Organizzazione sanitaria" con valutazione di rilevanza**

Raccomandazione	Valutazione
È importante promuovere ricerca pre-clinica, clinica e traslazionale in ambito oncologico che tenga conto di un'ottica di genere.	9
È necessaria maggiore formazione degli operatori sanitari in ambito di Medicina di Genere e di Oncologia di Genere.	9
Nella ricerca oncologica pre-clinica e clinica è fondamentale disaggregare i dati per sesso e genere, in accordo con le linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca, redatte dal Gruppo di Lavoro (GdL) ricerca e innovazione dell'Osservatorio per il monitoraggio dell'applicazione della Medicina di Genere nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e consultabili sul sito dello stesso <sup>3</sup> .	9
È indispensabile nella predisposizione di percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) dedicati alle patologie oncologiche tenere in considerazione le differenze biologiche esistenti tra uomini e donne in vari tipi di neoplasie e porre attenzione ai fattori socio-economici che influiscono sullo stato di salute, per definire percorsi di presa in carico in ottica di genere che possano essere così facilitati e personalizzati per i/le pazienti <sup>3</sup> .	9
Date le differenze tra i sessi osservate in Oncologia, il sesso dovrebbe rappresentare un importante fattore di stratificazione da includere in tutti i trial clinici randomizzati per meglio comprendere le differenze biologiche tra uomini e donne al fine di migliorare le terapie biologiche <sup>4</sup> .	9

Raccomandazione	Valutazione
<p>Le evidenze riguardanti le differenze di genere riscontrate nel carcinoma polmonare possono giustificare un cambiamento nei programmi di screening: dovrebbero essere valutati differenti criteri di selezione ai programmi di screening per il cancro del polmone a seconda del genere, per poter garantire uguali opportunità di partecipazione permettendo così che entrambi i generi possano beneficiarne<sup>7</sup>.</p>	8
<p>Da una revisione della letteratura emergono evidenze di disparità di genere nei pazienti affetti da carcinoma polmonare nell'accesso ai servizi sanitari e ai trattamenti nei paesi sviluppati. Tuttavia, non sono disponibili evidenze nei paesi in via di sviluppo, per cui sono necessari ulteriori studi per capire in questi contesti eventuali disuguaglianze di genere e disegnare interventi atti a migliorare la sopravvivenza di pazienti affetti da carcinoma polmonare<sup>8</sup>.</p>	8
<p>Sono necessarie maggiori formazione e ricerca per colmare le lacune di conoscenza degli operatori sanitari (oncologi, altri specialisti, infermieri ecc.) sui pazienti oncologici LGBTQ2SPIA+ (lesbian, gay, bisexual, trans, queer, two-spirit, pansexual, intersex, asexual, plus) al fine di fornire un'assistenza inclusiva a questi pazienti.</p>	8
<p>I trial clinici in oncologia dovrebbero riportare estesamente gli outcomes di safety, qualità della vita, efficacia ed attività in base al sesso, come pubblicazioni ancillari oppure come materiale supplementare.</p>	8

*Se non riportata referenza bibliografia, trattasi di statement generato come "Good Practice Point" (GPP).*

## CASE STUDY 1.1 – Organizzazione sanitaria

<p><b>TITOLO:</b> il PDTA per il management del tumore della mammella <b>A cura di:</b> Roberto Papa</p>
<p>Scenario: L’A.O.U. delle Marche ha da tempo realizzato percorsi diagnostico terapeutico assistenziali (PDTA) sulle patologie di maggior impatto sulla popolazione della Regione Marche. Tra questi il PDTA per la gestione del paziente affetto da tumore della mammella, proprio per la sua rilevanza epidemiologica e per la stretta correlazione con il rischio oncologico è diventato sin dalle prime fasi di avvio estremamente rilevante per la nostra organizzazione sanitaria. In occasione della sua revisione avvenuta nel corso del 2022, il panel di esperti aziendale coordinato dal Direttore della Clinica Oncologica, ha introdotto le seguenti nuove attività:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sviluppo di nuovi modelli formativi</li> <li>2. Introduzione di nuovi contenuti nella discussione della Breast unit</li> <li>3. Revisione delle informazioni portate alla discussione multidisciplinare dai referenti oncologi del PDTA</li> <li>4. Revisione del sistema di monitoraggio</li> </ol> <p>In questo modo sono state inseriti nel PDTA importanti cambiamenti capaci di migliorare la presa in carico e la gestione dei pazienti affetti da tumore della mammella</p> <p>Per quanto riguarda il monitoraggio dei processi e degli esiti il PDTA prevede un set di criteri indicatori e standard che a cadenza semestrale viene sottoposto ad un audit clinico con l’obiettivo di valutare la qualità dell’assistenza fornita ai pazienti.</p>
<p><b>Strumenti:</b> Rispetto al punto 1 è stato sviluppato un nuovo modello formativo articolato in due percorsi: una formazione tradizionale sulle innovazioni introdotte nel PDTA a seguito dell’ultima revisione e una serie di eventi formativi pianificati in cui i diversi referenti del PDTA presentano le specifiche procedure e attività clinico assistenziali legate al management del tumore della mammella. <b>In particolare, sulla base del bisogno di una maggior formazione degli operatori sanitari sulla medicina ed oncologia di genere, sono stati previsti momenti in cui sono stati implementati eventi su nuovi approcci e modelli organizzativi nell’ambito della Oncologia di genere.</b></p> <p>Riguardo invece al punto 2, le attività della Breast Unit sono state revisionate introducendo nuovi contenuti alla discussione della Breast Unit. In particolare, si sono individuati momenti di reale integrazione in cui gli oncologi si potessero confrontare e giungere a decisioni condivise tra i diversi professionisti coinvolti, <b>in particolare nei contesti in cui le priorità dei pazienti differiscono dalle linee guida o nella discussione di trattamenti legati al genere (ad esempio terapie ormonali, chirurgia, etc.).</b> Tali modalità vengono registrate nei verbali stilati dalla Breast Unit.</p> <p>Sempre nell’ambito della Breast Unit, la Clinica Oncologica ha modificato la documentazione di reparto utile alla discussione (punto 3) includendo sezioni in cui viene sintetizzata <b>una valutazione clinica completa dei pazienti, che comprenda la valutazione funzionale e il profilo di comorbidità oltre all’età anagrafica, insieme al potenziale rischio previsto di tossicità correlata al trattamento, in caso di inizio di un trattamento di prima linea, al fine di guidare la scelta terapeutica, massimizzando il profilo rischio-beneficio.</b></p> <p>L’ultima innovazione introdotta è relativa alla modifica del sistema di monitoraggio caratterizzato da un set di criteri, indicatori e standard che a cadenza semestrale viene sottoposto ad audit clinico con l’obiettivo di valutare la qualità dell’assistenza fornita ai pazienti. Dal 2022, nel set di indicatori sono state previste misure di esito riportate dai pazienti (PROMs) tra i quali anche <b>Gli effetti indesiderati (AEs) sintomatici riferiti dai pazienti con l’obiettivo di fare ulteriore luce sulle potenziali differenze legate al sesso nei diversi trattamenti.</b></p>
<p><b>Impatto:</b> L’esperienza del PDTA per il management del tumore della mammella, opportunamente revisionato ha dimostrato l’efficacia dei PDTA nel guidare l’organizzazione dei servizi nel garantire una reale integrazione e un efficace sviluppo di modelli legati all’oncologia di genere</p>

## 2. Terapia

In Oncologia, le differenze fra gli uomini e le donne sono state identificate negli outcomes e negli eventi avversi trattamento-associati (AEs). Le discrepanze di genere negli AEs potrebbero essere spiegate in diversi modi: differenze nelle AEs segnalate, differenze nella dose totale ricevuta, differenze nell'aderenza alla terapia, differenze nella farmacocinetica dei farmaci e nella farmacodinamica.

La farmacologia di genere è un campo di studio complesso in cui devono essere presi in considerazione non solo le differenze biologiche e fisiologiche, ma anche tutti quei fattori che contribuiscono alla formazione dell'individuo, come il comportamento psicologico, ruolo sociale, caratteristiche culturali e altro ancora. Pochissimi prodotti farmaceutici fanno affermazioni di genere sulla scheda dati: ciò è dovuto alla sottorappresentazione delle donne nei test farmaceutici.

La Medicina personalizzata dovrà diventare il futuro, progettando farmaci adatti o fornendo dosi più appropriate con diversi intervalli di dosaggio, partendo dal presupposto che il numero di donne arruolate nei protocolli di sperimentazione clinica debba essere incrementato con un'adeguata pianificazione delle dimensioni del campione per entrambi i sessi.

### Box 2.1 Raccomandazioni estratte dagli studi selezionati relativamente al tema "Terapia" con valutazione di rilevanza

Raccomandazione	Valutazione
Il 5-Fluorouracile è un chiaro esempio dell'importanza della farmacologia di genere. Dovrebbero essere condotti ulteriori studi prospettici per determinare le differenze sesso-specifiche nella gestione del tumore del colon-retto trattato con il 5-FU, al fine di sostenere un'appropriata chemioterapia basata sul sesso come fattore cruciale e di migliorare l'efficacia della chemioterapia e minimizzare le reazioni avverse ai farmaci antitumorali <sup>6,24,20,21,22,23</sup> .	9
La ricerca futura dovrebbe garantire una maggiore inclusione delle donne negli studi e concentrarsi sul miglioramento dell'efficacia delle immunoterapie nelle donne, magari esplorando approcci immunoterapici diversi negli uomini e nelle donne <sup>24</sup> .	9
Poiché le donne sono sottorappresentate negli studi clinici di chemioterapia citati dalle linee guida nazionali, soprattutto relativamente ai tumori del distretto testa-collo, e hanno quindi meno probabilità degli uomini di ricevere una chemioradioterapia definitiva rispetto alla radioterapia definitiva, è necessario condurre ulteriori indagini e rivalutare i criteri di eleggibilità e le strategie di arruolamento per migliorare la rilevanza degli studi clinici per le donne affette da questi tumori <sup>25</sup> .	9
In particolare nel campo dell'immunoterapia, gli studi clinici dovrebbero mirare a spiegare il ruolo di fattori come l'etnia, il tipo istologico e lo stadio del tumore e altri, per spiegare l'effetto del genere sui risultati di tale trattamento oncologico <sup>27,28</sup> .	8

Raccomandazione	Valutazione
<p>Poiché il sesso, l'età e i parametri clinicopatologici sono stati correlati alla tossicità acuta associata alla chemioradioterapia e alla sopravvivenza nel carcinoma del retto, è necessario definire parametri basali pre-trattamento che consentano di identificare sottogruppi di pazienti a più alto rischio di tossicità acuta d'organo grave, per migliorare la gestione clinica di questi pazienti e applicare standard ottimizzati di terapia di supporto<sup>31</sup>.</p>	8
<p>L'analisi HPLC dei livelli urinari di Ura (uracil) e UH(2) (dihydrouracil) dei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico dovrebbe essere maggiormente studiata perchè sembra promettente per l'uso clinico per prevedere e prevenire l'insorgenza di tossicità correlate al trattamento, poiché è stata dimostrata un'associazione tra livelli ematici di Ura e UH(2) ed effetti collaterali associati al trattamento con 5-FU anche dipendente dal genere dei pazienti<sup>33</sup>.</p>	7
<p>Gli studi clinici che mirano a indagare la relazione tra radioterapia e genere in termini di esiti ed effetti avversi dovrebbero fornire informazioni specifiche sulla modalità di trattamento in quanto quest'ultima potrebbe influenzare l'analisi<sup>34</sup>.</p>	7
<p>L'arruolamento e la progettazione di studi di immunoterapia potrebbero essere condotti separatamente per uomini e donne, con una pianificazione appropriata delle dimensioni del campione per entrambi i sessi<sup>27,35</sup>.</p>	7
<p>Il sesso sembra essere un fattore prognostico indipendente nei pazienti cinesi con ESCC (carcinoma esofageo a cellule squamose) sottoposti a radioterapia definitiva, con una migliore sopravvivenza nelle donne rispetto agli uomini. Il sesso influenzerebbe la radiosensibilità dei pazienti con ESCC esposti alla radioterapia, per cui andrebbe indagata la relazione tra sesso e radiosensibilità nell'ESCC, ad esempio concentrando sforzi futuri sullo studio della relazione tra i livelli di androgeni e la prognosi dei pazienti con ESCC esposti a radioterapia. Da questo punto di partenza sarebbe utile prendere in considerazione anche future ricerche cliniche che confrontino la chemioradioterapia combinata e il trattamento anti-androgeno con la sola chemioradioterapia nell' ESCC<sup>75</sup>.</p>	3

## Box 2.2 Raccomandazioni promosse dal panel di esperti relativamente al tema "Terapia" con valutazione di rilevanza

Raccomandazione	Valutazione
Le donne con melanoma metastatico e con NSCLC (tumore polmonare non a piccole cellule) possono avere un rischio più elevato di eventi avversi immuno-correlati rispetto agli uomini se trattate con la terapia anti-PD1 <sup>15</sup> .	9
La maggiore severità di eventi avversi sia sintomatici che ematologici nelle donne trattate con diverse modalità terapeutiche conferma che esiste una differenza di genere. Questo può dipendere da differenze nella modalità di riportare gli eventi avversi, nella farmacogenomica, nella dose totale ricevuta e/o nell'aderenza alla terapia. In particolare, grandi differenze tra i sessi sono state osservate nei pazienti trattati con immunoterapia, indicando che studiare gli eventi avversi dovuti a tali terapie sono una priorità <sup>2</sup> .	9
Ad oggi esistono delle crescenti evidenze di differenze di sesso/genere nelle neoplasie neuroendocrine (in particolare pancreatiche pNEN), sia per incidenza (maggiore negli uomini) che per comportamento clinico (prognosi peggiore nei maschi e maggior rischio di recidiva della malattia dopo chirurgia curativa). Mancano tuttavia dati robusti relativi ad eventuali differenze nella risposta ai trattamenti, che pertanto si suggerisce di indagare tramite studi clinici disegnati in ottica di genere, che includano una pari rappresentanza dei sessi e un'analisi statistica disaggregata per sesso <sup>16</sup> .	9
Sesso e genere hanno un ruolo nell'infiammazione, nella risposta immunitaria al tumore, nella carcinogenesi, per cui la comprensione di tali aspetti è necessaria per aumentare le risposte e ridurre gli eventi avversi da immunoterapia. Tale prospettiva di genere deve essere presa in considerazione da clinici e ricercatori per raggiungere strategie terapeutiche personalizzate <sup>17</sup> .	9
Le tossicità endocrine, frequenti in pazienti trattati con immunoterapia, possono presentare differenze di sesso in termini di incidenza e tipologia: il sesso femminile predice il rischio di sviluppare tossicità tiroidea, mentre i maschi sono più suscettibili a quelle ipofisarie (mentre non sono note eventuali differenze di sesso e genere nella gestione terapeutica degli eventi avversi che andrebbero indagate) <sup>18,19</sup> .	9
Nonostante le donne affette da melanoma abbiano generalmente una sopravvivenza migliore degli uomini, l'immunoterapia combinata sembrerebbe invece svantaggiosa per le donne rispetto agli uomini. È stata infatti riportata una mortalità maggiore. In questo caso fondamentale è indagare tramite trials clinici futuri se la mortalità dipende da una minore efficacia terapeutica o da una maggiore tossicità nelle donne <sup>26</sup> .	8

Raccomandazione	Valutazione
<p>Le donne con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) trattate chirurgicamente hanno in genere un esito migliore a lungo termine rispetto agli uomini, senza differenze significative nella gravità della malattia. La migliore sopravvivenza e la minore frequenza di complicanze post- operatorie tra le donne dovrebbero essere prese in considerazione nel processo decisionale terapeutico e nella proposta di trattamento chirurgico, soprattutto nei casi dubbi<sup>29</sup>.</p>	8
<p>L'immunoterapia nei pazienti con NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule) è più efficace nei maschi rispetto alle femmine. Il genere pertanto deve essere considerato nella pratica clinica nella scelta dell'immunoterapia<sup>30</sup>.</p>	8
<p>Le donne affette da melanoma traggono maggiori benefici dall'immunoterapia adiuvante con anticorpi monoclonali anti CTLA4 rispetto agli uomini, per una maggiore attivazione della risposta immunitaria tipo 1 sia a livello circolatorio che nel microambiente tumorale. Questa differente risposta può suggerire in un setting adiuvante una scelta terapeutica che sia genere specifica, da valutare approfonditamente tramite trials clinici dedicati<sup>32</sup>.</p>	7



## CASE STUDY 2.1 – Terapia

### CASE STUDY: Tossicità endocrine in oncologia

A cura di: *Maria Luisa Appetecchia*

Scenario: molte patologie endocrinologiche sono state finora considerate appannaggio del sesso femminile, come ad esempio le tireopatie e l'osteoporosi, perché presentano una spiccata differenza di genere in termini di incidenza e prevalenza. Questo può indurre i pazienti di sesso maschile ad accedere meno frequentemente all'endocrinologo, ma anche i medici a prescrivere meno visite specialistiche endocrinologiche agli uomini. In campo oncologico, negli ultimi anni, la prognosi di molte neoplasie è notevolmente migliorata grazie a nuove strategie terapeutiche, tra cui l'utilizzo degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) e l'immunoterapia, che sono però gravate frequentemente da effetti collaterali endocrini, che colpiscono entrambi i sessi, anche se in modo differente. Anche la chemioterapia non è esente da effetti collaterali endocrini, tra cui la menopausa precoce o le alterazioni elettrolitiche. Infine, molti farmaci utilizzati in oncologia inducono perdita di massa ossea e aumentata fragilità scheletrica oltre che nelle donne anche negli uomini, aumentando in entrambi i sessi il rischio di mortalità correlata alla frattura.

#### Strumenti:

Le principali complicanze da TKI sono: disturbi tiroidei (con una prevalenza fino all'85% ma variabile a seconda delle casistiche e del tipo di molecola utilizzata), dislipidemia (50%), diabete mellito (fino al 40%), alterato metabolismo osseo e disturbi della fertilità. Le disfunzioni tiroidee sono effetti collaterali comuni sia dei TKI che dell'immunoterapia (interessando in questi casi fino al 25% dei/delle pazienti), con una maggior prevalenza in pazienti di sesso femminile, con storia familiare o personale di tireopatia, con autoimmunità tiroidea pregressa. **Si consiglia una valutazione basale in entrambi i sessi, sia degli ormoni tiroidei che dello stato anticorpale autoimmunitario tiroideo prima di iniziare il trattamento** per identificare pazienti a maggior rischio di sviluppare tossicità tiroidea, che possano anche trarre maggior beneficio clinico dalla terapia, essendo stata dimostrata da diversi studi una correlazione tra tossicità endocrina e sopravvivenza.

L'ipotiroidismo primitivo, più frequente nel sesso femminile, va differenziato da quello secondario a tossicità ipofisaria (ipofisite). L'ipofisite indotta da immunoterapia è un effetto avverso grave, che può causare deficit ipofisari multipli, tra cui lo sviluppo di insufficienza surrenalica secondaria, pericolosa per la vita del/la paziente, che richiede una diagnosi e un trattamento immediati, da impostare prima della terapia sostitutiva con levotiroxina. L'ipofisite interessa fino al 17% dei/delle pazienti, risulta più frequente nel sesso maschile e in pazienti sottoposti a immunoterapia combinata rispetto alla monoterapia. Nelle persone affette da carcinoma prostatico o mammario, il blocco ormonale adiuvante (con analoghi del GnRh e/o inibitori dell'aromatasi o farmaci da deprivazione androgenica) induce perdita di massa ossea e un'aumentata fragilità scheletrica, configurando un disturbo definito CTIBL (*Cancer Treatment-Induced Bone Loss*), con un rischio aumentato di andare incontro a fratture. Analogamente anche l'utilizzo di steroidi, frequente in oncologia, induce fragilità scheletrica. Entrambe queste categorie di pazienti oncologici/che si trovano quindi in una condizione iatrogena di elevato rischio di frattura, che implica la necessità di un **trattamento preventivo con farmaci antiassorbitivi dell'osso. Tale trattamento deve essere avviato tempestivamente e indipendentemente dai valori densitometrici e da altri fattori di rischio, sia nelle donne che negli uomini**, tenendo anche presente che quest'ultimi hanno generalmente tassi di mortalità maggiore delle donne dopo frattura di femore.

Impatto: Gran parte delle terapie utilizzate in campo oncologico sono gravate da tossicità endocrine che rappresentano un problema clinicamente significativo per le persone affette da cancro, perché da un lato possono mettere a rischio la sopravvivenza e compromettere fortemente la qualità di vita, dall'altro possono rendere necessaria, seppur raramente, l'interruzione temporanea del trattamento antineoplastico.

È pertanto necessaria una gestione multidisciplinare ed una stretta collaborazione tra oncologo ed endocrinologo, per la tempestiva definizione diagnostica e la gestione terapeutica degli effetti avversi endocrini. E' opportuno considerare che lo sviluppo di tossicità endocrine può manifestarsi in entrambi i sessi e che, a seconda del tipo di farmaco oncologico utilizzato, si rende necessario per entrambi richiedere uno screening ormonale dedicato. La conoscenza sempre maggiore delle complicanze ossee indotte da farmaci utilizzati in campo oncologico, suggerisce di prevedere dei percorsi diagnostico-terapeutici dedicati, con valutazione del caso, se possibile, da parte di un/una "bone specialist" e il trattamento con farmaci antiriassorbitivi dell'osso sia nei maschi che nelle femmine.

### 3. Fattori ospite-specifici

In Oncologia la comprensione delle differenze di genere, relative all'anatomia, all'assetto genetico ed ormonale, al sistema immunitario e pertanto alla risposta immunitaria antitumorale, all'esposizione ad agenti di rischio e relative ad altri fattori ospite-specifici, è alla base della spiegazione delle differenze di genere nell'epidemiologia delle neoplasie, nella risposta ai trattamenti oncologici e negli eventi avversi correlati alle terapie e, pertanto, alla base del processo di personalizzazione della Medicina.

#### Box 3.1 Raccomandazioni estratte dagli studi selezionati relativamente al tema "Fattori ospite-specifici"

Raccomandazione	Valutazione
L'anamnesi del fumo dovrebbe essere riportata in egual misura sia nei pazienti di sesso maschile che in quelli di sesso femminile, poiché lo stato di fumatore è un importante potenziale confondente, soprattutto negli studi clinici sul cancro del polmone <sup>38</sup> .	9
La sensibilità genere-specifica dei test di screening per il tumore del retto, le differenze di genere nei rinvii e le ragioni cliniche per non prescrivere la radioterapia preoperatoria nelle donne dovrebbero essere ulteriormente esaminate. Se queste differenze di genere non sono clinicamente giustificabili, la loro eliminazione potrebbe migliorare la sopravvivenza <sup>45</sup> .	8
Ulteriori indagini sugli ormoni sessuali e sulla loro associazione con l'efficacia dell'immunoterapia del cancro dovrebbero essere al centro di studi clinici più ampi per valutare questi parametri come possibili marcatori prognostici <sup>46</sup> .	8
Le analisi di sottogruppo sono importanti e dovrebbero essere condotte per fornire prove di marcatori farmacogenomici legati al sesso che dovrebbero essere ulteriormente studiati in coorti più ampie di pazienti <sup>51</sup> .	7
È necessario condurre studi su un campione molto più ampio di pazienti per dimostrare tendenze più definitive nel comportamento clinico del carcinoma esofageo tra i due sessi <sup>52</sup> .	7
Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per indagare la risposta immunitaria antitumorale dipendente dal sesso alla chemioradioterapia neoadiuvante nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas <sup>53</sup> .	7
Il microambiente tumorale è strettamente associato all'esito clinico dei pazienti con ccRCC (clear cell renal cell carcinoma). Il genere è uno dei fattori che influenza il TII (tumor immune infiltration) score. Un alto punteggio di TII score sembra essere associato maggiormente al sesso femminile <sup>54</sup> .	7

**Box 3.2 Raccomandazioni promosse dal panel di esperti relativamente al tema "Fattori ospite-specifici" con valutazione di rilevanza**

Raccomandazione	Valutazione
Nelle ultime decadi è aumentato il numero di carcinomi polmonari in donne non fumatrici. In questi casi dovrebbe essere chiarita l'eziologia e indagata in modo genere-specifica l'azione carcinogenica di fattori genetici, esposizioni ambientali e abitudini di vita, per cambiare lo studio e il management del carcinoma polmonare e per programmare interventi atti a ridurre l'incidenza di carcinoma polmonare nelle donne <sup>36</sup> .	9
Fattori genetici, alcuni dei quali legati al sesso, così come una serie di fattori ambientali modificabili, tra cui lo stile di vita, svolgono un ruolo importante nell'eziologia del cancro del colon-retto. Un eccessivo peso corporeo, una cattiva alimentazione e l'inattività fisica sono tra i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di questa patologia, con un diverso impatto in donne e uomini. In prevenzione primaria la definizione di modelli alimentari protettivi e di regimi di attività fisica specifici per donne e uomini dovrebbe essere presa in considerazione <sup>37</sup> .	9
Nelle donne, la maggiore lunghezza media del colon totale e trasverso, l'insorgenza più frequente di cancro del colon destro di tipo piatto e il diametro del colon più stretto rispetto a quello degli uomini possono causare limitazioni tecniche degli esami endoscopici. Pertanto, dovrebbe essere effettuata una personalizzazione dei dispositivi endoscopici per le donne <sup>39,40</sup> .	9
Negli ultimi anni sono stati osservati aumenti significativi nella percentuale di casi di NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule) nei maschi e nei pazienti di età superiore ai 55 anni. La ricerca sulla patogenesi del NSCLC e la prevenzione sono urgentemente necessarie in queste categorie di pazienti <sup>41</sup> .	8,5
Donne giovani con NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule) trattate chirurgicamente possono avere meno comorbilità e presentare una minore percentuale di complicanze postoperatorie. Nonostante lo stadio più avanzato della malattia, la sopravvivenza è migliore rispetto alle donne anziane. È necessaria quindi una diagnosi più precoce e efficace nelle donne più giovani che presentano spesso una malattia avanzata al momento della diagnosi <sup>42</sup> .	8
Sono state dimostrate differenze comportamentali di genere nell'adesione ai programmi di screening per melanoma e nella protezione cutanea ai raggi UV. Tali differenze si confermano anche nei pazienti che hanno già ricevuto una diagnosi di melanoma: una maggior percentuale di donne adottano comportamenti atti a prevenire lo sviluppo di melanomi successivi. Si suggerisce pertanto una maggiore educazione e uno stretto follow-up soprattutto nei pazienti di sesso maschile <sup>43</sup> .	8

Raccomandazione	Valutazione
<p>Dopo una diagnosi di melanoma, le donne sembrano avere outcomes decisamente più favorevole degli uomini, come evidenziato da intervalli di tempo libero da recidive più lunghi e da un minore tasso di mortalità. La cute dell'uomo e quella della donna differiscono nella risposta agli estrogeni ed agli androgeni. I primi accelerano la riparazione cicatriziale, aumentano lo spessore dell'epidermide ed esercitano un'azione protettiva contro il cosiddetto fotoaging. Gli androgeni, invece, possono promuovere la tumorigenesi del melanoma. Inoltre, le donne hanno livelli maggiori di anticorpi di tipo IgG ed IgM ed anche di linfociti T cosiddetti "CD3+", una condizione che le rende meno esposte allo sviluppo dei tumori cutanei. Gli uomini, invece, sembrano maggiormente suscettibili all'immunosoppressione indotta dall'esposizione ai raggi ultravioletti. Il genere è pertanto un importante fattore prognostico per il melanoma, per cui dovrebbero essere condotte campagne di prevenzione primaria specifiche per donne e uomini ed ulteriori studi dovrebbero essere effettuati al fine di inserire il genere nel sistema di stadiazione ufficiale del melanoma<sup>44</sup>.</p>	8
<p>A livello mondiale, l'incidenza totale del melanoma cutaneo è più alta negli uomini che nelle donne, così come esistono differenze nella localizzazione anatomica del melanoma. Sono necessari studi che arruolino un numero equilibrato di uomini e donne per comprendere meglio le differenze di genere e garantire un'assistenza sanitaria equa rispetto al genere<sup>47</sup>.</p>	8
<p>Le donne con adenocarcinoma polmonare possono avere una sopravvivenza significativamente migliore rispetto agli uomini indipendentemente dall'abitudine al fumo. Andrebbero indagati anche altri fattori prognostici oltre quelli noti, come ad esempio l'accesso ai trattamenti e le scelte terapeutiche<sup>48</sup>.</p>	8
<p>Oltre alle forti evidenze in letteratura riguardanti differenze di genere nel melanoma cutaneo, dati preliminari sembrerebbero suggerire una differente prognosi e una differente presentazione clinica tra uomini e donne anche nel melanoma uveale, che però richiedono maggiori conferme tramite casistiche più ampie<sup>49</sup>.</p>	8
<p>Nel cancro del colon-retto fattori ormonali sembrano responsabili, almeno in parte, del tasso di incidenza standardizzato per età più alto negli uomini rispetto alle donne. Gli ormoni sessuali femminili, infatti, in particolare gli estrogeni, sono fattori protettivi, come evidenziato dall'aumento del rischio riscontrato nelle donne in postmenopausa e dalla riduzione del rischio in donne in postmenopausa sottoposte a terapia ormonale sostitutiva. Dovrebbero essere ulteriormente indagato pertanto il possibile ruolo protettivo della terapia estrogenica in donne post-menopausa con familiarità per cancro del colon-retto<sup>50</sup>.</p>	7

#### 4. Biologia del tumore

In Oncologia anche la comprensione dei processi molecolari e, in generale, dei meccanismi biologici propri di una determinata patologia oncologica è alla base della spiegazione delle differenze di genere nell'epidemiologia delle neoplasie, nella risposta ai trattamenti oncologici e negli eventi avversi correlati alle terapie e, pertanto, alla base del processo di personalizzazione della Medicina.

#### Box 4.1 Raccomandazioni estratte dagli studi selezionati relativamente al tema "Biologia del tumore" con valutazione di rilevanza

Raccomandazione	Valutazione
Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per evidenziare la rilevanza clinica dell'immunoistochimica e confermare le differenze sesso-specifiche nell'espressione di PDGFR $\alpha$ per un approccio terapeutico a guida molecolare nella gestione del mesotelioma maligno avanzato <sup>64</sup> .	8
Ulteriori studi dovrebbero essere condotti nell'ambito del carcinoma pancreatico avanzato per confermare il valore predittivo del sesso femminile alla terapia con FOLFORINOX e la sua correlazione con i livelli sierici di CA19.9 e l'espressione di p53 e Ki67 <sup>65</sup> .	8
Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per confermare che i canali Na <sup>+</sup> voltaggio-dipendenti possono essere un potenziale bersaglio terapeutico e un utile biomarcatore predittivo prima dell'infusione di 5-FU, in quanto è stata dimostrata un'associazione di genere tra alcuni polimorfismi dei canali del sodio e il TTR (time to recurrence) <sup>66</sup> .	8
Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per confermare il valore prognostico dell'espressione pre-trattamento di Ki-67, KU70 e BCL-2 nel cancro del retto per la risposta tumorale patologica (pTR) e clinica (cTR) precoce alla radioterapia preoperatoria e per confermare la potenziale differenza tra questi parametri in base al sesso del paziente <sup>67</sup> .	8
Negli studi clinici dovrebbero essere presi in considerazione diversi cut-off di TMB (tumor mutational burden) negli uomini e nelle donne per migliorare il suo valore predittivo in entrambi i sessi <sup>68</sup> .	8
Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per ottenere maggiori informazioni sulle differenze molecolari legate alla carcinogenesi sesso-specifica nel cancro alla vescica e sulle possibili considerazioni terapeutiche <sup>70</sup> .	7

**Box 4.2 Raccomandazioni promosse dal panel di esperti relativamente al tema "Biologia del tumore" con valutazione di rilevanza**

Raccomandazione	Valutazione
Per la localizzazione preferenziale del tumore del colon-retto nel tratto destro dell'intestino e quindi per la maggiore distanza dalla parte terminale, che potrebbe rendere meno valido lo screening per la ricerca del sangue occulto nelle feci con una maggiore probabilità di falsi negativi, insieme alla comparsa del tumore ad età più avanzata, nelle donne dovrebbe essere valutata l'estensione dello screening <sup>39,40</sup> .	9
La localizzazione preferenziale del cancro del colon-retto al tratto destro nelle donne è indicativa di una maggiore aggressività rispetto agli uomini per le diverse caratteristiche molecolari e patologiche che si associano a questa neoplasia a seconda della sede del tumore: instabilità dei microsatelliti e mutazione BRAF spesso osservate nel cancro del colon destro e instabilità cromosomica e mutazioni di p53 più spesso in tumori del lato sinistro. Potrebbero essere necessari e pertanto dovrebbero essere indagati approcci terapeutici differenti nelle donne e negli uomini affetti da cancro del colon-retto <sup>40,54,55</sup> .	8
Sono state dimostrate, con nuove tecniche di analisi appartenenti alla disciplina della metabolomica, differenze nei processi molecolari dei tumori maschili e femminili e, quindi, nelle strategie di crescita tumorale: le donne con cancro al colon hanno livelli più alti di acidi grassi, responsabili della produzione di energia tramite l'ossidazione, mentre nei pazienti maschi è stato registrato un aumento dei livelli di altri metaboliti come il lattato che producono energia attraverso un percorso differente, meno erosivo rispetto all'ossidazione. Potrebbero essere necessari e pertanto dovrebbero essere indagati approcci terapeutici differenti per fermare la crescita del cancro del colon-retto nelle donne e negli uomini <sup>57</sup> .	8
È stata dimostrata una differenza di genere nel carico mutazionale di melanomi cutanei. Per tale motivo, per una comprensione olistica delle differenze di genere del melanoma anche il dimorfismo sessuale nell'espressione genica è un aspetto da considerare <sup>58,59</sup> .	8
I tassi di incidenza di melanoma sono più elevati nelle donne prima della mezza età e negli uomini in età più avanzata. Queste osservazioni sono dovute a differenze sesso-specifiche nell'incidenza del tumore in particolari siti anatomici: più alti tassi di melanoma degli arti inferiori nelle donne in età precoce e più alti tassi del tumore al distretto testa-collo negli uomini in età più avanzata. Ulteriori studi dovrebbero essere effettuati per confermare una relazione genere-specifica tra età ed insorgenza del melanoma prendendo in considerazione non solo siti anatomici estesi ma suddivisioni più fini dei siti anatomici <sup>60</sup> .	8

Raccomandazione	Valutazione
<p>Il carcinoma tiroideo è più frequente nel sesso femminile, tuttavia i maschi presentano forme più aggressive e prognosi peggiore. Oltre al ruolo degli estrogeni che è stato indagato per spiegare tali differenze di genere nell'incidenza e progressione del cancro, sono necessari studi di ricerca pre-clinica e clinica per valutare efficacemente l'impatto del sesso e genere sulle basi molecolari. L'utilizzo di tecniche di biologia molecolare all'avanguardia, permetterà, di promuovere la progettazione di terapie mirate, sesso-specifiche, potenzialmente più efficaci nelle forme avanzate di carcinoma tiroideo<sup>61-62-63</sup>.</p>	8
<p>È stata riscontrata una sopravvivenza maggiore tra le femmine affette da adenocarcinoma polmonare con geni P53 wild-type che presentavano alti livelli di infiltrazione immunitaria e attivazione del pathway di INF-<math>\gamma</math> e TNF. Pertanto per un approccio completo e avanzato alla terapia è necessario considerare il sesso del paziente e lo stato di mutazione del gene TP53<sup>69</sup>.</p>	7



## CASE STUDY 4.1 – Biologia del tumore

### CASE STUDY: IL TUMORE DEL POLMONE IN UN CONTESTO DI GENERE: UN ESEMPIO PARADIGMATICO

*A cura di: Tiziana Vavalà*

#### Scenario:

Per lungo tempo il tumore del polmone è stato considerato una patologia a prevalente retaggio maschile ma, soprattutto a partire dagli anni '80, i dati epidemiologici hanno dimostrato una crescita esponenziale della sua incidenza nella popolazione femminile. Il divario tra i due sessi si è ridotto principalmente per via del drammatico aumento del consumo di tabacco tra le donne negli ultimi 60 anni ed oggi, il tumore del polmone, rappresenta la principale causa di morte nel sesso femminile con un numero di decessi per anno pari al tumore della mammella e dell'ovaio considerati insieme. Numerosi dati depongono a favore di una maggiore suscettibilità delle donne nei confronti dei carcinogeni presenti nel fumo di sigaretta rispetto agli uomini. L'abitudine tabagica è responsabile dell'induzione dell'espressione del gene del citocromo P-4501A1 (CYP1A1): il livello di espressione genica di CYP1A1 ed il numero di addotti di DNA sono significativamente maggiori nel tessuto polmonare di soggetti fumatori rispetto a quello di soggetti non fumatori e le donne fumatrici sembrano avere livelli di espressione genica di CYP1A1 ed addotti di DNA di gran lunga più elevati rispetto agli uomini. Il dato è tuttavia ancora controverso e gli studi prevalentemente caso-controllo non sono ancora conclusivi in tal senso. **La letteratura scientifica descrive differenze genere per ciò che concerne la presentazione clinica e l'aspetto istopatologico: rispetto agli uomini:** le donne hanno in genere un'età inferiore alla diagnosi, mostrano un migliore andamento della malattia, in ogni stadio ed indipendentemente dal tipo di approccio terapeutico e l'istotipo "adenocarcinoma" rappresenta la forma tumorale più comune. Inoltre, seppur oggi, negli Stati Uniti ed in Europa, il 90% dei tumori polmonari negli uomini ed il 75-85% nelle donne presenta una correlazione con il fumo di sigaretta, circa 20% delle donne non ha mai fumato. Tra i non fumatori si è osservato che il tasso di tumori del polmone non a piccole cellule (prevalentemente adenocarcinoma) è maggiore nelle donne rispetto agli uomini, soprattutto nella popolazione asiatica. Anche il profilo di specifici biomarcatori molecolari si manifesta diversamente nei due sessi con, ad esempio, una storica maggiore evidenza di espressione di mutazioni attivanti il recettore EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) nelle donne, soprattutto asiatiche, non fumatrici, affette da adenocarcinoma polmonare. **Tali osservazioni hanno condotto all'ipotesi che il tumore polmonare nelle donne sia un'entità specifica, in cui la prognosi e le risposte ai trattamenti sono condizionati anche dal genere.**

#### Strumenti:

La profilazione genomica oggi permette di identificare tra le donne, non fumatrici, affette da adenocarcinoma polmonare, una maggiore percentuale di mutazioni attivanti EGFR con il conseguente avvio ad un percorso di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare di nuova generazione specificamente orientati a bloccare la trasduzione del segnale di replicazione cellulare indotto dall'aberrante attivazione del gene EGFR. Questo si è tradotto, nel corso degli ultimi anni ad un impatto favorevole sulla storia naturale della malattia e, soprattutto per le donne rispetto agli uomini, secondo recenti dati di letteratura, anche ad un miglioramento delle percentuali di sopravvivenza rispetto ai pazienti di sesso opposto. È indispensabile oggi utilizzare gli strumenti clinici a nostra disposizione per confermare dati di letteratura fortemente orientati a favore di una differenza di genere nel contesto di sottopopolazioni di tumore del polmone non a piccole cellule e da qui poi definire nuove strategie per implementare percorsi di salute differenti nei due sessi.

#### Impatto:

Al momento attuale, **differenze di genere vengono descritte, per quanto riguarda i tumori polmonari, in termini di dati epidemiologici, caratteristiche biomolecolari e cliniche della malattia, pur non esistendo ad oggi un diverso**

approccio alla patologia in ambito diagnostico o terapeutico differenziato per uomo e donna. Il progetto proposto mira ad accrescere le conoscenze su questo argomento, evidenziando possibili differenze tra i due sessi anche con l'utilizzo di tecniche di profilazione molecolare e di monitoraggio dell'evoluzione clinica delle pazienti e dei pazienti affetti da tumore polmonare, affinando il concetto di caratterizzazione di malattia in relazione alle differenze di genere e puntando alla successiva "personalizzazione" del trattamento.

## 5. Comunicazione ed interventi sociali

In un'ottica di Oncologia di Genere anche la comunicazione deve essere adeguata alla popolazione di pazienti alla quale è rivolta, con particolare attenzione alle specifiche caratteristiche culturali di ogni individuo.

Allo stesso modo tematiche sociali di particolare rilevanza in ambito oncologico devono essere affrontate in maniera differenziata in base al genere.

### Box 5.1 Raccomandazioni estratte dagli studi selezionati relativamente al tema "Comunicazione ed interventi sociali"

Raccomandazione	Valutazione
In relazione ai trattamenti radioterapici per i tumori pelvici, dovrebbero essere condotte ulteriori ricerche per determinare il modo migliore per fornire informazioni inclusive ai pazienti transgender e non-binary, come ad esempio opuscoli informativi contenenti linguaggio ed informazioni corretti <sup>71</sup> .	8
Poiché esistono poche ricerche sulle differenze di genere in merito a questioni quali la qualità di vita correlata alla salute (HRQoL- health-related quality of life) dei pazienti affetti soprattutto da neoplasie testa-collo, gli studi futuri dovrebbero prendere in considerazione un'analisi specifica per genere che consideri le idiosincrasie dei pazienti associate al cancro <sup>72</sup> .	8
Gli operatori sanitari dovrebbero fornire informazioni sulle possibili implicazioni dell'alopecia legata al cancro per l'identità e le relazioni sociali di entrambi i sessi. Evidenziare le marcate differenze di genere nella perdita di capelli legata al cancro e fornire un supporto specifico alle esigenze degli uomini sarebbe particolarmente utile, consentendo una maggiore uguaglianza di genere nella pratica clinica <sup>73</sup> .	8
Gli operatori sanitari dovrebbero evitare un linguaggio di genere quando si riferiscono a tumori specifici (ad esempio, "tumori femminili") <sup>1</sup> .	7
Gli operatori sanitari dovrebbero evitare un linguaggio di genere quando chiedono informazioni sui partners <sup>1</sup> .	7
I predittori della qualità della vita differiscono in base al sesso. La depressione è un predittore di QoL (quality of life) sia nel sesso maschile che femminile, mentre altri predittori della QoL sono sesso specifici. Indagarli può essere utile nella progettazione di interventi genere specifici per migliorare la QOL <sup>74</sup> .	7
Gli operatori sanitari, dopo aver raccolto le informazioni SOGI (sexual orientation and gender identity), dovrebbero utilizzare il nome e i pronomi forniti da ciascun paziente in modo coerente, sia di persona che nella documentazione <sup>1</sup> .	5

Raccomandazione	Valutazione
<p>Un supporto adeguato ad aiutare le persone guarite a inserirsi nel mondo del lavoro dovrebbe consistere in un approccio di genere alla riabilitazione che rafforzi la propensione degli uomini alla produttività e all'attività, al fine di migliorare la partecipazione dei pazienti guariti maschi e l'utilità degli sforzi di reinserimento<sup>76</sup>.</p>	5
<p>Per ottenere un approccio più sensibile al genere e non svantaggiare gli uomini, si dovrebbe utilizzare un approccio in due fasi alle interviste sul fine vita (EOL-end of life): 1) un'intervista "precoce" obbligatoria che offra informazioni di base sulla necessità di conversare sulla EOL o sulla pianificazione anticipata delle cure (ACP- advance care planning) in generale; 2) inviti successivi a discutere questioni specifiche sulla EOL o a procedere con l'ACP con un approccio sensibile al genere, utilizzando domande aperte, non conflittuali e non provocatorie, o utilizzando punti di partenza nell'assistenza medica o "fatti" organizzativi, in particolare per gli uomini<sup>77</sup>.</p>	3

## CASE STUDY 5.1 – Comunicazione ed interventi sociali

### CASE STUDY: Comunicare la Medicina di Genere

*A cura di: Anna Maria Moretti e Tiziana Vavalà*

#### Scenario:

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la "medicina di genere" rappresenta 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". Gli uomini e le donne, infatti, pur essendo soggetti alle medesime patologie, presentano sintomi, evoluzione di malattia e risposta ai trattamenti molto diversi tra loro. In Italia nel 2018 viene pubblicata la Legge 3/2018 che pone fra i 4 punti obiettivo la comunicazione, chiamata a ad apportare un contributo fondamentale per la conoscenza e la diffusione dell'approccio di genere in medicina presso i professionisti della sanità e la popolazione generale. Tali obiettivi saranno raggiunti sostenendo le seguenti azioni

- Individuare strumenti dedicati al trasferimento dei contenuti di comunicazione ai target di riferimento
- Informare e sensibilizzare i professionisti sanitari e i ricercatori sull'importanza di un approccio di genere in ogni settore della medicina
- Informare e sensibilizzare la popolazione generale e i pazienti sulla Medicina di Genere, attraverso campagne e iniziative di comunicazione con il coinvolgimento del giornalismo e dei media.

Tutte le specialità mediche devono essere ugualmente coinvolte in questo processo che, essendo un orientamento recente e innovativo, non può ancora avvalersi di un patrimonio di cultura sanitaria consolidata e condivisa.

#### Strumenti:

Ad oggi molte Società scientifiche e più in generale tutte le Istituzioni hanno come obiettivo la promozione della salute nei vari aspetti, seguendo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). L'OMS ha sottolineato l'importanza dell'attenzione al genere nei ruoli e nelle responsabilità, nell'accesso alle risorse e, tra le politiche più recenti, anche nella identificazione e nel monitoraggio delle disuguaglianze di salute con la conseguente necessità di formare ed informare operatori sanitari, pazienti e cittadini in merito ai meccanismi attraverso i quali le differenze legate al genere agiscono e sull'insorgenza e il decorso di molte malattie. Ciò è oggi possibile attraverso l'utilizzo di molteplici strumenti e forme di comunicazione e formazione interattiva (corsi frontali, formazione web-based, piattaforme social), che devono essere tuttavia adeguatamente indirizzati e modulati in base al target di popolazione al quale sono rivolti (cittadini, pazienti o operatori sanitari, soggetti giovani o anziani, residenti in zone differenziate da disponibilità di strutture sanitarie) in grado o meno di gestire ed utilizzare questi strumenti in base alle specifiche caratteristiche culturali. **La presenza di esperti nel settore ha infine l'obiettivo di veicolare ed ottimizzare l'informazione per facilitare l'accesso, ad un approccio del tutto innovativo non ancora diffusamente noto e condiviso.**

#### Impatto:

Attraverso una comunicazione modulata e condizionata alla platea che la recepisce, sarà possibile garantire a ogni individuo, a seconda delle proprie caratteristiche individuali. Il miglioramento della conoscenza in questo ambito ed una specifica formazione degli operatori sanitari migliorerà nel tempo l'appropriatezza terapeutica, rafforzando il concetto di "centralità del paziente" e di "personalizzazione delle terapie" anche in un'ottica di genere.

## ALLEGATO 1. Strategia di ricerca e risultati delle evidenze reperite dalla letteratura

### Tipologia di documenti

Per gli scopi della presente ricerca si sono ricercati gli studi primari e secondari mirati alla descrizione delle migliori evidenze scientifiche relative all'ambito dell'Oncologia di Genere, con particolare riferimento:

- alle strategie di organizzazione sanitaria
- alla risposta e agli eventi avversi correlati alle terapie
- ai fattori ospite-specifici e
- ai processi biologici sottesi alle patologie oncologiche
- alla comunicazione tra professionisti e pazienti e agli interventi sociali.

### Strategia di ricerca

La ricerca bibliografica dei documenti scientifici è stata condotta attraverso una strategia specifica interrogando la principale banca dati biomedica (Pubmed/Medline) ed è stata effettuata dal 02.01.23 al 14.01.23.

Sono stati ricercati studi pubblicati dal 01/01/2012 al 31/12/2022.

La ricerca si è svolta mediante l'utilizzo delle seguenti queries (keywords/MESH terms): (gender[MeSH Terms]) AND (oncology[MeSH Terms]), (gender[AllFields]) AND (immunotherapy[MeSH Terms]), (gender[AllFields]) AND (radiotherapy [MeSH Terms]), (gender[AllFields]) AND (5-fluorouracil[MeSH Terms]), (gender[AllFields]) AND (targeted therapy [MeSH Terms]).

### Algoritmo degli studi selezionati

22.803 studi	22.692 studi	58 studi	11 studi	
	<b>Esclusi a seguito della lettura del titolo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi pubblicati prima del 2012 e dopo del 2022</li> <li>• Studi non pertinenti tema oncologia e genere</li> <li>• Studi ripetuti già selezionati</li> <li>• Studi contenenti risultati ripetuti</li> <li>• Studi su popolazione pediatrica</li> <li>• Studi su pazienti affetti da patologie ematologiche</li> </ul>	<b>Esclusi a seguito della lettura dell'abstract:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi contenenti affermazioni non rilevanti per gli obiettivi dello studio</li> <li>• Studi contenenti risultati ripetuti</li> <li>• Studi su popolazione pediatrica</li> <li>• Studi su pazienti affetti da patologie ematologiche</li> </ul>	<b>Esclusi a seguito della lettura del full text:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contenenti affermazioni non rilevanti per gli obiettivi dello studio</li> <li>• Studi contenenti risultati ripetuti</li> </ul>	<b>42 studi selezionati</b>

### *Criteria di selezione/inclusione dei documenti*

A – Eleggibilità: Sono stati considerati eleggibili per l’inclusione tutti i documenti scientifici riguardanti la produzione di buone pratiche nell’ambito dell’Oncologia di Genere con particolare riferimento alle strategie di organizzazione sanitaria, alla risposta e agli eventi avversi correlati alle terapie, ai fattori ospite-specifici e ai processi biologici sottesi alle patologie oncologiche, alla comunicazione tra professionisti e pazienti e agli interventi sociali.

B - Selezione dei documenti eleggibili: Per la selezione degli studi sono stati utilizzati i seguenti criteri di **selezione/inclusione**:

- Studi in lingua inglese (o italiana)
- Studi sulla popolazione adulta sana e affetta da patologie oncologiche
- Ricerca delle evidenze dal 01/01/2012 al 31/12/2022
- Rilevanza dello studio per il contesto di riferimento (Italia).

Sono state invece **escluse** tutte le evidenze:

- In lingua non inglese (o non italiana)
- Pubblicate prima del 1/1/2012 e dopo il 31/12/22
- Riferite alla popolazione pediatrica
- Riferite a pazienti affetti da patologie non oncologiche o affetti da patologie ematologiche
- Relative a studi non pertinenti al tema Oncologia di Genere.

### *Sintesi delle evidenze*

Gli articoli che hanno rispettato i criteri di inclusione sono risultati essere 42.

Due differenti revisori (medici oncologi), in maniera indipendente l’uno dall’altro, hanno proceduto ad una dettagliata lettura degli articoli. In allegato 2 viene riportato l’Evidence Report contenente la sintesi dei risultati dei singoli studi. Il report si compone dei seguenti campi:

- Referenza bibliografica dello studio e nazione di riferimento
- Introduzione ed obiettivi dello studio
- Materiali e metodi
- Risultati e conclusioni dello studio
- Valutazione di qualità dello studio.

Per la valutazione della qualità degli studi sono state utilizzate due scale. Gli studi qualitativi sono stati valutati mediante The Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Studies (COREQ)<sup>78</sup>, mentre gli studi clinici utilizzando i criteri dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>79</sup>.

Sono state quindi estratte dai documenti reperiti e sintetizzati gli statements, successivamente tradotti in italiano in maniera da agevolare la condivisione tra gli esperti del panel.

Il panel di esperti ha infine valutato la rilevanza di ogni singolo statement tramite il metodo RAND-DELPHI modificato, come descritto nel paragrafo “Metodologia utilizzata”.

In base alla valutazione mediana dei vari statements, questi sono stati poi inserite nel documento finale.

## ALLEGATO 2. Evidence report

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>1: Koshy Alexander, Chasity B Walters, Smita C Banerjee.</p> <p>Oncology patients' preferences regarding sexual orientation and gender identity (SOGI) disclosure and room sharing.</p> <p><i>Patient Educ Couns.</i> 2020 May;103(5):1041-1048. doi:10.1016/j.pec.2019.12.006. Epub 2019 Dec 12.</p> <p>NAZIONE: USA</p>	<p>Negli Stati Uniti ci sono più di 3 milioni di persone appartenenti a minoranze sessuali e di genere (SGM) di età pari o superiore ai 55 anni e si prevede che questo numero raddoppierà entro il 2030. Le persone SGM comprendono lesbiche, gay, bisessuali, transgender e intersessuali (LGBTI). Nelle comunità di anziani SGM sono state riscontrate significative disuguaglianze di salute, tra cui tassi sproporzionati di tumori maligni specifici come quelli al seno, alla cervice e all'ano, come risultato di esperienze di esclusione sociale. La raccolta di informazioni sull'orientamento sessuale e l'identità di genere (SOGI) è importante per fornire cure personalizzate. Questo studio ha valutato le percezioni dei pazienti oncologici riguardo le domande SOGI, le modalità preferite per comunicare le informazioni SOGI agli operatori sanitari e il comfort nel condividere la stanza con i pazienti SGM.</p>	<p>Lo studio è stato condotto presso un centro oncologico designato dal National Cancer Institute - Comprehensive Cancer Center di New York. Da maggio a luglio 2018, ai pazienti oncologici che frequentavano gli ambulatori di geriatria e di medicina generale è stato fornito un sondaggio cartaceo e una matita al momento dell'ingresso nei rispettivi ambulatori per l'appuntamento. Sono state utilizzate analisi descrittive e stratificate per analizzare le percezioni dei pazienti riguardo le domande SOGI e per esplorare le differenze in base alle caratteristiche demografiche. L'idoneità dei partecipanti comprendeva: età superiore ai 18 anni, assenza di disturbi cognitivi significativi diagnosticati e pazienti in cliniche geriatriche o di medicina generale. Dei 225 partecipanti che hanno ricevuto il sondaggio, 169 (75%) lo hanno completato. L'indagine è stata costruita sulla base di un precedente studio del Fenway Institute e comprendeva le</p>	<p>RISULTATI: I partecipanti hanno riportato percezioni favorevoli in merito alla risposta alle domande SOGI, come evidenziato dai punteggi medi nell'intervallo 4,36-4,53 (su una scala di tipo Likert da 1 a 5, con punteggi più alti che indicano percezioni più favorevoli). In particolare, hanno riportato percezioni favorevoli riguardo le domande sul genere, M = 4,48 (SD = .81), sul sesso alla nascita, M = 4,51 (SD = .77), sul pronome, M = 4,36 (SD = .87), e sull'orientamento sessuale, M = 4,53 (SD = .74), indipendentemente dalle caratteristiche demografiche (p &gt; 0,05, per tutte le analisi stratificate). Complessivamente, il 56,7% dei partecipanti ha riferito di sentirsi a proprio agio nel condividere la stanza con qualcuno di un altro SO, il 59,2% degli uomini cisgender ha riferito di sentirsi a proprio agio nel condividere la stanza con un uomo transgender e il 37,8% delle donne cisgender ha riferito di sentirsi a proprio agio nel condividere la stanza con una donna transgender. Non sono state riscontrate differenze significative in base all'età o ad altre caratteristiche</p>	<p>GOOD</p>



Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		<p>seguenti misure: domande SOGI (cioè genere, sesso alla nascita, pronomi e orientamento sessuale), percezione delle domande SOGI, modalità preferita di formulazione delle domande e livello di comfort nel condividere la stanza con qualcuno di un SO diverso o con un uomo o una donna transgender. Questi item sono stati integrati da altre domande demografiche. Sono state eseguite analisi t-test a campione indipendente per esaminare le differenze nella distribuzione delle percezioni relative alla risposta alle domande SOGI in base alle caratteristiche demografiche dei partecipanti, comprese le caratteristiche SOGI.</p>	<p>demografiche in nessuna delle analisi t-test. CONCLUSIONI: Questo studio ha esaminato le percezioni dei pazienti oncologici riguardo alla divulgazione dei dati SOGI. L'invisibilità delle popolazioni SGM nel contesto delle cure oncologiche è direttamente attribuibile alla mancanza di raccolta di dati SOGI.</p>	
<p>2: Erin E Kent, Christopher W Wheldon, Ashley Wilder Smith, Shobha Srinivasan, Ann M Geiger.</p> <p>Care delivery, patient experiences, and health outcomes among sexual and gender minority patients with cancer and survivors: A scoping review.</p> <p><i>Cancer. 2019 Dec 15;125(24):4371-4379. doi: 10.1002/cncr.32388. Epub 2019 Oct 8.</i></p>	<p>Poco si conosce delle esperienze e delle esigenze specifiche dei pazienti appartenenti a minoranze di sesso e di genere (SGM) nell'ambito dell'assistenza oncologica.</p>	<p>Gli autori hanno condotto una scoping review per caratterizzare la letteratura sull'erogazione dell'assistenza oncologica, sugli esiti sanitari e sulle esperienze di assistenza sanitaria per i pazienti con cancro e i sopravvissuti che si identificano come SGM. In totale, sono state identificate 1176 citazioni peer-reviewed dopo una ricerca sistematica nei database PubMed/Medline, PsycInfo, Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) e</p>	<p>Questa revisione ha rivelato sostanziali lacune nella ricerca, data la mancanza di dati basati sulla popolazione e di piccole dimensioni del campione, probabilmente legate all'assenza di una raccolta sistematica di informazioni sull'orientamento sessuale e sull'identità di genere nel contesto delle cure oncologiche. La carenza di ricerca in quest'area probabilmente perpetua le disparità sanitarie. Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare e rimuovere le barriere che impediscono</p>	<p>1+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
NAZIONE: USA		<p>Web of Sciences senza restrizioni sulla data di pubblicazione. I dettagli raccolti includevano gli obiettivi dello studio, il disegno, la popolazione, la sede del tumore e i risultati principali. 37 studi pubblicati tra il 1998 e il 2017 soddisfacevano i requisiti dello studio. La maggior parte delle ricerche è stata condotta nella fase di sopravvivenza post-trattamento del continuum (n = 30) e il cancro al seno è stato il sito tumorale più diffuso (n = 20). Sono stati condotti solo 2 studi di intervento. Le ricerche prese in considerazione sono state raggruppate nelle seguenti aree di concentrazione: rivelazione dell'identità di genere e dell'orientamento sessuale, standard di cura, effetti psicosociali del cancro e adattamento ad esso, supporto sociale, funzione sessuale e rischi per la salute/comportamento sanitario. Pochissime ricerche hanno riportato una valutazione dello status di minoranza di genere o hanno incluso un focus sulle minoranze di genere (n = 7).</p>	di fornire cure di alta qualità alle persone affette da SGM.	
3: Joseph Lombardo, Kevin Ko, Ayako Shimada, Nicolas Nelson, Christopher Wright 3, Jerry Chen, Alisha Maity 1, Marissa L Ruggiero,	Esiste una disparità nei tassi di screening del cancro per la comunità SGM (sexual and gender minorities). Nonostante la necessità	È stato somministrato un sondaggio tramite social media da giugno 2018 a ottobre 2018 per coinvolgere i membri della	RISULTATI: Sono stati analizzati 422 intervistati: il 24,6% si è identificato come donna, il 25,5% come uomo, il 40,1% come transgender e il 9,6%	GOOD

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>Scott Richard, Dimitrios Papanagnou, Edith Mitchell, Amy Leader, Nicole L Simone.</p> <p>Perceptions of and barriers to cancer screening by the sexual and gender minority community: a glimpse into the health care disparity.</p> <p><i>Cancer Causes Control.</i> 2022 Apr;33(4):559-582. doi: 10.1007/s10552-021-01549-4. Epub 2022 Jan 4.</p> <p>NAZIONE: USA</p>	<p>critica di migliorare l'assistenza sanitaria nella comunità LGBTQ+ (lesbian, gay, bisexual, transgender, queer, plus) non esistono linee guida per lo screening del cancro specifiche per questa popolazione, il che porta all'incertezza sia per gli operatori sanitari che per i membri della comunità. In questo studio, gli autori hanno cercato di comprendere le esigenze uniche e insoddisfatte della popolazione LGBTQ+.</p>	<p>comunità LGBTQ+ tramite il Thomas Jefferson University Hospital. Gli autori hanno posto 31 domande incentrate su screening del cancro, papillomavirus umano, disagio emotivo ed esperienza con il sistema sanitario. Le persone incluse avevano almeno 18 anni. Sono stati analizzati gli atteggiamenti e le conoscenze in materia di screening del cancro e la percezione del sistema sanitario. Per scoprire se l'identità, l'età, il luogo di residenza e il livello di istruzione di un paziente possono influenzare le sue opinioni sullo screening del cancro, è stata condotta un'analisi per sottogruppi. Le sottopopolazioni erano le seguenti: a) Trans vs. Non Trans, b) Età 30 vs. Età &gt;30, c) Urbano vs. Non Urbano e d) Istruzione: Non laureato vs. Laureato. Per cercare variazioni significative nei sottogruppi, sono stati utilizzati i test chi-quadro o Fisher's exact. Il livello di significatività è stato fissato a priori a 0,05.</p>	<p>come altro. Il 65,4% della comunità SGM non sa quale screening oncologico fare per sé. Solo il 27,3% e il 55,7% sa che l'HPV è un fattore di rischio associato al cancro della testa e del collo e al cancro anale, rispettivamente. La metà ha dichiarato che il disagio emotivo impedisce loro di sottoporsi allo screening oncologico. È stato stabilito che il miglioramento della procedura di programmazione, i comfort offerti ai pazienti e la formazione di medici e infermieri potrebbero aumentare l'adesione di questa comunità alle raccomandazioni per lo screening del cancro. Le persone transgender tendono ad avere maggiori lacune nella conoscenza di uno screening oncologico adeguato e un disagio emotivo significativamente maggiore.</p> <p>CONCLUSIONI: La popolazione transgender può essere più a rischio a causa della disparità nei tassi di screening del cancro più bassi per la popolazione SGM e delle lacune nella conoscenza dello screening del cancro, oltre che della sofferenza mentale e finanziaria. Comprendere le preoccupazioni della popolazione SGM riguardo allo screening dei tumori può aiutare a stabilire future strategie cliniche e istituzionali per migliorare la fornitura di assistenza sanitaria.</p>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>4: C Seifart, J Riera Knorrenschild, M Hofmann, Y Nestoriuc, W Rief, P von Blanckenburg.</p> <p>Let us talk about death: gender effects in cancer patients' preferences for end-of-life discussions.</p> <p><i>Support Care Cancer. 2020 Oct;28(10): 4667-4675.doi: 10.1007/s00520-019-05275-1. Epub 2020 Jan 18.</i></p> <p>NATION: GERMANY</p>	<p>I pazienti con cancro avanzato spesso ricevono un'assistenza di fine vita (EOL) non ottimale. In particolare, i maschi con cancro avanzato hanno maggiori probabilità di ricevere un'assistenza EOL più aggressiva, anche se la morte è imminente. I fattori critici che determinano l'assistenza EOL sono le conversazioni EOL o la pianificazione anticipata delle cure (ACP). Tuttavia, mancano informazioni sui fattori di genere che influenzano le conversazioni EOL. Pertanto, il presente studio ha analizzato le differenze di genere per quanto riguarda il contenuto, il momento desiderato e la modalità di avvio dei colloqui EOL nei pazienti oncologici.</p>	<p>In uno studio trasversale, 186 pazienti oncologici di sesso maschile e femminile sono stati interpellati in merito alle loro preferenze per le discussioni sull'EOL mediante un'intervista semi-strutturata, incentrata su: a) l'importanza di sei diversi argomenti (assistenza medica e infermieristica, aspetti organizzativi, emotivi, sociali e spirituali/religiosi), b) il momento desiderato e c) la modalità di avvio della discussione.</p>	<p><b>RISULTATI:</b> L'importanza degli argomenti della EOL differisce significativamente in base al tema (<math>p = 0,002</math>, <math>\eta^2 = 0,02</math>) e al genere (<math>p &lt; 0,001</math>, <math>\eta^2 = 0,11</math>). I maschi desiderano evitare di impegnarsi in discussioni sulla morte e sul morire, soprattutto se sono in ansia per il periodo di fine vita. Vogliono che siano trattati solo i "fatti concreti" dell'assistenza infermieristica e medica. Al contrario, le donne preferiscono parlare di questioni più leggere e desiderano che venga trattato ogni argomento della EOL. Indipendentemente dal sesso, la maggior parte dei pazienti preferisce parlare piuttosto tardi: quando la malattia sta peggiorando (58%), alla fine della terapia o quando si perde l'autosufficienza (27,5%).</p> <p><b>CONCLUSIONE:</b> La tendenza dei pazienti a parlare tardi delle questioni relative all'EOL aumenta il rischio di ritardi o di mancate conversazioni sull'EOL, che possono essere dovuti a una carenza di conoscenze sulla possibilità di incapacità associata alla malattia. Inoltre, esistono significative differenze di genere che influenzano l'accesso alle conversazioni sull'EOL. Pertanto, per la routine clinica quotidiana, suggeriamo un approccio precoce in due fasi, sensibile al genere, alle conversazioni di fine vita.</p>	<p>GOOD</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>5: Diane Trusson, Kerry Quincey.</p> <p>Breast Cancer and Hair Loss: Experiential Similarities and Differences in Men's and Women's Narratives.*</p> <p><i>Cancer Nurs.</i> 2021 <i>Jan/Feb;44(1):62-70.</i> doi: 10.1097/NCC.0000000000000745.</p> <p>NAZIONE: ENGLAND</p>	<p>Esistono relativamente pochi studi che confrontano le esperienze degli uomini e delle donne in materia di cancro al seno. Inoltre, le esperienze maschili di alopecia indotta dal trattamento del cancro hanno ricevuto scarsa attenzione accademica rispetto a quelle femminili.</p>	<p>Le interviste qualitative e la documentazione fotografica ricavati da due distinte indagini esperienziali sono stati analizzati insieme, ponendo l'attenzione sui riferimenti all'alopecia indotta dal trattamento nelle testimonianze di donne e uomini affetti da cancro al seno.</p>	<p>RISULTATI: La perdita dei capelli è stata descritta come angosciante da entrambi i sessi, con ripercussioni sulle identità e sulle relazioni di genere. Gli uomini hanno tipicamente parlato della perdita di peli, mentre le donne raramente hanno fatto riferimento esplicito all'alopecia, sottolineando gli aspetti di genere delle loro esperienze. Sono state rilevate differenze anche nelle strategie adattative, con gli uomini che hanno fatto ricorso all'umorismo e all'affermazione della propria mascolinità. Le donne sono state in grado di mascherare meglio la perdita di capelli, mentre gli uomini sono stati costretti a rivelare la loro mancanza di capelli.</p> <p>CONCLUSIONE: I risultati permettono una lettura più articolata dell'esperienza dell'alopecia indotta dal trattamento, sia per gli uomini che per le donne, che contribuirà a migliorare la loro assistenza durante il trattamento del cancro.</p>	GOOD
<p>6: T L Morrison, R L Thomas.</p> <p>Comparing men's and women's experiences of work after cancer: a photovoice study.*</p> <p><i>Support Care Cancer.</i> 2015 <i>Oct;23(10):3015-23.</i> doi:</p>	<p>Il lavoro è un importante indicatore della qualità della vita per molti sopravvissuti al cancro. Tuttavia, manca un supporto adeguato ad aiutare le persone guarite dopo una diagnosi di tumore a inserirsi nel mondo del lavoro. Di conseguenza, molte di queste sono costrette ad affrontare</p>	<p>Il metodo del photovoice è stato combinato con due interviste individuali per partecipante. Le fotografie prodotte dai partecipanti e le trascrizioni delle interviste sono state analizzate per identificare i temi chiave.</p>	<p>RISULTATI: Sono emersi punti in comune e modi diversi di affrontare la situazione dell'integrazione lavorativa. Gli uomini hanno espresso una propensione per la produttività e l'impegno attivo rispetto alla conversazione utilizzata prevalentemente dalle donne.</p>	GOOD

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>10.1007/s00520-015-2670-4. Epub 2015 Mar 5.</p> <p>NAZIONE: CANADA</p>	<p>autonomamente il loro ritorno al lavoro, sperimentando inutili insidie nel processo. Come passo preliminare verso la soluzione di questo problema, questo studio ha esplorato le esperienze di integrazione lavorativa di 20 sopravvissuti al cancro, 10 donne e 10 uomini.</p>		<p>CONCLUSIONE: Il riconoscimento della propensione degli uomini alla produttività e all'attività suggerisce che un approccio di genere alla riabilitazione può migliorare la partecipazione dei sopravvissuti maschi e l'utilità degli sforzi di integrazione lavorativa.</p>	
<p>7: Megan E Sutter, Vani N Simmons, Steven K Sutton, Susan T Vadaparampil, Julian A Sanchez, Meghan Bowman-Curci, Luisa Duarte, Matthew B Schabath, Gwendolyn P Quinn.</p> <p>Oncologists' experiences caring for LGBTQ patients with cancer: Qualitative analysis of items on a national survey.</p> <p><i>Patient Educ Couns.</i> 2021 Apr;104(4):871-876. doi: 10.1016/j.pec.2020.09.022. Epub 2020 Sep 22.</p> <p>NAZIONE: USA</p>	<p>Gli individui appartenenti a minoranze sessuali e di genere (SGM) sperimentano disparità in campo oncologico e una qualità ridotta delle cure rispetto alla popolazione generale, in parte a causa della mancanza di personale sanitario competente. Questo studio ha esplorato le esperienze e le prospettive degli oncologi nel fornire un'assistenza centrata sul paziente agli individui SGM affetti da cancro.</p>	<p>Un campione casuale di 450 oncologi da 45 NCI-Designated Comprehensive Cancer Centers è stato selezionato dall'American Medical Association Physician Masterfile. Nel gennaio 2016 è stato inviato agli oncologi un sondaggio cartaceo anonimo con una busta di ritorno prepagata e autoindirizzata, oltre a un link per una versione web del sondaggio e una banconota da 20 dollari come incentivo. Il sondaggio consisteva in 33 domande quantitative e 4 domande aperte. Gli items dell'indagine quantitativa valutavano i dati demografici, le conoscenze, gli atteggiamenti e i comportamenti pratici relativi alla salute LGBTQ (lesbian, gay, bisexual, transgender, queer). Per l'analisi dei dati sono stati utilizzati l'analisi induttiva del contenuto e il metodo del confronto costante, guidati dai Consolidated Criteria</p>	<p>RISULTATI: Oltre il 50% dei 149 intervistati ha risposto ad almeno una domanda aperta. Molti oncologi hanno riportato esperienze positive che riflettono crescita personale e affermative care practices, come la comunicazione aperta e non giudicante, l'empatia, la competenza e il supporto all'identità dei pazienti. È stata riportata una notevole mancanza di esperienza con i pazienti transgender in particolare. La mancanza di conoscenza, i problemi di comunicazione interpersonale e gli atti discriminatori volontari e non volontari sono stati identificati come ostacoli al corretto impiego dell'affermative care practices.</p> <p>CONCLUSIONI: Gli oncologi riconoscono i loro deficit di conoscenza e hanno bisogno di strategie per abbattere gli ostacoli esistenti tra loro e i pazienti SGM. Percorsi formativi dovrebbero essere necessari per istruire gli oncologi sui bisogni sanitari</p>	<p>GOOD</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		for Reporting Qualitative Research (COREQ).	degli individui SGM e per far sviluppare loro capacità di comunicazione affermativa con lo scopo di facilitare l'assistenza centrata sul paziente anche per queste persone.	
<p>8: Sarah Tan, Thien An Duong Dinh, Martin Westhofen.</p> <p>Evaluation of gender-specific aspects in quality-of-life in patients with larynx carcinoma.*</p> <p><i>Acta Otolaryngol.</i> 2016 Dec;136(12):1201-1205. doi: 10.1080/00016489.2016.1211319. Epub 2016 Aug 9.</p> <p>NAZIONE: GERMANIA</p>	<p>C'è poca ricerca sulle differenze di genere nella qualità di vita (QoL) nei pazienti con carcinoma della laringe. Ciò è dovuto principalmente al fatto che il carcinoma laringeo è predominante nel sesso maschile. La HRQoL (Health Related Quality of Life) deve essere valutata per determinare l'impatto della malattia e del trattamento e per valutare possibili regimi terapeutici. Questo studio ha esaminato le differenze di genere relative alla HRQoL in 53 pazienti utilizzando i questionari EORTC QLQ-C30 e QLQ-H&amp;N35.</p>	<p>Ai pazienti trattati con carcinoma della laringe sono stati somministrati due questionari per valutare la HRQoL. I questionari sono stati analizzati sia in relazione ad ognuno dei due sessi separatamente sia in relazione all'intera popolazione di studio.</p>	<p>Pazienti di sesso femminile riportano una HRQoL significativamente peggiore rispetto ai pazienti di sesso maschile. L'età non può essere identificata come un fattore predittivo significativo per la HRQoL quando maschi e femmine sono analizzati insieme e non prevede in modo significativo la HRQoL negli uomini. Tuttavia, l'età è risultata essere un fattore predittivo significativo per la HRQoL quando sono analizzate solo le donne.</p>	GOOD
<p>9: Liliya Benchetrit, Sina J Torabi, Janet P Tate, Saral Mehra, Heather A Osborn, Melissa R Young, Barbara Burtness, Benjamin L Judson.</p> <p>Gender disparities in head and neck cancer chemotherapy clinical trials participation and treatment.</p>	<p>La partecipazione basata sul genere agli studi clinici per il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC), che rappresenta circa il 4% di tutti i tumori negli Stati Uniti, è stata poco studiata. L'obiettivo dello studio è quello di analizzare la rappresentazione delle donne negli studi clinici riguardanti la chemioterapia nell' HNSCC citati</p>	<p>È stata eseguita una revisione di tutti gli studi clinici sulla chemioterapia nell' HNSCC citati dalle linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network) del 2018. Le proporzioni basate sul sesso sono state confrontate con le proporzioni corrispondenti nella popolazione generale statunitense di pazienti con HNSCC tra il 1985 e il 2015, derivate dal programma</p>	<p>RISULTATI: 9146 pazienti hanno partecipato in totale e 1291 (14,1%) di loro erano donne. In totale, 5388 pazienti hanno preso parte agli studi statunitensi, di cui 915 (17,0%) erano donne. Nel database SEER sono stati individuati 197.313 individui con diagnosi di HNSCC tra il 1985 e il 2015, di cui 51.744 (26,2%) donne. Considerando tutti gli studi, le donne erano meno rappresentate negli studi</p>	1+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p><i>Oral Oncol. 2019 Jul;94:32-40. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.009. Epub 2019 May 14.</i></p> <p>NAZIONE: USA</p>	<p>dalle linee guida nazionali statunitensi e di descrivere modelli di cura in relazione al genere.</p>	<p>SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Una seconda analisi, utilizzando il National Cancer Database (NCDB), ha identificato 63.544 pazienti adulti con diagnosi di HNSCC in stadio III-IVB tra il 2004 e il 2014 e trattati con radioterapia definitiva o chemioradioterapia. Sono state utilizzate analisi di regressione logistica univariata e multivariata per identificare i predittori della somministrazione di chemioterapia.</p>	<p>condotti al di fuori degli Stati Uniti (10,0% vs. 17,0%, <math>p &lt; 0,001</math>), negli studi più ampi (al di sopra della dimensione mediana del campione) (13,7% vs. 15,7%, <math>p = 0,024</math>), negli studi con un limite di età superiore (12,9% vs. 14,8%, <math>p = 0,016</math>) e negli studi con esclusione di pazienti con precedente tumore maligno (13,4% vs. 15,0%, <math>p = 0,023</math>). Sorprendentemente, è stata riscontrata una maggiore partecipazione delle donne agli studi con dichiarazione di esclusione di gravidanza/allattamento (15,5% vs. 13,1%, 0,002). Solo negli studi statunitensi, la percentuale di donne era significativamente inferiore negli studi che escludevano i pazienti con precedenti tumori maligni (15,9% vs. 18,1%, <math>p = 0,036</math>). Dei 63.544 pazienti non trattati chirurgicamente con HNSCC in stadio clinico III-IVB, nei quali la chemioterapia dovrebbe essere considerata in aggiunta alla radioterapia, l'81,0% erano uomini e il 19,0% donne. All'analisi multivariata, le donne hanno una probabilità ridotta di ricevere la chemioterapia (Odds Ratio [OR]: 0,875; intervallo di confidenza al 95% [CI]: 0,821-0,931; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>CONCLUSIONE: Le donne sono sottorappresentate negli studi clinici sulla chemioterapia nell' HNSCC citati dalle linee guida nazionali. Inoltre, le donne hanno meno probabilità degli</p>	



Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			uomini di ricevere la chemioradioterapia definitiva rispetto alla radioterapia definitiva. Le ragioni di queste disparità giustificano ulteriori indagini e una rivalutazione dei criteri di arruolamento, al fine di migliorare la pertinenza degli studi clinici per le donne con HNSCC.	
<p>10: Ash B Alpert, N F N Scout, Matthew B Schabath, Spencer Adams, Juno Obedin-Maliver, Joshua D Safer.</p> <p>Gender- and Sexual Orientation-Based Inequities: Promoting Inclusion, Visibility, and Data Accuracy in Oncology.</p> <p><i>Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022 Apr;42:1-17. doi: 10.1200/EDBK_350175.</i></p> <p>NAZIONE: USA</p>	<p>Le persone che si identificano come minoranze sessuali o di genere (SGM) costituiscono il 10% o più della popolazione negli Stati Uniti. Pertanto, che ne siano consapevoli o meno, la maggior parte degli oncologi vede pazienti SGM. Mancano dati sistematici su anatomia, concentrazioni di ormoni nel sangue, orientamento sessuale, identità di genere e identità transgender e/o esperienza in contesti oncologici. Sono necessari aggiustamenti individuali, istituzionali e sistemici per aumentare il comfort degli ambienti oncologici per i pazienti SGM e per migliorare pertanto l'assistenza oncologica anche per questi pazienti.</p>	<p>Nel 2017, ASCO ha delineato i passaggi suggeriti per i medici oncologici, i centri oncologici e altre istituzioni assistenziali. Sulla scia di queste raccomandazioni, in questo articolo gli autori definiscono i termini chiave, discutono le lacune nei dati e come colmarle, esaminano ciò che è noto in relazione alle disparità vissute dai pazienti oncologici SGM, offrono suggerimenti per rimuovere gli ostacoli alla ricezione di cure oncologiche e stabiliscono obiettivi formativi specifici e risorse per i medici oncologici per migliorare l'assistenza ai pazienti SGM.</p>	<p>Raccomandazioni per i singoli medici oncologici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentarsi con il proprio nome e pronome e chiedere le stesse informazioni a tutti i pazienti, poi usare quel nome e quei pronomi in modo coerente, di persona e nella documentazione.</li> <li>- Evitare un linguaggio di genere quando si riferiscono ai partners.</li> <li>- Evitare un linguaggio di genere nel riferirsi a tumori specifici (ad esempio "tumori femminili").</li> <li>- Impegnarsi nel processo decisionale medico condiviso, in particolare in contesti in cui le priorità del paziente differiscono dalle linee guida, o nel discutere trattamenti correlati al genere (ad</li> </ul>	GOOD

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			<p>esempio, ormoni, interventi chirurgici) nell'ambito della cura del cancro.</p> <p>Raccomandazioni per i reparti oncologici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Garantire la disponibilità di servizi igienici per tutti i sessi.</li> <li>- Garantire che le politiche di non discriminazione coprano l'orientamento sessuale e l'identità di genere e che esistano politiche di reclamo chiare e accessibili per i pazienti che subiscono discriminazioni.</li> <li>- Garantire che i moduli di accettazione siano inclusivi delle persone appartenenti a minoranze sessuali e di genere (SGM) assicurando un linguaggio che non faccia presunzioni sull'anatomia basate sul genere (ad esempio, "solo per donne: quando è stato il tuo ultimo ciclo?").</li> <li>- Garantire che i moduli di accettazione siano inclusivi delle persone SGM provvedendo ad opzioni di risposta sulle identità SGM (ad esempio, le domande sul genere includono nonbinary, agender, genderfluid, genderqueer e/o altre opzioni).</li> <li>- Impegnarsi in una raccolta dati completa, che comprenda l'interrogazione dell'orientamento sessuale, dell'identità di genere (compreso se una persona è transgender) e dell'anatomia, e</li> </ul>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			<p>prendere in considerazione il controllo dei livelli ormonali.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Assicurare che i criteri degli studi clinici non escludano i partecipanti in base al sesso, agli ormoni o allo stato di HIV, a meno che non sia clinicamente indicato.</li> <li>- Assicurarsi che i nomi delle cliniche e di altri ambienti non siano di genere.</li> <li>- Assicurarsi che i camici e gli altri articoli di abbigliamento forniti siano neutri rispetto al genere e/o che esistano più opzioni tra cui scegliere.</li> </ul> <p>- I reparti di oncologia dovrebbero garantire che una formazione di tipo culturale relativa alle persone SGM sia richiesta a tutto il personale sanitario.</p>	
<p>11: Fabio Conforti, Laura Pala, Vincenzo Bagnardi, Tommaso De Pas, Marco Martinetti, Giuseppe Viale, Richard D Gelber, Aron Goldhirsch.</p> <p>Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis.*</p> <p><i>Lancet Oncol.</i> 2018 Jun;19(6):737-746. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4. Epub 2018 May 16.</p> <p>NAZIONE: GLOBALE</p>	<p>Sulla base della crescente conoscenza del dimorfismo correlato al sesso nella risposta del sistema immunitario, questa revisione sistematica e meta-analisi ha valutato l'eterogeneità dell'efficacia degli inibitori del checkpoint immunitario (ICIs) tra uomini e donne.</p>	<p>Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica su PubMed, MEDLINE, Embase e Scopus, dall'inizio del database al 30 novembre 2017, di studi controllati randomizzati (RCTs) sugli inibitori del checkpoint immunitario (inibitori di PD-1, CTLA-4, o entrambi) che avevano rapporti di rischio disponibili (HR) per morte in base al sesso dei pazienti. Hanno escluso studi non randomizzati e considerato solo articoli pubblicati in inglese. L'endpoint primario era valutare la differenza di efficacia degli inibitori del checkpoint</p>	<p>RISULTATI: Il pooled OS-HR era 0,72 (CI 95% 0,65-0,79) nei pazienti di sesso maschile trattati con inibitori del checkpoint immunitario, rispetto agli uomini trattati nei gruppi di controllo. Nelle donne trattate con inibitori del checkpoint immunitario, il pooled OS-HR rispetto ai gruppi di controllo era 0,86 (95% CI 0,79-0,93). La differenza di efficacia tra uomini e donne trattati con inibitori del checkpoint immunitario era significativa (p=0,0019).</p> <p>CONCLUSIONI: Gli inibitori del checkpoint immunitario possono migliorare la sopravvivenza globale per</p>	1+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		<p>immunitario tra uomini e donne, misurata in termini di differenza in overall survival (OS) log(HR) tra i partecipanti allo studio di sesso maschile e femminile. Hanno calcolato il pooled OS-HR e l'intervallo di confidenza (CI) al 95% negli uomini e nelle donne utilizzando un modello a effetti casuali e hanno valutato l'eterogeneità tra le due stime utilizzando un test di interazione. Dei 7133 studi identificati, c'erano 20 studi controllati randomizzati ammissibili di inibitori del checkpoint immunitario (ipilimumab, tremelimumab, nivolumab o pembrolizumab) che hanno riportato la sopravvivenza globale in base al sesso dei pazienti. 11.351 pazienti con tumori avanzati o metastatici (7646 [67%] uomini e 3705 [33%] donne) sono stati inclusi nell'analisi; i tipi più comuni di cancro erano il melanoma (3632 [32%]) e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (3482 [31%]).</p>	<p>i pazienti con tumori avanzati come il melanoma e il carcinoma polmonare non a piccole cellule, ma l'entità del beneficio dipende dal sesso.</p>	
<p>12: Fabio Conforti, Laura Pala, Vincenzo Bagnardi, Giuseppe Viale, Tommaso De Pas, Eleonora Pagan, Elisabetta Pennacchioli, Emilia Cocorocchio, Pier Francesco</p>	<p>Gli autori hanno precedentemente dimostrato che gli agenti anti-CTLA-4 o anti-PD-1 erano più efficaci per gli uomini rispetto alle donne. Tuttavia, poiché il dimorfismo sessuale del sistema</p>	<p>Gli autori hanno eseguito due meta-analisi. La prima ha incluso tutti gli RCTs (studi controllati randomizzati) che hanno testato anti-PD1 e anti-PD-L1 più chemioterapia rispetto a</p>	<p>RISULTATI (prima meta-analisi): gli uomini trattati con anti-PD-1 o anti-PD-L1 più chemioterapia hanno avuto una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione o morte</p>	<p>1+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>Ferrucci, Filippo De Marinis, Richard D Gelber, Aron Goldhirsch.</p> <p>Sex-Based Heterogeneity in Response to Lung Cancer Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis.</p> <p>J Natl Cancer Inst. 2019 Aug 1;111(8):772-781. doi: 10.1093/jnci/djz094.</p> <p>NATIONE: GLOBALE</p>	<p>immunitario è complesso e coinvolge molteplici elementi riguardanti la risposta immunitaria, è possibile che le donne possano trarre maggiori benefici rispetto agli uomini da strategie diverse rispetto alla terapia con i soli inibitori del checkpoint immunitario. In questo studio gli autori hanno esaminato se le donne traggono maggiori benefici rispetto agli uomini dalla combinazione di chemioterapia e anti-PD-1 o anti-PD-L1.</p>	<p>chemioterapia per valutare la diversa efficacia tra uomini e donne. La seconda meta-analisi include tutti gli RCTs che testano un anti-PD-1/PD-L1 somministrato da solo o in combinazione con la chemioterapia come trattamento sistemico di I linea per i pazienti con NSCLC (non small cell lung cancer) avanzato per valutare la diversa efficacia tra i due sessi. Per ogni RCT incluso nelle due meta-analisi, in primo luogo, è stato calcolato un rapporto hazard ratio (HR) specifico per studio dal rapporto tra HR riportati negli uomini e nelle donne; in secondo luogo, questi rapporti HR specifici dello studio sono stati combinati tra gli studi utilizzando un modello a effetti casuali per ottenere un valore di pooled HR. Un valore di pooled HR stimato inferiore a 1 indica un maggiore effetto del trattamento negli uomini, maggiore di 1 un maggiore effetto nelle donne. 8 RCT sono stati inclusi nella prima meta-analisi: 4923 pazienti, 3345 (67,9%) uomini e 1578 (32,1%) donne. 6 RCTs sono stati inclusi nella seconda meta-analisi: 3 hanno testato un anti-PD-1 da solo, mentre 3 RCTs hanno testato anti-</p>	<p>rispetto agli uomini trattati nel braccio di controllo (pooled progression free survival [PFS]-HR = 0,64, intervallo di confidenza [CI] 95% = 0,58-0,71). Nelle donne, il beneficio ottenuto con anti-PD-1 o PD-L1 più chemioterapia rispetto al braccio di controllo è stato maggiore (pooled PFS-HR= 0,56, CI 95% = 0,49-0,60). Il pooled HR dei PFS-HRs riportati nelle donne rispetto a quelli riportati negli uomini in ciascuno studio era 1,15 (CI 95% = 0,96-1,38). Gli uomini trattati con anti-PD-1 o anti-PD-L1 più chemioterapia hanno avuto una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte rispetto agli uomini trattati nel braccio di controllo (pooled overall survival [OS]-HR = 0,76, CI 95% = 0,66-0,87). Nelle donne, il beneficio di OS ottenuto con anti-PD-1 o PD-L1 più chemioterapia rispetto al braccio di controllo è stato maggiore (pooled OS-HR= 0,48, CI 95% = 0,35-0,67). Il pooled HR degli OS-HR riportato nelle donne rispetto a quello riportato negli uomini in ciascuno studio era 1,56 (CI 95% = 1,21-2,01), indicando un beneficio statisticamente significativo nelle donne rispetto agli uomini.</p> <p>RISULTATI (seconda meta-analisi): il pooled OS-HR era 0,78 (CI 95% = da 0,60 a 1,00) negli uomini e 0,97 (CI 95% = da 0,79 a 1,19) nelle donne per il solo</p>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		<p>PD-1/PD-L1 più chemioterapia: 3974 pazienti, 2639 (66,4%) uomini e 1335 (33,6 %) donne.</p>	<p>anti-PD-1, rispetto a 0,76 (CI 95% = da 0,64 a 0,91) negli uomini e 0,44 (CI 95% = da 0,25 a 0,76) nelle donne per anti-PD-1/PD-L1 più chemioterapia. Il pooled HR degli OS-HR era 0,83 (CI 95% = da 0,65 a 1,06) per il solo anti-PD-1, indicando un effetto maggiore negli uomini, e 1,70 (CI al 95% = da 1,16 a 2,49) per l'anti-PD-1/PD-L1 più chemioterapia, indicando un effetto maggiore nelle donne.</p> <p>CONCLUSIONI: Le donne con carcinoma polmonare avanzato hanno ottenuto un beneficio statisticamente significativo dall'aggiunta della chemioterapia all'anti-PD-1/PD-L1 rispetto agli uomini.</p>	
<p>13: Fabio Conforti, Laura Pala, Eleonora Pagan, Vincenzo Bagnardi, Tommaso De Pas, Paola Queirolo, Elisabetta Pennacchioli, Chiara Catania, Emilia Cocorocchio, Pier Francesco Ferrucci, Maristella Saponara, Gianmarco Orsolini, Paola Zagami, Eleonora Nicoló, Filippo De Marinis, Giampaolo Tortora, Emilio Bria, Saverio Minucci, Hadine Joffe, Paolo Veronesi, Jennifer Wargo, Rachel Rosenthal, Charles Swanton, Alberto Mantovani, Richard D Gelber, Giuseppe Viale, Aron Goldhirsch, Giuseppe Giaccone.</p>	<p>Gli autori hanno precedentemente dimostrato che il sesso influenza la risposta agli inibitori del checkpoint immunitario. In questo studio sono state analizzate le differenze basate sul sesso nei meccanismi molecolari della risposta immunitaria antitumorale e dell'evasione immunitaria nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).</p>	<p>Lo studio analizza: a) dati trascrittomici di 2575 NSCLC in stadio iniziale da 7 diversi database (250 campioni di tumore e almeno 25 campioni di pazienti di sesso femminile per adenocarcinoma e/o più di 100 campioni di tumore e almeno 10 campioni di pazienti di sesso femminile per NSCLC squamoso); b) 327 campioni tumorali ampiamente caratterizzati a livello molecolare di 100 pazienti con NSCLC dallo studio TRACERx; c) due coorti indipendenti di 329 e 391 pazienti con NSCLC avanzato trattati con anti-PD e anti-PD-L1.</p>	<p>RISULTATI: Il microambiente tumorale (TME) delle donne è arricchito da cellule immunitarie innate e adattative, comprese specifiche sottopopolazioni di cellule T, rispetto al TME degli uomini. Le donne hanno un maggior numero di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC);</li> <li>- cellule T effettrici CD4+ e CD8+;</li> <li>- cellule T di memoria CD4+;</li> <li>- cellule B, comprese le class-switched memory cells.</li> </ul> <p>Il loro TME è, inoltre, caratterizzato da una maggiore clonalità del repertorio TCR. Il TME maschile è ricco di cellule T che si accumulano ai bordi del tumore</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>Sex-Based Dimorphism of Anticancer Immune Response and Molecular Mechanisms of Immune Evasion.</p> <p><i>Clin Cancer Res.</i> 2021 Aug 1;27(15):4311-4324. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0136. Epub 2021 May 20.</p> <p>NAZIONE: GLOBALE</p>			<p>senza infiltrarsi (T-cells excluded phenotype). A causa dei livelli di espressione più bassi delle molecole HLA I e II e della maggiore frequenza di eventi LOH HLA di tipo I, i tumori maschili sono caratterizzati da una presentazione del neoantigene tumorale al sistema immunitario meno efficiente, con conseguente minore infiltrazione immunitaria. Un altro fattore che contribuisce alla minore infiltrazione immunitaria del TME maschile è il livello più elevato di ipossia del TME stesso dell'uomo che ha dimostrato ostacolare l'infiltrazione e la proliferazione delle cellule immunitarie. La diversa risposta immunitaria antitumorale genera anche un diverso meccanismo di evasione immunitaria del tumore. NSCLC nelle donne sviluppa meccanismi di resistenza più complessi per eludere il riconoscimento e la risposta immunitaria iniziale, come evidenziato dall'aumentata espressione di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- molecole inibitorie del checkpoint immunitario;</li> <li>- cellule immunosoppressive nel TME, come: fibroblasti associati al cancro (CAF), cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSC), cellule T regolatorie (T reg). Questi risultati spiegano potenzialmente l'aumentata presenza di alcune sottopopolazioni di</li> </ul>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			<p>cellule T in uno stato disfunzionale infiltrante il TME del NSCLC femminile, rivelato da TIDE (Tumor Immune Dysfunction and Exclusion), e l'abbondanza di specifiche sottopopolazioni CD4+ e CD8+ con un fenotipo di deplezione terminale.</p> <p>CONCLUSIONI: La maggiore abbondanza di MDSC, CAF e Treg riscontrata nel TME delle donne spiega:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- il minor beneficio in termini di sopravvivenza sperimentato dalle donne trattate con anti-PD1 in monoterapia poiché è stato ripetutamente riportato che queste cellule immunosoppressive svolgono un ruolo importante nella resistenza agli ICI;</li> <li>- il maggior beneficio in termini di sopravvivenza osservato nelle donne trattate con la combinazione di anti-PD1/PD-L1 e CHT - considerando la capacità della chemioterapia di colpire questi tipi di cellule soppressive.</li> </ul>	
<p>14: Imerio Capone, Paolo Marchetti, Paolo Antonio Ascierto, Walter Malorni, Lucia Gabriele.</p> <p>Sexual Dimorphism of Immune Responses: A New Perspective in Cancer Immunotherapy.</p>	<p>Nonostante l'impressionante efficacia degli inibitori del checkpoint immunitario in alcuni pazienti con tumori solidi avanzati, si osservano spesso fallimento del trattamento e resistenza. A questo proposito, la segnalazione governata dall'IFN di tipo I (IFN-I) è emersa come fondamentale nell'orchestrare la difesa dell'ospite.</p>		<p>RISULTATI: IFN-I potrebbe essere il segnale che, in determinate condizioni come l'inizio della risposta antitumorale ripristinata dall'inibitore del checkpoint immunitario, guida una più potente risposta immunitaria infiammatoria cellulo-mediata nelle donne. Nelle donne, in seguito a stimolazione con 17β-estradiolo (E2), le DC plasmacitoidi (pDC) sovraesprimono il fattore</p>	<p>GOOD</p>



Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p><i>Front Immunol. 2018 Mar 21;9:552. doi: 10.3389/fimmu.2018.00552. eCollection 2018.</i></p> <p>NAZIONE: ITALIA</p>	<p>Più in generale, questo articolo ha indagato le basi ormonali e genetiche alla base del dimorfismo sessuale nella risposta immunitaria all'immunoterapia. In particolare, l'attenzione è rivolta al ruolo dell'asse E2-ER<math>\alpha</math> e al ruolo del cromosoma X.</p>		<p>regolatorio dell'interferone 5 (IRF-5), riducendo, invece, l'espressione dell'indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO), con conseguente produzione transitoria di alti livelli di IFN-<math>\alpha</math>, che, a loro volta, stimolano l'attività delle cellule T CD8+ e la downregulation delle cellule T regolatorie (Treg). Le cellule T CD8+ possono anche essere stimulate dall'attivazione delle DC BDCA3+, la cui attivazione dipende dal fattore di regolazione dell'interferone-8 (IRF-8).</p> <p>Per quanto riguarda il ruolo del cromosoma X, molti geni immuno-correlati, come FOXP3 e CD40L, si trovano sul cromosoma X e diversi geni delle cellule T legate all'X contengono elementi di risposta agli estrogeni (ERE) nel loro promotore. Di conseguenza, le cellule T delle donne possono mostrare un profilo basato sul sesso caratterizzato da geni effettori infiammatori/citotossici come IFN-<math>\gamma</math>, granzima A, IL12R<math>\beta</math>2 e citochine IL-15 e IL-16.</p> <p>Pertanto, il cromosoma X potrebbe essere responsabile del vantaggio immunologico delle femmine, i cui segnali hanno potenzialmente maggiori probabilità di essere attivati dalle immunoterapie.</p> <p>La scoperta che il cromosoma X è sostanzialmente arricchito di miR, circa</p>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			118, mentre sul cromosoma Y sono stati trovati solo due miR, supporta questa ipotesi.	
<p>15: Joseph M. Unger, Riha Vaidya, Kathy S. Albain, Michael LeBlanc, Lori M. Minasian, Carolyn C. Gotay, N. Lynn Henry, Michael J. Fisch, Shing M. Lee, Charles D. Blanke and Dawn L. Hershman.</p> <p>Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials.</p> <p>DOI:10.1200/JCO.21.02377 <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40, no. 13 (May 01, 2022) 1474-1486.</p> <p>NAZIONE: USA, CANADA</p>	<p>Questo studio ha esaminato le differenze di sesso negli eventi avversi correlati alle terapie (AEs) in ambito oncologico.</p>	<p>Gli autori hanno considerato i dati degli studi clinici di fase II e III condotti tra il 1980 e il 2019 all'interno della SWOG Cancer Research Network. 23.296 pazienti (37,9% donne) coinvolti in 202 studi. In totale, sono stati analizzati 23.296 pazienti (donne, 8.838 [37,9%]; uomini, 14.458 [62,1%]) provenienti da 202 studi che hanno manifestato 274.688 eventi avversi; 17.417 hanno ricevuto chemioterapia, 2.319 hanno ricevuto immunoterapia e 3.560 hanno ricevuto terapia mirata. Gli eventi avversi sintomatici sono stati definiti secondo i National Cancer Institute's Patient-Reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events; gli eventi avversi di laboratorio o osservabili/misurabili sono stati designati come obiettivi (ematologici vs non ematologici). Sono state esaminate 13 categorie di eventi avversi sintomatici e 14 di obiettivi. È stata utilizzata la regressione logistica multivariata, aggiustando per età, razza e prognosi della malattia.</p>	<p>RISULTATI: Tra tutti i pazienti, il 64,6% ha manifestato uno o più eventi avversi gravi. Il rischio di grave tossicità nelle donne è aumentato del 34% rispetto agli uomini (68,6% vs 62,2%, odds ratio [OR]= 1,34; intervallo di confidenza [CI] 95%, 1,27-1,42; p&lt;0,001). Un aumento del rischio di tossicità grave per le donne rispetto agli uomini è stato costantemente osservato per ciascuna area di trattamento, con il rischio più elevato per l'immunoterapia (OR= 1,49; CI 95%, 1,24-1,78; p&lt;0,001). Le donne avevano un rischio <math>\geq</math> 30% di manifestare eventi avversi sintomatici (donne 33,3% vs. uomini, 27,9%; OR= 1,33; CI 95%, 1,26-1,41; p&lt;.001) ed eventi avversi ematologici (donne 45,2% vs. uomini, 39,1%; OR= 1,30; CI 95%, 1,23-1,37; P&lt;0,001). Un aumento del rischio di eventi avversi sintomatici ed ematologici per le donne rispetto ai maschi è stato riscontrato tra i pazienti trattati con immunoterapia (femmine 33,5% vs uomini, 25,4%; OR= 1,66; 95% CI, 1,37-2,01; p&lt;0,001). Il rischio di eventi avversi oggettivi non ematologici era simile per le donne rispetto ai maschi in tutti i tipi di trattamento.</p>	1+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			<p>CONCLUSIONI: Esistono disparità di sesso su larga scala, come evidenziato dall'aumentata gravità degli eventi avversi sintomatici e degli eventi avversi ematologici nelle donne, correlati alle terapie. Ciò potrebbe essere dovuto a variazioni nella segnalazione di eventi avversi, farmacogenomica del metabolismo/disposizione dei farmaci, dose totale ricevuta e/o aderenza alla terapia. I pazienti sottoposti a immunoterapia hanno mostrato notevoli disparità tra i sessi, indicando che è importante lo studio degli AEs in questo tipo di trattamento.</p>	
<p>16: Matteo Santoni, Alessandro Rizzo, Veronica Mollica, Marc R Matrana, Matteo Rosellini, Luca Faloppi, Andrea Marchetti, Nicola Battelli, Francesco Massari.</p> <p>The impact of gender on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: The MOUSEION-01 study.</p> <p><i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2022 Feb;170:103596. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103596. Epub 2022 Jan 12.</p> <p>NAZIONE: ITALIA</p>	<p>In questo studio gli autori hanno indagato il legame tra sesso ed esito in pazienti oncologici trattati con immunoterapia e combinazioni immuno-oncologiche attraverso un'ampia meta-analisi aggiornata di studi randomizzati disponibili.</p>	<p>La selezione degli studi è stata effettuata secondo i criteri di Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2010). Per identificare gli studi clinici rilevanti, gli autori hanno esaminato le citazioni da PubMed, MEDLINE, Embase e Scopus dal gennaio 1966 al gennaio 2021. La ricerca è stata limitata agli studi sull'uomo e agli studi clinici randomizzati pubblicati in inglese che soddisfacevano i seguenti criteri: a) prospettici randomizzati di fase III studi su pazienti con tumori solidi; b) assegnazione casuale dei partecipanti al trattamento con immunoterapia o</p>	<p>RISULTATI: Nei pazienti trattati con immunoterapia (in monoterapia o in combinazione con altri agenti), il pooled overall survival (OS)- hazard ratio (HR) era 0,78 (0,75-0,82) e 0,77 (CI 95%, 0,72-0,83) rispettivamente nei soggetti di sesso maschile e femminile. Il pooled OS-HR nei pazienti di sesso maschile trattati con immunoterapia a singolo agente rispetto al controllo era 0,77 (CI 95%, 0,70-0,85), mentre questo beneficio era inferiore nelle pazienti di sesso femminile (HR, 0,81; CI 95%, 0,73-0,9).</p> <p>CONCLUSIONI: Le differenze legate al sesso nell'efficacia degli inibitori del checkpoint immunitario sono un aspetto importante dell'immunoterapia. Nonostante diversi</p>	1+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		controllo (terapia attiva); c) dati disponibili sugli esiti nei maschi e nelle femmine. L'obiettivo primario di questo studio era valutare le differenze di sesso in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati con immunoterapia da sola o in combinazione con altre terapie immunologiche, chemioterapiche o mirate. La meta-analisi è stata condotta secondo le linee guida PRISMA. Sono stati inclusi 37 studi randomizzati di fase III e 22.646 pazienti (16.382 uomini e 6.264 donne).	limiti, questo lavoro evidenzia che sono necessari studi di alta qualità che tengano conto di potenziali fattori confondenti prima di poter suggerire un effetto reale del genere del paziente sull'efficacia degli inibitori del checkpoint immunitario in contesti diversi.	
<p>17: Gennadi Tulchiner, Renate Pichler, Hanno Ulmer, Nina Staudacher, Andrea Katharina Lindner, Andrea Brunner, Bettina Zelger, Fabian Steinkohl, Friedrich Aigner, Wolfgang Horninger, Martin Thurnhe.</p> <p>Sex-specific hormone changes during immunotherapy and its influence on survival in metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2021 Oct;70(10):2805-2817. doi: 10.1007/s00262-021-02882-y. Epub 2021 Feb 28.</p> <p>NAZIONE: AUSTRIA</p>	<p>Un bersaglio eccellente per l'immunoterapia basata sul blocco del checkpoint è il carcinoma a cellule renali (RCC), che è un tumore altamente vascolarizzato e immunogenico. Gli inibitori del checkpoint si sono quindi dimostrati clinicamente efficaci nelle persone con RCC metastatico (mRCC). L'interazione della segnalazione degli ormoni sessuali, dei fattori genetici e ambientali, che influenzano la risposta immunitaria innata e adattativa negli uomini e nelle donne in vari modi, può essere utilizzata per spiegare le disparità specifiche di genere nell'immunoterapia del cancro. Lo scopo di questo studio prospettico</p>	<p>Gli autori hanno eseguito un'analisi retrospettiva partendo da un database aggiornato in modo prospettico di 22 pazienti con mRCC sottoposti a immunoterapia con nivolumab tra maggio 2016 e gennaio 2020. Dati demografici, abitudine al fumo, sequenza sistemica del farmaco, durata del trattamento, migliore risposta all'inibizione del PD-1, la data della progressione, la data del decesso o dell'ultimo follow-up e l'istologia dettagliata dell'RCC sono state raccolte dalle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti. Le misurazioni sieriche quantitative di LH, FSH, rapporto LH/FSH, E2, testosterone e prolattina sono state</p>	<p>RISULTATI: 22 pazienti con mRCC (12 maschi e 10 femmine) sono stati coinvolti. I pazienti di sesso maschile hanno dimostrato un rapporto E2 (<math>p = 0,006</math>) e LH/FSH (<math>p = 0,013</math>) significativamente più elevati dall'inizio del trattamento con nivolumab fino alla settimana 12 di follow-up rispetto alle pazienti di sesso femminile. Inoltre, è stata rilevata una significativa correlazione negativa tra il rapporto LH/FSH e la PFS (<math>p = 0,022</math>) nonché tra questo rapporto e la risposta alla terapia (<math>p = 0,009</math>) nei maschi rispetto alle femmine mediante l'analisi della sopravvivenza alla valutazione intermedia (settimane 6 –8). I rapporti LH/FSH non correlavano con l'OS, né nei pazienti di sesso maschile né in</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
	<p>era di monitorare per la prima volta i cambiamenti negli ormoni sessuali tra cui l'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolo-stimolante (FSH), il rapporto LH/FSH e il 17-<math>\beta</math>-estradiolo (E2) nei pazienti affetti da mRCC.</p>	<p>eseguite con test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) in tre diversi punti di riferimento. La prima misurazione è stata effettuata all'inizio della terapia con nivolumab (basale/settimana 0). A causa di un cambio di regime da 240 mg ogni due settimane a 480 mg ogni quattro settimane, le analisi di riferimento sono state eseguite rispettivamente a 6 e 8 settimane (analisi ad interim/settimana 6/8). La valutazione finale è stata effettuata alla settimana 12 (analisi finale/settimana 12). I valori di riferimento specifici per sesso per gli uomini erano 0,8–7,6 U/L per LH, 1,6–20,4 U/L per FSH, 11–43 ng/L per E2, 1,70–4,90 <math>\mu</math>g/L per testosterone e 2,5–17,0 <math>\mu</math>g/L per la prolattina. Secondo l'anamnesi, tutte le pazienti di sesso femminile sono state confermate in postmenopausa senza terapia ormonale sostitutiva in corso. I valori di riferimento femminili erano 11,3–39,8 U/L per LH, 35,0–150,0 U/L per FSH, &lt; 13–65 ng/L per E2, 0,00–0,40 <math>\mu</math>g/L per testosterone e 1,9–25,0 <math>\mu</math>g/L per prolattina. La migliore risposta complessiva è stata definita come la migliore risposta dall'inizio della</p>	<p>quelli di sesso femminile. Infine, nessun altro parametro endocrino era correlato alla risposta, PFS o OS, nelle donne o negli uomini. CONCLUSIONI: Questi risultati possono quindi essere il primo riferimento per indagare i cambiamenti degli ormoni sessuali durante l'immunoterapia.</p>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		<p>terapia alla progressione o alla terapia successiva, a seconda di quale si sia verificata per prima. PFS (progression free survival) e OS (overall survival) sono stati definiti come il tempo dall'inizio della terapia alla morte per tutte le cause di OS e alla progressione, interruzione del trattamento o morte tumore-specifica per PFS, censurati all'ultimo follow-up per quelli ancora vivi o che non sono progrediti. I pazienti sono stati divisi in un gruppo alto e basso utilizzando la mediana specifica per genere come livello limite per valutare lo stato dell'ormone sessuale e le sue relazioni con la sopravvivenza. Utilizzando l'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier, sono state esaminate le correlazioni tra i cambiamenti ormonali e l'OS o la PFS. Il cut-off è stato dicotomizzato in basso e alto a una mediana di 0,69 per la popolazione maschile e 0,36 per la popolazione femminile.</p>		
<p>18: Dan Bai, Huhu Feng, Jiajun Yang, Aiping Yin, Airong Qian, Hiroshi Sugiyama.</p> <p>Landscape of immune cell infiltration in clear cell renal cell carcinoma to aid immunotherapy.</p>	<p>Il microambiente tumorale è strettamente associato all'esito clinico dei pazienti con carcinoma renale a cellule chiare (ccRCC). Tuttavia, poiché il panorama dell'infiltrazione immunitaria nel ccRCC non è stato completamente</p>	<p>Per studiare a fondo il panorama dell'infiltrazione di cellule immunitarie nel microambiente ccRCC, in questo studio sono stati utilizzati il metodo Gene Set Enrichment Analysis (ssGSEA) e l'algoritmo ESTIMATE. Tre</p>	<p>RISULTATI: Un alto punteggio TII è stato associato alla via di segnalazione ERBB, alla via di segnalazione TGF-<math>\beta</math> e alla via di segnalazione mTOR, nonché a una prognosi migliore. Inoltre, i pazienti con punteggi TII elevati hanno mostrato una maggiore sensibilità al</p>	<p>2+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p><i>Cancer Sci. 2021 Jun;112(6):2126-2139. doi: 10.1111/cas.14887. Epub 2021 Apr 7.</i></p> <p>NAZIONE: CINA, GIAPPONE</p>	<p>chiarito, questo studio si pone l'obiettivo di mostrare come questo sia correlato a tratti clinici distinti e come possa cambiare in base a sesso, grado e stadio.</p>	<p>sottogruppi sono stati quindi identificati utilizzando algoritmi di consenso secondo i modelli di infiltrazione delle cellule immunitarie. I punteggi di infiltrazione immunitaria del tumore (TII) sono stati costruiti per riconoscere il distinto panorama immunitario, che potrebbe prevedere con precisione l'OS e gli esiti di DFS dei pazienti con ccRCC e la loro risposta all'immunoterapia. Per caratterizzare il panorama del livello TII di ccRCC, sono stati recuperati 539 campioni di dati derivanti dal conteggio delle letture geniche di pazienti con ccRCC e le corrispondenti informazioni cliniche dal database The Cancer Genome Atlas (TCGA). I dati derivanti dal conteggio delle letture geniche sono stati quindi trasformati in valori di trascrizione per milione (TPM) e sono stati esclusi i casi con tempo di sopravvivenza pari a 0. Di conseguenza, nell'analisi a valle sono stati utilizzati 525 campioni di pazienti. Il test <math>\chi^2</math> è stato utilizzato per i dati categorici, mentre i test Wilcoxon e Kruskal sono stati applicati rispettivamente per i dati continui a due gruppi e tre gruppi.</p>	<p>pazopanib. Il basso punteggio TII era caratterizzato da un alto livello di infiltrazione immunitaria di cellule T CD8+, cellule T helper follicolari e cellule T regolatorie. Inoltre, i geni coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria, inclusi CTLA-4, LAG3, PD-1 e IDO1, presentavano un livello di espressione elevato nel gruppo con punteggio TII basso. Gli autori hanno osservato che lo stato (valore P del test Fisher = 9.9e-10), il genere (valore P del test Fisher = 3.5e-04), il grado (valore P del test Fisher = 2e-14) e lo stadio (valore P del test Fisher = 4e-08) erano significativamente differenti nei due gruppi TII. Un punteggio TII elevato è stato associato a una maggiore sopravvivenza soprattutto in pazienti di sesso femminile. Un punteggio TII basso corrispondeva maggiormente a pazienti deceduti e a pazienti con malattia di grado e stadio avanzato.</p> <p>CONCLUSIONI: I risultati di questo studio contribuiranno alla progettazione strategica di trattamenti immunoterapeutici per ccRCC.</p>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		L'analisi della curva di Kaplan-Meier è stata utilizzata per generare rispettivamente la curva di sopravvivenza del sottogruppo, del cluster genico e del punteggio TII. Per esplorare la relazione tra il punteggio TII e le informazioni cliniche (stato, sesso, età, grado e stadio) gli autori hanno utilizzato il test di Fisher per analizzare la differenza tra i gruppi con punteggio TII alto e basso.		
<p>19: Stephanie Tuminello, Naomi Alpert, Rajwanth R Veluswamy, Arvind Kumar, Jorge E Gomez, Raja Flores, Emanuela Taioli.</p> <p>Modulation of chemoimmunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer by sex and histology: a real-world, patient-level analysis.</p> <p><i>BMC Cancer. 2022 Jan 19;22(1):80. doi: 10.1186/s12885-022-09187-y.</i></p> <p>NAZIONE: USA</p>	<p>È stato ipotizzato che il sesso del paziente influisca sulla risposta all'immunoterapia. La modulazione sessuale del beneficio dell'immunoterapia, tuttavia, non è stata ancora esplorata alla luce di potenziali fattori confondenti, come ad esempio il tipo istologico. Qui gli autori hanno studiato l'associazione tra sesso ed efficacia della chemioimmunoterapia per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) utilizzando un ampio set di dati a livello nazionale.</p>	<p>I pazienti con NSCLC diagnosticati nel 2015 sono stati identificati nel National Cancer Database (NCDB). Sono stati trattati con chemioimmunoterapia o solo chemioterapia. 2.064 (16%) pazienti hanno ricevuto chemioimmunoterapia e 10.733 (84%) hanno ricevuto solo chemioterapia. L'efficacia dell'aggiunta del trattamento immunoterapico in base al sesso è stata studiata utilizzando sia un modello di rischi proporzionali di Cox aggiustato sia la corrispondenza del punteggio di propensione, sia nella coorte complessiva che stratificata per sottotipo istologico.</p>	<p>RISULTATI: L'analisi della sopravvivenza aggiustata nella coorte complessiva ha mostrato che sia i maschi (hazard ratio adjusted [HRadj]: 0,80, 95% intervallo di confidenza [CI]: 0,74-0,87) che le femmine (HRadj: 0,83, 95% CI: 0,76-0,90) avevano overall survival (OS) migliore quando trattati con chemioimmunoterapia rispetto alla sola chemioterapia, senza alcuna interazione statisticamente significativa tra sesso e assunzione di immunoterapia (p = 0,63). La corrispondenza della propensione ha confermato questi risultati. Tuttavia, considerando l'istologia a cellule squamose, i pazienti maschi hanno tratto maggiori benefici dal trattamento chemioimmunoterapico rispetto alle femmine (HRadj: 0,73, 95% CI: 0,58-0,91 vs HRadj: 1,03, 95% CI: 0,76-1,38; p per interazione = 0,07).</p>	2+



Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>20: He-San Luo, Hong-Yao Xu, Ze-Sen Du, Xu-Yuan Li, Sheng-Xi Wu, He-Cheng Huang &amp; Lian-Xing Lin.</p> <p>Impact of sex on the prognosis of patients with esophageal squamous cell cancer underwent definitive radiotherapy: a propensity score-matched analysis.</p> <p><i>Radiat Oncol</i> 14, 74 (2019). <a href="https://doi.org/10.1186/s13014-019-1278-0">doi.org/10.1186/s13014-019-1278-0</a>.</p> <p>NAZIONE: CINA</p>	<p>L'impatto del sesso sulla prognosi dei pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago (ESCC) sottoposti a radioterapia definitiva è rimasto poco chiaro. Il presente studio mirava a determinare l'impatto del sesso sulla prognosi dei pazienti con ESCC sottoposti a radioterapia definitiva.</p>	<p>Tra gennaio 2009 e dicembre 2015 sono stati arruolati un totale di 683 pazienti ESCC, 497 maschi e 186 femmine, trattati con radioterapia definitiva presso lo Shantou Central Hospital. I tassi di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di sopravvivenza globale (OS) sono stati stimati utilizzando il metodo Kaplan-Meier. La PFS e la OS sono state confrontate tra pazienti di sesso femminile e maschile. Il modello di regressione di Cox è stato utilizzato per identificare i fattori prognostici. L'analisi del punteggio di propensione è stata eseguita per bilanciare le caratteristiche di base tra pazienti di sesso femminile e maschile.</p>	<p>CONCLUSIONI: I pazienti di sesso maschile con carcinoma a cellule squamose possono trarre maggiori benefici dal trattamento chemioimmunoterapico. L'istologia probabilmente gioca un ruolo importante nel modo in cui il sesso modula l'efficacia dell'immunoterapia.</p> <p>RISULTATI: Nell'intera coorte, le pazienti di sesso femminile avevano una PFS mediana significativamente più lunga (14,0 mesi vs 10,6 mesi, <math>P = 0,0001</math>, hazard ratio [HR] = 0,688, 95% intervallo di confidenza [CI], 0,567-0,836) e OS (20,8 mesi vs 15,9 mesi, <math>P = 0,00</math>, HR = 0,702, CI 95%, 0,575–0,857). Nella coorte abbinata, le pazienti di sesso femminile avevano ancora una PFS mediana significativamente più lunga (13,5 mesi vs 11,6 mesi) e OS (19,6 mesi vs 16,1 mesi). L'analisi multivariata ha mostrato che il sesso era un fattore prognostico indipendente per PFS (HR = 0,746, 95% CI, 0,611-0,910, <math>P = 0,004</math>) e OS (HR = 0,755, 95% CI, 0,615-0,926, <math>P = 0,007</math>).</p> <p>CONCLUSIONI: Questo studio ha indicato che il sesso era un fattore prognostico indipendente nei pazienti cinesi con ESCC sottoposti a radioterapia definitiva, con migliore esito di sopravvivenza per le donne rispetto agli uomini. Dovrebbero essere</p>	<p>2+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			compiuti sforzi per studiare il meccanismo biologico sottostante.	
<p>21: Bastian Keck, Oliver J Ott, Lothar Häberle, Frank Kunath, Christian Weiss, Claus Rödel, Rolf Sauer, Rainer Fietkau, Bernd Wullich, Frens S Krause.</p> <p>Female sex is an independent risk factor for reduced overall survival in bladder cancer patients treated by transurethral resection and radio- or radiochemotherapy.*</p> <p><i>World J Urol. 2013 Oct;31(5):1023-8. doi: 10.1007/s00345-012-0971-5. Epub 2012 Oct 23.</i></p> <p>NAZIONE: GERMANIA</p>	<p>Questo studio ha valutato il sesso come possibile fattore prognostico nei pazienti con carcinoma della vescica trattati con resezione transuretrale (TURBT) e radio- (RT) o radiochemioterapia (RCT).</p>	<p>386 pazienti maschi e 105 femmine sottoposti a TURBT e RCT o RT con intento curativo tra il 1982 e il 2007 sono stati coinvolti. Le analisi di Kaplan-Meier e le analisi di regressione dei rischi proporzionali multipli di Cox sono state eseguite per analizzare il sesso come possibile fattore prognostico sulla sopravvivenza globale (OS) e cancro-specifica (CSS).</p>	<p>RISULTATI: Dopo un follow-up di 5 anni, il sesso femminile ha dimostrato un rapporto di rischio (HR) di 1,79 (intervallo di confidenza [CI] 95% 1,24-2,57) per l'OS; per CSS, l'HR era 2,4 (CI 95% 1,52-3,80). Il sesso era un fattore prognostico avverso sia di OS che di CSS indipendentemente dall'età alla diagnosi, stadio cT, grading, cis concomitante, LVI (invasione linfovaskolare), focalità, risposta terapeutica, stato di resezione e modalità terapeutica. L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato una OS significativamente ridotta delle donne rispetto agli uomini, con una sopravvivenza mediana di 2,3 anni per le pazienti di sesso femminile e di 5,1 anni per i pazienti di sesso maschile (p = 0,045, log-rank test). La CSS mediana stimata era di 7,1 anni per le pazienti di sesso femminile e di 12,7 anni per i pazienti di sesso maschile (p = 0,11, log-rank test).</p> <p>CONCLUSIONI: Il sesso femminile è un fattore prognostico indipendente per OS e CSS ridotti nei pazienti con carcinoma della vescica trattati con TURBT e RT o RCT.</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>22: Olarn Roengvoraphoj, Chukwuka Eze, Maximilian Niyazi, Minglun Li MD, Guido Hildebrandt, Rainer Fietkau, Claus Belka, Farkhad Manapov.</p> <p>Prognostic role of patient gender in limited-disease small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy.</p> <p><i>Strahlenther Onkol</i> 193, 150–155 (2017). doi.org/10.1007/s00066-016-1073-x.</p> <p>NAZIONE: GERMANIA</p>	<p>Precedenti studi hanno dimostrato che il genere femminile potrebbe essere un fattore prognostico nel carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) a malattia limitata (LD), ma la correlazione tra sesso del paziente e parametri di sopravvivenza rimane poco chiara.</p>	<p>Sono stati esaminati i dati di 179 pazienti con SCLC LD trattati con chemioradioterapia definitiva (CRT). È stata analizzata l'influenza del sesso del paziente sul tempo alla progressione (TTP), sul controllo locale (LC), sull'assenza di metastasi cerebrali (BMFS), sull'assenza di metastasi a distanza (DMFS) e sulla sopravvivenza globale (OS).</p>	<p>RISULTATI: La CRT definitiva è stata completata da 179 (110 uomini/69 donne) pazienti. Di questi, 68 (38%; 34 uomini/34 donne) pazienti sono stati trattati in modalità simultanea e 111 (62%; 76 uomini/35 donne) in modalità sequenziale. L'irradiazione cranica profilattica (PCI) è stata successivamente applicata a 70 (39%; 36 uomini/34 donne) pazienti con risposta parziale o completa dopo CRT. L'OS mediana era di 20 (intervallo di confidenza 95% [CI] 10-22) e 14 (CI 95% 10-18) mesi rispettivamente nei pazienti di sesso femminile e maschile (p = 0,021). Anche nei sottogruppi definiti dallo stato di remissione (risposta completa e parziale) dopo CRT, è stato rilevato un beneficio di OS per le femmine rispetto ai maschi. Non c'era alcuna correlazione tra sesso del paziente e TTP, LC o DMFS, e nessuna differenza di OS nei sottogruppi femminili e maschili trattati con PCI. L'incidenza di metastasi cerebrali metacrone (BMs) nei sottogruppi maschili e femminili differiva significativamente (40/110 uomini contro 18/69 donne, p = 0,03). Inoltre, il BMFS medio era significativamente più lungo nelle donne (p = 0,023). Anche il genere del paziente era significativamente correlato con l'OS all'analisi multivariata dopo</p>	<p>2+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			<p>aggiustamento per altri fattori prognostici (<math>p = 0,04</math>, hazard ratio [HR] 1,38, 95% CI 1,08-1,92).</p> <p>CONCLUSIONI: In questa coorte eterogenea di pazienti con SCLC LD trattati con CRT definitiva, il genere femminile era significativamente associato a BMFS e OS più lunghi, nonché a una minore incidenza di metastasi cerebrali metacrone.</p>	
<p>23: Claudia West, Steven M Paul, Laura Dunn, Anand Dhruva, John Merriman, Christine Miaskowski.</p> <p>Gender Differences in Predictors of Quality of Life at the Initiation of Radiation Therapy.</p> <p><i>Oncol Nurs Forum.</i> 2015 Sep;42(5):507-16. doi: 10.1188/15.ONF.507-516.</p> <p>NAZIONE: USA</p>	<p>Questo studio ha valutato le differenze di genere nella qualità della vita (QoL), caratteristiche demografiche, cliniche e dei sintomi.</p>	<p>La base concettuale dell'intero studio era il Symptom Management Model dell'Università della California, San Francisco. Le tre componenti interconnesse di questo approccio sono l'esperienza dei sintomi, le tecniche di gestione dei sintomi e lo stato dei sintomi. Questi aspetti sono presenti in relazione all'individuo, alla sua salute e malattia e al suo ambiente. Una parte significativa della dimensione dello stato dei sintomi è la QOL. La presente ricerca è stata condotta come componente di uno studio longitudinale descrittivo più ampio che ha valutato una serie di sintomi in soggetti sottoposti a radioterapia (RT) primaria o adiuvante. Avere più di 18 anni, essere candidato a ricevere RT primaria o adiuvante per cancro al seno, alla prostata, ai polmoni o al</p>	<p>RISULTATI: Nelle donne, i sintomi depressivi, lo stato funzionale, l'età e l'aver figli a casa hanno spiegato il 64% della varianza nella qualità della vita. Negli uomini, i sintomi depressivi, lo stato d'ansia, il numero di comorbidità, l'appartenenza a una minoranza razziale o etnica e l'età hanno spiegato il 70% della varianza nella qualità della vita.</p> <p>CONCLUSIONI: Predittori di QoL differivano per sesso. Il punteggio dei sintomi depressivi è stato il contributo maggiore alla QoL in entrambi i sessi. Gli infermieri devono valutare la QoL e la depressione all'inizio della RT. La conoscenza dei diversi predittori della QoL può essere utile nella progettazione di interventi specifici di genere per migliorare la QoL stessa.</p>	GOOD

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		<p>cervello, essere in grado di leggere, scrivere e comprendere la lingua inglese, fornire il consenso informato scritto e avere un punteggio di Karnofsky Performance Status (KPS) di 60 o superiore erano tutti requisiti per l'idoneità. I pazienti sono stati esclusi in caso di malattia metastatica, tumori multipli o disturbi del sonno. I pazienti hanno compilato domande demografiche, una scala QOL e questionari specifici sui sintomi durante la loro visita di simulazione RT. Un infermiere ricercatore ha avvicinato i pazienti per chiedere di entrare a far parte dello studio al momento della visita di simulazione (circa una settimana prima dell'inizio della RT). Il sondaggio è stato compilato dai pazienti previa firma di consenso informato scritto. 185 (39%) dei 472 pazienti contattati hanno accettato di partecipare. Non ci sono state differenze in alcun tratto demografico o clinico tra i pazienti che hanno scelto di partecipare e quelli che non l'hanno fatto. Per trovare gli importanti predittori di QOL, sono state eseguite analisi di regressione utilizzando l'eliminazione all'indietro.</p>		

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>24: H Burton, P Pilkington, P Bridge.</p> <p>Evaluating the perceptions of the transgender and non-binary communities of pelvic radiotherapy side effect information booklets.*</p> <p><i>Radiography (Lond).</i> 2020 May;26(2):122-126. doi: 10.1016/j.radi.2019.09.008. Epub 2019 Oct 15.</p> <p>NAZIONE: REGNO UNITO</p>	<p>La tossicità acuta e tardiva è comune nei pazienti sottoposti a radioterapia (RT) per neoplasie pelviche e questi effetti collaterali possono causare sintomi che hanno un forte impatto negativo sulla sfera psicosociale e sulla qualità della vita. Informazioni dettagliate al riguardo consentono un processo decisionale consapevole e un supporto continuo. I bisogni dei pazienti appartenenti a minoranze di sesso e di genere, in costante espansione nella popolazione, e in questo caso sottoposti a radioterapia, sono diversi da quelli della popolazione in generale. Questo studio ha cercato di valutare l'importanza di opuscoli informativi sulla radioterapia pelvica in relazione a questi pazienti.</p>	<p>Un sondaggio online è stato distribuito tramite i social media per valutare le percezioni dei pazienti appartenenti a minoranze di sesso e di genere relativamente quattro opuscoli informativi sulla radioterapia pelvica comunemente forniti.</p>	<p>RISULTATI: Ci sono state 19 risposte complete e la maggior parte degli intervistati (11/19) ha indicato disagio nel ricevere o ritirare gli opuscoli. La maggioranza (11/19) ha concordato sul fatto che le informazioni contenute negli opuscoli fossero pertinenti, ma la stessa percentuale ha anche ritenuto che la formulazione fosse inappropriata. Alcune delle terminologie e dei presupposti utilizzati in relazione ai gruppi transgender e non-binary erano sbagliati e potevano essere fuorvianti.</p> <p>CONCLUSIONI: Fornire guida e supporto ai pazienti appartenenti a minoranze di sesso e di genere è stato identificato come importante. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire il modo migliore per fornire informazioni inclusive a questi pazienti.</p>	GOOD
<p>25: Samantha Chan, Samie Ly, Jordyn Mackie, Serena Wu, Ashley Ayume.</p> <p>A survey of Canadian radiation therapists' perspectives on caring for LGBTQ2SPIA+ cancer patients.*</p> <p><i>J Med Imaging Radiat Sci.</i> 2021 Mar;52(1):49-56. doi:</p>	<p>Questo studio mirava a identificare le conoscenze attuali e i comportamenti pratici tra i radioterapisti riguardo le minoranze di sesso e di genere (SGM) per migliorare in ultima analisi l'assistenza fornita a questa popolazione.</p>	<p>I dirigenti dei reparti canadesi di radioterapia hanno ricevuto un sondaggio online di 22 voci, stato distribuito anche ai radioterapisti. Il sondaggio ha raccolto dati demografici e ha posto domande sulle conoscenze, gli atteggiamenti e i comportamenti pratici in relazione alla popolazione LGBTQ2SPIA+ (lesbian, gay, bisexual, trans, queer, two-spirit, pansexual, intersex, asexual, plus).</p>	<p>RISULTATI: 214 radioterapisti hanno completato il sondaggio. Oltre il 70% non conosceva tutti i termini associati a "LGBTQ2SPIA+". Il 91,6% ritiene che essere informati sulla comunità LGBTQ2SPIA+ sia importante per il proprio ruolo di terapeuti; tuttavia, il 34,5% ha riferito di aver modulato "raramente" o "mai" comportamenti pratici nell'assistenza dei pazienti appartenenti a minoranze di sesso e di genere. Solo il 17,3% ritiene di aver</p>	GOOD

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>10.1016/j.jmir.2020.12.002. Epub 2021 Jan 13.</p> <p>NAZIONE: CANADA</p>		<p>Per analizzare i risultati sono state utilizzate statistiche descrittive, statistiche inferenziali e analisi tematiche. La generalizzabilità nazionale è limitata a causa dell'insufficienza dei dati raccolti da tutte le regioni geografiche.</p>	<p>ricevuto informazioni adeguate per la presa in carico di pazienti appartenenti alla popolazione LGBTQ2SPIA+, con l'86,9% interessato a ricevere più informazioni sui bisogni specifici dei pazienti.</p> <p>CONCLUSIONI: Emergono lacune nella conoscenza e comportamenti pratici non uniformi tra gli intervistati quando si tratta di curare i malati di cancro LGBTQ2SPIA+. Sono necessarie più istruzione e ricerca per colmare le lacune di conoscenza e sostenere la fornitura di un'assistenza inclusiva ai pazienti, data la scarsità di materiale accessibile e i risultati di questo studio.</p>	
<p>26: Hendrik Andreas Wolff, Lena-Christin Conradi, Tim Beissbarth, Andreas Leha, Werner Hohenberger, Susanne Merkel, Rainer Fietkau, Hans-Rudolf Raab, Jörg Tschmelitsch, Clemens Friedrich Hess, Heinz Becker, Christian Wittekind, Rolf Sauer, Claus Rödel, Torsten Liersch.</p> <p>Gender affects acute organ toxicity during radiochemotherapy for rectal cancer: long-term results of the German CAO/ARO/AIO-94 phase III trial.</p> <p><i>Radiother Oncol.</i> 2013 Jul;108(1):48-54. doi:</p>	<p>Lo studio di fase III CAO/ARO/AIO-94 ha dimostrato un miglioramento significativo della chemioradioterapia preoperatoria (CRT) rispetto alla CRT postoperatoria sul controllo locale per i pazienti affetti da cancro del retto in stadio II/III dell'UICC (Union for International Cancer Control), ma nessun effetto sulla sopravvivenza a lungo termine. In questa valutazione aggiuntiva, abbiamo studiato l'associazione di genere ed età con tossicità acuta ed esito.</p>	<p>Lo studio ha incluso pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni con adenocarcinoma del retto localmente avanzato confermato istopatologicamente (stadiato clinicamente come stadi II/III UICC) con il margine inferiore a 16 cm sopra il margine anale valutato mediante rettoscopia rigida. Il trattamento multimodale consisteva in radioterapia (RT) applicata prima o dopo l'intervento con frazioni giornaliere di 1,8 Gy (5 volte/settimana) con una dose totale di 50,4 Gy. Nel braccio CRT postoperatorio, è stato applicato un boost di 5,4 Gy al letto tumorale. La chemioterapia è stata</p>	<p>RISULTATI: La sopravvivenza a 10 anni era più alta nelle donne che negli uomini, con il 72,4% contro il 65,6% per il tempo alla recidiva (p=0,088) e il 62,7% contro il 58,4% per la sopravvivenza globale (OS) (p=0,066), come previsto. Per i pazienti sottoposti a CRT, le donne hanno mostrato una maggiore tossicità ematologica (p&lt;0,001) e acuta d'organo (p&lt;0,001) nell'intera coorte così come nelle analisi dei sottogruppi in base alla CRT pre- (p=0,016) e postoperatoria (p&lt;0,001). La OS più bassa è stata osservata nei pazienti senza tossicità acuta (p=0,0271). Le analisi multivariate per l'OS hanno mostrato che la tossicità acuta d'organo (p=0,034) era benefica</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>10.1016/j.radonc.2013.05.009. Epub 2013 Jun 11.</p> <p>NAZIONE: GERMANIA</p>		<p>somministrata in concomitanza alla RT come infusione continua di 5-FU di 120 ore, applicata nella prima e nella quinta settimana di RT (1000 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-5 e 29-33). L'escissione totale del mesoretto (TME) è stata eseguita 4-6 settimane dopo il completamento della CRT neoadiuvante. La chemioterapia adiuvante è iniziata 4 settimane dopo l'intervento di TME o dopo il completamento della CRT postoperatoria, rispettivamente, e consisteva in 4 cicli di bolo endovenoso di 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>), applicati nei giorni 1-5, ripetuti dal giorno 29. 654 pazienti su 799 avevano ricevuto CRT pre- (n=406) o postoperatoria (n=248); in 145 pazienti la CRT postoperatoria non è stata applicata. Pertanto, le seguenti analisi di tossicità sono state eseguite nel sottogruppo di 654 pazienti idonei che sono stati effettivamente trattati con CRT. Tutte le analisi di sopravvivenza sono state calcolate con il metodo Kaplan-Meier e le differenze sono state visualizzate utilizzando il log-rank test. Il rapporto di rischio (HR) e l'intervallo di confidenza al 95% (CI) sono stati calcolati sulla base del modello dei rischi proporzionali</p>	<p>mentre l'età (p&lt;0,001) era associata a OS peggiore.</p> <p>CONCLUSIONI: Il genere femminile è significativamente associato alla tossicità acuta indotta da CRT nel cancro del retto. La tossicità acuta durante la CRT può essere associata a un miglioramento degli esiti a lungo termine.</p>	



Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		di Cox. Sono state eseguite analisi multivariate utilizzando il modello dei rischi proporzionali di Cox sui parametri trattamento (CRT pre o postoperatoria), grado di tossicità, sesso ed età come fattori di rischio per la recidiva del cancro o la morte. Le associazioni tra le variabili categoriali cliniche sono state valutate utilizzando il test esatto di Fisher.		
<p>27: Hiroki Matsuki, Yukihiro Hiroshima, Kentaro Miyake, Takashi Murakami, Yuki Homma, Ryusei Matsuyama, Daisuke Morioka, Daisuke Kurotaki, Tomohiko Tamura, Itaru Endo.</p> <p>Reduction of gender-associated M2-like tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of patients with pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy.*</p> <p><i>J Hepatobiliary Pancreat Sci.</i> 2021 Feb;28(2):174-182. doi: 10.1002/jhbp.883. Epub 2021 Jan 4.</p> <p>NAZIONE: GIAPPONE</p>	Questo studio mirava a indagare la risposta immunitaria antitumorale dipendente dal genere alla chemioradioterapia neoadiuvante (NACRT) nei pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC).	Sono stati coinvolti 58 pazienti, 25 femmine e 33 maschi, con PDAC resecabile borderline sottoposti a resezione chirurgica R0 dopo NACRT. I campioni tumorali resecati sono stati analizzati per macrofagi associati al tumore (TAMs), linfociti infiltranti il tumore (cellule T CD8+ e CD4+), cellule T regolatorie e cellule che esprimono IRF-5, utilizzando la colorazione immunostochimica per CD163, CD204, CD8, CD4, Foxp3 e antigene IRF-5. La relazione tra le caratteristiche clinicopatologiche e gli esiti clinici è stata valutata utilizzando l'analisi multivariata del rischio proporzionale di Cox.	<p>RISULTATI: Le femmine avevano una sopravvivenza globale (P = .044) e una sopravvivenza libera da recidiva (p = .044) più lunga rispetto ai maschi. Il numero di CD204+ TAMs era significativamente più basso nelle femmine rispetto ai maschi (p = .009). Nessuna differenza significativa si è verificata tra pazienti di sesso femminile e maschile in relazione ad altre cellule immunitarie infiltranti il tumore. Il numero di cellule IRF-5 (fattore di regolazione dell'interferone 5)+ era significativamente più alto nelle pazienti di sesso femminile (p = .002). Si è verificata una correlazione negativa tra cellule CD204+ e cellule IRF-5 positive (p = .003, r = -.385).</p> <p>CONCLUSIONI: Il genere femminile era un fattore prognostico indipendente probabilmente a causa della maggiore riduzione dell'infiltrazione TAMs CD204+ nei tumori dopo NACRT. Gli</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			effetti benefici di NACRT sull'infiltrazione dei TAMs potrebbero essere associati all'espressione IRF-5 dipendente dal genere.	
<p>28: Julian Mangesius, Thomas Seppi, Katie Bates, Christoph R. Arnold, Danijela Minasch, Stephanie Mangesius, Johannes Kerschbaumer, Peter Lukas, Ute Ganswindt &amp; Meinhard Nevinny-Stickel.</p> <p>Hypofractionated and single-fraction radiosurgery for brain metastases with sex as a key predictor of overall survival.</p> <p>Sci Rep 11, 8639 (2021). <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-021-88070-5">doi.org/10.1038/s41598-021-88070-5</a>.</p> <p>NAZIONE: AUSTRIA</p>	<p>La sopravvivenza globale (OS) dei pazienti con metastasi cerebrali trattati con radiochirurgia ipofrazionata (HFSRT) o a singola frazione (SRS) dipende da diversi fattori prognostici. Lo scopo di questo studio era di indagare il potenziale del sesso come predittore indipendente di OS e valutare l'accuratezza predittiva dei comuni punteggi prognostici.</p>	<p>È stata eseguita un'analisi retrospettiva di 281 pazienti consecutivi sottoposti a radiochirurgia delle metastasi cerebrali. Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e i modelli di rischi proporzionali di Cox sono stati utilizzati per confrontare l'OS tra SRS e HFSRT e per sesso, prima e dopo la corrispondenza del punteggio di propensione (PSM) sulle principali covariate prognostiche al basale. I punteggi prognostici sono stati valutati utilizzando l'indice di concordanza di Harrell (c).</p>	<p>RISULTATI: L'OS mediana è stata di 11 mesi sia dopo SRS che dopo HFSRT. Dopo PSM, la OS mediana era di 12 mesi dopo SRS (95% intervallo di confidenza [CI]: 7,5–16,5) e 9 mesi dopo HFSRT (95% CI: 5,0–13,0; p = 0,77). Fattori prognostici indipendenti erano sesso, tumore primario, KPI (Karnofsky Performance Status) e stato di malattia sistemica. L'OS mediana era di 16 mesi per le donne e di 7 mesi per i pazienti di sesso maschile (p &lt; 0,001). Dopo aver escluso i tumori sesso-specifici, il PSM ha rivelato una OS mediana di 16 mesi per le donne e di 8 mesi per i pazienti di sesso maschile (p &lt; 0,01). La valutazione degli indici prognostici ha mostrato che BSBM è il più accurato (c = 0,68 di Harrell), seguito da SIR (0,61), GPA (0,60), RPA (0,58) e Rades et al. (0,57). L'OS dopo HFSRT e SRS non differiva, sebbene PSM abbia rivelato un vantaggio non significativo per SRS. CONCLUSIONI: Il sesso femminile è risultato essere un importante fattore prognostico positivo indipendente per la sopravvivenza e quindi dovrebbe essere considerato nel processo</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>29: Phillip G Rowse, Dawn E Jaroszewski, Mathew Thomas, Kristi Harold, William S Harmsen, K Robert Shen.</p> <p>Sex Disparities After Induction Chemoradiotherapy and Esophagogastrectomy for Esophageal Cancer.</p> <p><i>Ann Thorac Surg.</i> 2017 Oct;104(4):1147-1152. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.030. Epub 2017 Aug 22.</p> <p>NAZIONE: USA</p>	<p>L'impatto del sesso sugli esiti del trattamento per il carcinoma esofageo localmente avanzato non è chiaro. Questo studio ha analizzato l'impatto del sesso sulla risposta alla chemioradioterapia neoadiuvante (nCRT), sulla recidiva del tumore e sulla sopravvivenza.</p>	<p>Da gennaio 1990 a dicembre 2013, le pazienti di sesso femminile che hanno ricevuto nCRT seguita da esofagogastrectomia presso 3 centri affiliati sono state confrontate con pazienti di sesso maschile di controllo in base all'età, allo stadio clinico pretrattamento, al tipo istologico e all'era chirurgica. Sono stati inclusi solo i pazienti sottoposti a stadiazione preoperatoria con tomografie computerizzate ed ecografia endoscopica (EUS).</p>	<p>decisionale personalizzato del trattamento delle metastasi cerebrali.</p> <p>RISULTATI: 366 pazienti (145 donne e 221 uomini) sono stati arruolati. L'età media delle donne era di 64 anni (range, 22-81 anni), mentre i pazienti di sesso maschile avevano 61 anni (range, 33-82 anni). Il tipo istologico era adenocarcinoma in 105 (72%) donne e 192 (87%) uomini, ed era carcinoma a cellule squamose in 40 (28%) donne e 29 (13%) uomini (p = 0,005). Le donne avevano maggiori probabilità di ottenere una risposta patologica completa (CP) o una risposta patologica quasi completa (NCP) alla terapia di induzione (84 [58%]) rispetto agli uomini (103 [47%]; p = 0,034). Gli uomini avevano un aumento del rischio di recidiva dell'80% (hazard ratio [HR], 1,80; 95% intervallo di confidenza [CI], 1,15-2,68; p = 0,008). Non c'era alcuna associazione tra il sesso e il rischio di morte (p = 0,538). Indipendentemente dal sesso, un responder parziale (rispetto a un responder completo o quasi completo) aveva 3 volte più probabilità di avere una recidiva (HR, 2,96; 95% CI, 1,98-4,43; p &lt; 0,001) e 2,5 volte più probabilità di morire (HR, 2,56; CI 95%, 1,88-3,48; p &lt; 0,001).</p> <p>CONCLUSIONI: Il sesso femminile è correlato con migliori tassi di raggiungimento di una risposta CP o</p>	<p>2+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			una risposta NCP dopo la chemioterapia neoadiuvante e una minore probabilità di sperimentare la recidiva del tumore. Gli sforzi futuri dovrebbero essere diretti a comprendere i determinanti di questa disparità di sesso.	
<p>30: Cristina Sarasqueta, Victoria Zunzunegui, José María Enríquez Navascues, Arrate Querejeta, Carlos Placer, Amaia Perales, Nerea Gonzalez, Urko Aguirre, Marisa Baré, Antonio Escobar, José María Quintana.</p> <p>Gender differences in stage at diagnosis and preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer.</p> <p><i>BMC Cancer.</i> 2020 Aug 14;20(1):759. doi: 10.1186/s12885-020-07195-4.</p> <p>NAZIONE: GLOBALE</p>	<p>Gli autori hanno esaminato le differenze di genere nello stadio alla diagnosi e nella fruizione della radioterapia preoperatoria nei pazienti con cancro del retto.</p>	<p>Uno studio prospettico di coorte è stato condotto in 22 ospedali in Spagna. Sono stati coinvolti 770 pazienti operati per tumore del retto. Gli outcomes dello studio erano la malattia disseminata alla diagnosi e la ricezione della radioterapia preoperatoria. Età, comorbidità, rinvio da un programma di screening, ritardo diagnostico, distanza dal margine anale e profondità del tumore sono stati considerati come fattori che potrebbero spiegare le differenze di genere riscontrate.</p>	<p>RISULTATI: Le donne avevano maggiori probabilità di ricevere una diagnosi di malattia disseminata tra quelle inviate dallo screening (odds ratio, intervallo di confidenza 95% (OR, CI = 7,2, 0,9-55,8) e tra quelle con un ritardo diagnostico superiore a 3 mesi (OR, CI = 5,1, 1,2-21,6). Le donne avevano meno probabilità di ricevere radioterapia preoperatoria se avevano meno di 65 anni (OR, CI = 0,6, 0,3-1,0) e se i loro tumori erano cT3 o cT4 (OR, CI = 0,5, 0,4-0,7). CONCLUSIONI: La sensibilità specifica per genere dei test di screening del cancro del retto, le differenze di genere nei rinvii e le ragioni cliniche per non prescrivere la radioterapia preoperatoria nelle donne dovrebbero essere ulteriormente esaminate. Se queste differenze di genere non sono clinicamente giustificabili, la loro eliminazione potrebbe migliorare la sopravvivenza.</p>	2+
<p>31: Anna Gasinska, Agnieszka Adamczyk, Joanna Niemiec, Beata Biesaga, Zbigniew Darasz, Jan Skolyszewski.</p>	<p>Il valore prognostico dell'espressione pretrattamento di specifiche proteine nel cancro del retto per la risposta tumorale</p>	<p>111 pazienti, 76 uomini e 35 donne, sono stati trattati con un breve ciclo preoperatorio di RT (SCRT) con una dose di 5 Gy per frazione per 5</p>	<p>RISULTATI: Differenze significative nelle espressioni di Ki-67, GLUT-1, Ku 70 e BCL-2 tra tumori maschili e femminili sono state osservate per lo stadio</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>Gender-Related Differences in Pathological and Clinical Tumor Response Based on Immunohistochemical Proteins Expression in Rectal Cancer Patients Treated with Short Course of Preoperative Radiotherapy.*</p> <p><i>J Gastrointest Surg</i> 18, 1306–1318 (2014). doi.org/10.1007/s11605-014-2526-0.</p> <p>NAZIONE: POLONIA</p>	<p>patologica precoce (pTR) e la risposta tumorale clinica (CTR) alla radioterapia preoperatoria (RT) e la potenziale differenza tra questi parametri a seconda del sesso del paziente non è stata stabilita.</p>	<p>giorni, seguita da intervento chirurgico da 3 a 53 giorni (in media, 21 giorni) dopo. L'espressione delle proteine CD34, Ki-67, GLUT-1, Ku70, BCL-2 e P53 è stata valutata immunostochimicamente.</p>	<p>patologico TNM (pTNM) e il grado. L'associazione tra espressione proteica e pTNM, pTR e CTR è stata analizzata separatamente per intervalli brevi (<math>\leq 15</math> giorni) e lunghi (<math>&gt; 15</math> giorni) tra RT e intervento chirurgico e per pazienti di sesso maschile e femminile. Per SCRT con breve interruzione, nessuna proteina era significativamente correlata al pTNM; per pTR, l'espressione più alta di Ki-67 e BCL-2 più bassa era correlata con pTR. Nel sottogruppo maschile, la sovraespressione di BCL-2 era predittiva. Per SCRT con interruzione lunga, nessuna delle proteine era predittiva per pTR, ma le espressioni Ki-67, Ku70 (nel sottogruppo femminile) e BCL-2 erano positivamente correlate con pTNM. La sovraespressione di BCL-2 era associata a CTR solo nelle femmine.</p> <p>CONCLUSIONI: In SCRT, una lunga interruzione del trattamento dovrebbe essere evitata perché la correlazione tra le espressioni di Ki-67, KU70 e BCL-2 e pTNM dopo RT potrebbe indicare la progressione del tumore.</p>	
<p>32: F Mueller, B Büchel, D Köberle, S Schürch, B Pfister, St Krähenbühl, T K Froehlich, C R Largiader, M Joerger.</p>	<p>Questo studio è stato avviato per valutare l'impatto quantitativo dell'antropometria del paziente e delle mutazioni della diidropirimidina deidrogenasi (DPYD) sulla farmacocinetica (PK)</p>	<p>Sono stati inclusi 32 pazienti con neoplasie gastrointestinali, che hanno ricevuto 5FU in infusione continua per 46 ore ed eseguito il campionamento PK al basale, 15, 30, 45 min, 1 e 2 ore dopo l'inizio</p>	<p>RISULTATI: L'area sotto la curva concentrazione-tempo del 5FU (AUC(5FU)) è risultata <math>&lt; 20</math> mg h/L in 33 occasioni (58%), tra 20 e 30 mg h/L in 17 occasioni (30 %) e <math>&gt; 30</math> mg h/L in 7 occasioni (12 %). Gli uomini avevano</p>	<p>2+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies: results from a prospective population pharmacokinetic study.*</p> <p><i>Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Feb;71(2):361-70. doi: 10.1007/s00280-012-2018-4. Epub 2012 Nov 9.</i></p> <p>NAZIONE: SVIZZERA</p>	<p>del 5-fluorouracile (5FU) e per esplorare strategie di campionamento limitato del 5FU.</p>	<p>dell'infusione e alla fine dell'infusione, per 2 successivi cicli. Le concentrazioni plasmatiche di 5FU, 5-fluorodiidrouacile (5FUH2), uracile (U) e 5,6-diidrouacile (UH2) sono state determinate utilizzando LC-MS/MS e sottoposte all'analisi farmacocinetica della popolazione utilizzando modelli a effetti misti non lineari. È stata eseguita un'ampia genotipizzazione di DPYD ed è stato valutato il potenziale impatto del genotipo DPYD sull'eliminazione di 5FU. Le strategie di campionamento limitato sono state valutate per la loro accuratezza nel prevedere le concentrazioni allo stato stazionario di 5FU (CSS(5FU)), utilizzando simulazioni di dati basate sul modello PK finale.</p>	<p>un'eliminazione del 5FU superiore del 26% e un'eliminazione apparente del 5FUH2 superiore del 18%. Di conseguenza, le donne avevano una AUC(5FU) più elevata rispetto agli uomini (22 vs. 18 mg h/L, p = 0,04). Non sono state trovate varianti di rischio DPYD e le varianti DPYD rilevate (c.496A&gt;G, c.1601G&gt;A, c.1627A&gt;G) non erano significativamente associate all'eliminazione di 5FU. Il rapporto UH(2)/U al basale individuale era significativamente associato all'AUC(5FU) (R = -0,49, p &lt; 0,001). Le strategie di campionamento limitato con riferimenti temporali &lt;3 ore dopo l'inizio dell'infusione non erano adeguate per prevedere la CSS(5FU). Il sesso femminile era l'unico predittore di nausea/emesi nel modello multivariato.</p> <p>CONCLUSIONI: L'eliminazione genere specifica di 5FU è supportata dai dati attuali e può in parte spiegare l'associazione genere specifica tra varianti di rischio DPYD e tossicità specifica per 5FU.</p>	
<p>33: L Benhaim, A Gerger, P Bohanes, D Paez, T Wakatsuki, D Yang, M J Labonte, Y Ning, R El-Khoueiry, F Loupakis, W Zhang, P Laurent-Puig, H J Lenz.</p>	<p>Questo studio è stato progettato per analizzare l'associazione genere specifica tra i polimorfismi SCN1A (canali del sodio voltaggio-dipendenti; subunità <math>\alpha</math>) e il tempo alla recidiva (TTR) in pazienti con carcinoma coloretale (CRC) trattati</p>	<p>Gli autori hanno arruolato da un database prospettico pazienti con CRC in stadio II e III trattati con chemioterapia adiuvante a base di 5-FU. I genotipi per SCN1A rs3812718 e rs229877 sono stati determinati mediante</p>	<p>RISULTATI: Nell'analisi univariata e multivariata, il TTR più breve è stato associato a pazienti di sesso femminile portatori del genotipo rs3812718-TT (rapporto di rischio [HR]: 2,26; intervallo di confidenza al 95% [CI]: 0,89-5,70; p=0,039) ma con pazienti di</p>	<p>2+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>Gender-specific profiling in SCN1A polymorphisms and time-to-recurrence in patients with stage II/III colorectal cancer treated with adjuvant 5-fluoruracil chemotherapy.*</p> <p><i>Pharmacogenomics J. 2014 Apr;14(2):135-41. doi: 10.1038/tpj.2013.21. Epub 2013 Jun 11.</i></p> <p>NAZIONE: GLOBALE</p>	<p>con chemioterapia adiuvante a base di 5-fluoruracile.</p>	<p>sequenziamento diretto del DNA. Sono stati inclusi nello studio 127 maschi e 107 femmine.</p>	<p> Sesso maschile portatori del genotipo rs3812718-CC (HR: 0,49; CI 95%: 0,18-1,3; p=0,048). Per rs229877 il genotipo CT era associato a una tendenza a TTR più breve in entrambe le popolazioni di genere.</p> <p>CONCLUSIONI: Lo studio ha convalidato l'associazione dipendente dal genere tra polimorfismo genomico SCN1A rs3812718 e TTR in pazienti CRC trattati con chemioterapia adiuvante basata su 5-FU. Questo studio conferma che i canali Na<sup>+</sup> voltaggio-dipendenti possono essere un potenziale bersaglio terapeutico e un utile biomarcatore predittivo prima dell'infusione di 5-FU.</p>	
<p>34: A Raimondi, G Fucà, A G Leone, S Lonardi, C Antoniotti, V Smiroldo, A Amatu, M Tampellini, G Ritorto, R Murialdo, M Clavarezza, A Zaniboni, R Berenato, M Ratti, S Corallo, F Morano, M Di Bartolomeo, M Di Maio, F Pietrantonio.</p> <p>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.</p>	<p>Crescente attenzione viene prestata ai risultati di sicurezza ed efficacia dei pazienti anziani con carcinoma coloretale metastatico (mCRC) che sono in condizioni cliniche tali da ricevere la chemioterapia combinata con agenti biologici. È anche importante studiare la tossicità e l'efficacia genere specifiche delle terapie basate sul recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR).</p>	<p>Valentino era uno studio multicentrico, randomizzato, di fase II, che studiava due strategie di mantenimento basate su panitumumab dopo panitumumab di prima linea più FOLFOX in pazienti affetti da mCRC RAS wild-type. Gli autori hanno effettuato un'analisi per sottogruppi, finalizzata a valutare le differenze di efficacia, sicurezza e qualità della vita (QoL) in base all'età (&lt;70 versus ≥70 anni) e al genere (maschio versus femmina). Gli endpoint di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la</p>	<p>RISULTATI: Non sono state osservate differenze significative in termini di PFS, OS e ORR tra i pazienti di età &lt;70 o ≥70 anni e l'efficacia del braccio di trattamento di mantenimento sui risultati di sopravvivenza è stato simile nei due sottogruppi. Il profilo di sicurezza sia del trattamento di induzione che di mantenimento e l'impatto sulla QoL erano simili nei pazienti anziani e più giovani. Non sono state osservate differenze significative in PFS, OS, ORR o tasso di beneficio clinico in base al sesso. Un tasso significativamente più alto di eventi avversi complessivi di grado 3/4 (p = 0,008) e di trombocitopenia di</p>	<p>1+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>ESMO Open. 2021 Oct;6(5):100246. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100246. Epub 2021 Aug 17.</p> <p>NAZIONE: ITALIA</p>		<p>sopravvivenza globale (OS) e il tasso di risposta globale (ORR); gli endpoint di sicurezza erano i tassi di eventi avversi (AEs) di qualsiasi grado e di grado 3/4.</p>	<p>grado 3/4 (p = 0,017), neutropenia di qualsiasi grado e grado 3/4 (p &lt; 0,0001) e congiuntivite di qualsiasi grado (p = 0,033 ) è stato riportato nelle donne rispetto ai pazienti di sesso maschile. Al contrario, abbiamo riportato un'incidenza significativamente più alta di rash cutaneo di qualsiasi grado (p = 0,0007) e ipomagnesiemia (p = 0,029) nei pazienti di sesso maschile.</p> <p>CONCLUSIONI: La scelta iniziale di una doppietta chemioterapica a base di anti-EGFR seguita da una strategia di mantenimento rappresenta un'opzione valida nel mCRC RAS wild-type indipendentemente dal sesso e dall'età, sebbene sia giustificata un'attenta valutazione dei pazienti per massimizzare il rapporto rischio/beneficio.</p>	
<p>35: Yvonne Wettergren, Göran Carlsson, Elisabeth Odin, Bengt Gustavsson.</p> <p>Pretherapeutic uracil and dihydrouracil levels of colorectal cancer patients are associated with sex and toxic side effects during adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy.</p>	<p>Il 5-fluorouracile in bolo (5-FU) più leucovorin da solo o in combinazione con oxaliplatino è il trattamento adiuvante abituale per il cancro del colon-retto (CRC) nei paesi nordici. Il 5-FU compete con la pirimidina uracile naturale (Ura) come substrato per la diidropirimidina deidrogenasi (DPD; enzyme commission number 1.3.1.2). Una bassa attività di DPD è associata a tossicità durante il trattamento. Lo screening</p>	<p>L'urina è stata raccolta da 143 pazienti (74 donne e 69 uomini) con CRC non ereditario che hanno subito un'operazione radicale presso il Sahlgrenska University Hospital/Östra e sono stati sottoposti a trattamento adiuvante FLV (n = 76) o FLOX (n = 67) tra il 2002 e 2009. I pazienti hanno ricevuto un trattamento FLV in un contesto adiuvante come iniezioni in bolo endovenoso di 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>), seguito da FLV (60</p>	<p>RISULTATI: Ura e UH(2) nei pazienti non erano diversi dai controlli. UH(2) era significativamente più alto nelle donne rispetto agli uomini. Il rapporto UH(2)/Ura, tuttavia, non differiva a seconda del sesso. Bassi livelli di UH(2) e UH(2)/Ura erano associati a diarrea negli uomini. Le donne che soffrivano di trombocitopenia avevano Ura significativamente più alto rispetto alle donne senza trombocitopenia. Il rapporto UH(2)/Ura era correlato negativamente con il punteggio di</p>	2+



Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p><i>Cancer. 2012 Jun 1;118(11):2935-43. doi: 10.1002/cncr.26595. Epub 2011 Oct 21.</i></p> <p>NAZIONE: SVEZIA</p>	<p>preterapeutico del deficit di DPD potrebbe evitare una grave tossicità che altrimenti limiterebbe la somministrazione di farmaci. Saggi che mostrano che la carenza di DPD compromette la ripartizione di Ura in diidrouracile (UH(2)) sembrano promettenti per l'uso clinico.</p>	<p>mg/m<sup>2</sup>) 30-40 minuti dopo, una volta alla settimana o nei giorni 1 e 2 a settimane alterne, secondo il Nordic FLV regimen. Il trattamento con FLOX è stato somministrato in bolo di 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>) e FLV (100 mg) nei giorni 1 e 2 a settimane alterne più un'infusione di oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup>) sui 120 minuti il giorno 1 a settimane alterne. Il gruppo di controllo era composto da 56 volontari selezionati a caso (34 donne e 22 uomini). Ura e UH(2) sono stati analizzati utilizzando un metodo di cromatografia liquida ad alte prestazioni a commutazione di colonna che incorpora colonne a fase inversa e a scambio cationico. I livelli di Ura, UH(2) e UH(2)/Ura erano correlati alla tossicità. Gli effetti collaterali sono stati valutati secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTC AE) versione 4.0 del National Cancer Institute. Salvo diversa indicazione, i dati sono presentati come media ± deviazione standard (SD). Le differenze tra i gruppi sono state testate utilizzando il test di Kruskal-Wallis o il test del chi quadrato di Pearson. Per confrontare insieme di parametri continui misurati nello</p>	<p>tossicità totale negli uomini (<math>r = -0,39</math>, <math>P = 0,020</math>).</p> <p>CONCLUSIONI: I livelli preterapeutici di Ura e UH(2) di per sé possono essere correlati al rischio di effetti collaterali durante il trattamento adiuvante a base di 5-FU, mentre il rapporto UH(2)/Ura potrebbe non rivelare sempre tale rischio. Il sesso è un forte fattore di rischio per la tossicità, dimostrando l'importanza di valutare separatamente i pazienti di sesso maschile e femminile.</p>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		stesso campione, è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Pearson (r). La significatività statistica della differenza nei gruppi è stata calcolata utilizzando il log-rank test. P<.05 è stato considerato significativo. Non sono state apportate correzioni per test multipli.		
<p>36: Hyesol Lim, Sun Young Kim, Eunhye Lee, Seungeun Lee, Sungryong Oh, Joohee Jung, Kwi Suk Kim, Aree Moon.</p> <p>Sex-Dependent Adverse Drug Reactions to 5-Fluorouracil in Colorectal Cancer.</p> <p><i>Biol Pharm Bull.</i> 2019;42(4):594-600. doi: 10.1248/bpb.b18-00707.</p> <p>NAZIONE: COREA DEL SUD</p>	<p>L'incidenza e gli esiti correlati al sesso sono stati riportati in vari tipi di cancro, incluso il cancro del colon-retto. Il 5-fluorouracile (5-FU) è ampiamente utilizzato come agente chemioterapico nel trattamento del cancro coloretale. Tuttavia, le differenze basate sul sesso nella tossicità da 5-FU devono ancora essere riportate in linee cellulari tumorali umane e nei modelli murini xenotrapianti fino ad oggi. Gli autori hanno studiato, per la prima volta, le differenze basate sul sesso nella tossicità da 5-FU utilizzando linee cellulari umane di cancro del colon, modelli murini xenotrapianti e dati di pazienti coreani.</p>	<p>Gli autori hanno stabilito due modelli murini di xenotrapianto: uno con una linea cellulare di cancro del colon umano di derivazione maschile iniettata in topi maschi (un modello di xenotrapianto maschio) e un altro che coinvolge una linea cellulare di cancro del colon umano di derivazione femminile iniettata in topi femmina (un modello di xenotrapianto femmina). Hanno analizzato i dati ottenuti da pazienti coreani con cancro del colon-retto per esaminare le differenze di sesso nelle reazioni avverse al farmaco causate dal 5-FU.</p>	<p>RISULTATI: Le linee cellulari di cancro al colon di origine femminile hanno mostrato una maggiore citotossicità indotta da 5-FU rispetto alle linee cellulari di cancro al colon di origine maschile. Il trattamento con 5-FU ha inibito la crescita del tumore e ha portato a tossicità ematologica in un modello di xenotrapianto femminile in modo più potente rispetto a un modello di xenotrapianto maschile. Le pazienti coreane con carcinoma del colon-retto che hanno ricevuto chemioterapia con 5-FU hanno manifestato reazioni avverse al farmaco più frequenti, tra cui alopecia e leucopenia, rispetto ai pazienti di sesso maschile. Nel loro insieme, abbiamo dimostrato che la femmina può essere associata ad un aumentato rischio di tossicità al trattamento con 5-FU nel cancro del colon-retto sulla base di indagini in vitro e in vivo e analisi dei dati clinici.</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			CONCLUSIONI: Il nostro studio suggerisce il sesso come un importante fattore clinico predittore di tossicità correlata al trattamento con 5-FU.	
<p>37: F Marmorino, D Rossini, S Lonardi, R Moretto, G Zucchelli, G Aprile, E Dell'Aquila, M Ratti, F Bergamo, G Masi, F Urbano, M Ronzoni, M Libertini, B Borelli, G Randon, A Buonadonna, G Allegrini, N Pella, V Ricci, A Boccaccino, T P Latiano, S Cordio, A Passardi, E Tamburini, L Boni, A Falcone, C Cremolini.</p> <p>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.</p> <p><i>Ann Oncol.</i> 2019 Dec 1;30(12):1969-1977. doi: 10.1093/annonc/mdz403.</p> <p>NAZIONE: ITALIA</p>	<p>Gli studi di fase III TRIBE e TRIBE2 hanno randomizzato i pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico a FOLFOXIRI/bevacizumab di prima linea o a una doppietta (FOLFIRI o FOLFOX)/bevacizumab. Gli studi hanno dimostrato un beneficio significativo dalla tripletta al prezzo di una maggiore incidenza di eventi avversi correlati alla chemioterapia (EA). Gli autori hanno studiato l'effetto di FOLFOXIRI/bevacizumab rispetto a doppiette/bevacizumab in base all'età e al sesso.</p>	<p>TRIBE e TRIBE2 sono due studi di fase III randomizzati, in aperto, multicentrici che coinvolgono 1187 pazienti affetti da mCRC non resecabili e non trattati in precedenza. Dei 1187 pazienti, 1005 (85%) avevano un'età &lt;70 anni e 182 (15%) 70-75 anni; 693 (58%) erano maschi e 494 (42%) femmine. Nello studio TRIBE, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere fino a 12 cicli di FOLFIRI/bevacizumab o FOLFOXIRI/bevacizumab, entrambi seguiti da mantenimento con 5-fluorouracile più bevacizumab fino a progressione della malattia, eventi avversi inaccettabili o revoca del consenso. Nello studio TRIBE2, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a FOLFOX/bevacizumab seguito da FOLFIRI/bevacizumab dopo la progressione della malattia o FOLFOXIRI/bevacizumab seguito dalla reintroduzione degli stessi agenti dopo la progressione della malattia. Tutti i trattamenti sono stati somministrati fino a otto cicli seguiti dal mantenimento con 5-</p>	<p>RISULTATI: Non c'è stata alcuna evidenza di interazione tra età o sesso e il beneficio fornito dall'intensificazione della chemioterapia iniziale in termini di ORR e PFS o l'aumento del rischio di sperimentare eventi avversi G3/4. I pazienti anziani e le donne hanno manifestato tassi più elevati di eventi avversi complessivi G3/4 (73% contro 60%, P &lt;0,01 e 69% contro 57%, P &lt;0,01, rispettivamente). In particolare, nel sottogruppo FOLFOXIRI/bevacizumab, la diarrea G3/4 e la neutropenia febbrile si sono verificate rispettivamente nel 27% e nel 16% dei pazienti anziani, mentre le donne hanno riportato un'elevata incidenza di nausea di qualsiasi grado (67%) e vomito (50%).</p> <p>CONCLUSIONI: I miglioramenti in termini di ORR e PFS di FOLFOXIRI/bevacizumab rispetto alle doppiette/bevacizumab sono indipendenti dal sesso e dall'età, con un aumento relativo simile degli eventi avversi tra i pazienti anziani e le donne. Per i pazienti di età compresa tra 70 e 75 anni trattati con FOLFOXIRI/bevacizumab, dovrebbero</p>	1+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		<p>fluorouracile più bevacizumab fino a progressione della malattia, eventi avversi inaccettabili o revoca del consenso. In entrambi gli studi erano eleggibili uomini e donne di età compresa tra 18 e 70 anni con ECOG PS ≤2 e tra 71 e 75 anni con ECOG PS = 0. Le analisi dei sottogruppi in base all'età (&lt;70 vs 70-75 anni) e al sesso sono state effettuate per il tasso di risposta globale (ORR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e i tassi di eventi avversi (AEs). Gli eventi avversi sono stati classificati secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute, versione 3.0 per TRIBE e versione 4.0 per TRIBE2. Il test <math>\chi^2</math> e il test esatto di Fisher sono stati utilizzati per confrontare le caratteristiche cliniche e biologiche e l'ORR tra diversi gruppi (&lt;70 contro 70-75 anni e maschi contro femmine). La PFS è stata determinata secondo il metodo delle stime di Kaplan-Meier e le curve di sopravvivenza sono state confrontate utilizzando il log-rank test. L'odds ratio (OR) e l'intervallo di confidenza al 95% (CI) sono stati stimati con un modello di regressione logistica, mentre l'hazard ratio (HR) e l'intervallo di</p>	<p>essere raccomandate riduzioni della dose iniziale e possibilmente una profilassi primaria con G-CSF, e tra le donne dovrebbe essere considerata un'attenta gestione della profilassi antiemetica.</p>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		<p>confidenza al 95% (CI) sono stati stimati con un modello di rischi proporzionali di Cox. Le analisi dei sottogruppi di FOLFOXIRI/bevacizumab rispetto a doppie/bevacizumab per ORR, PFS, qualsiasi grado e tasso di eventi avversi <math>\geq G3</math> sono state eseguite utilizzando un test di interazione. Al fine di valutare il peso dell'età e del sesso sul rischio di sviluppare eventi avversi, le tossicità significative (<math>p \leq 0,05</math>) sono state analizzate in modelli di regressione logistica multivariata che includevano età, sesso, trattamento, ECOG PS e durata della terapia di induzione come covariate. Tutti i test statistici erano bilaterali e i valori p di 0,05 o inferiori sono stati ritenuti significativi. Non è stato effettuato alcun aggiustamento per confronti multipli.</p>		
<p>38: Charalampia Ioannou, Georgia Ragi, Ioanna Balgkouranidou, Nikolaos Xenidis, Kyriakos Amarantidis, Triantafyllia Koukaki, Eirini Biziota, Stylianos Kakolyris, Vangelis G Manolopoulos.</p> <p>MTHFR c.665C&gt;T guided fluoropyrimidine therapy in cancer:</p>	<p>I derivati fluoropirimidinici 5-Fluorouracile (5-FU) e Capecitabina (CAP) sono ampiamente utilizzati per il trattamento dei tumori solidi. Il metabolismo dei farmaci fluoropirimidinici coinvolge una cascata di diversi enzimi, incluso l'enzima MTHFR. Il polimorfismo MTHFR c.665C&gt;T, che porta a una ridotta attività MTHFR, è un</p>	<p>La coorte dello studio è composta da 313 pazienti oncologici trattati con fluoropirimidinici. Erano eleggibili i pazienti trattati con 5-FU o CAP in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antineoplastici. La tossicità è stata registrata per grado secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi versione 5.0. Tutti i</p>	<p>RISULTATI: Nelle pazienti di sesso femminile, i genotipi MTHFR c.665 CT e TT sono stati associati alla riduzione della dose (<math>p=0,029</math>). Nella stratificazione per genere, l'analisi di regressione aggiustata per età di insorgenza della malattia, superficie corporea e incidenza di eventi avversi, ha mostrato che i genotipi MTHFR CT e TT aumentavano sia la necessità di</p>	<p>2+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>gender-dependent effect on dose requirements. <i>Drug Metab Pers Ther.</i> 2022 Mar 11;37(3):323-327. doi: 10.1515/dmpt-2021-0219. eCollection 2022 Sep 1.</p> <p>NAZIONE: GRECIA</p>	<p>potenziale marcatore farmacogenomico per la risposta ai fluoropirimidinici. Lo scopo del presente studio era analizzare l'associazione del polimorfismo MTHFR c.665C&gt;T con la risposta a tali farmaci in termini di eventi avversi indotti dalla terapia (AEs), necessità di riduzione della dose e ritardata somministrazione del farmaco o interruzione della terapia.</p>	<p>pazienti sono stati valutati dallo stesso team di oncologi responsabili delle decisioni cliniche sul regime chemioterapico, sui dosaggi, sulla tempistica della somministrazione del farmaco e sull'interruzione della terapia. Tutti i pazienti hanno partecipato dopo essere stati informati sullo studio dal loro medico curante e aver dato il consenso scritto. PCR-RFLP è stato utilizzato per analizzare il polimorfismo MTHFR c.665C&gt; T.</p>	<p>riduzione della dose di fluoropirimidinici (odds ratio [OR] 5,050; 95% intervallo di confidenza [CI] 1,346-18,948; p=0,016) sia percentuale di riduzione della dose (<math>\beta=3,318</math>; 95% CI 1,056-5,580; p=0,004) nelle pazienti di sesso femminile. Tali differenze non erano presenti nei pazienti di sesso maschile. Non sono state trovate altre associazioni. CONCLUSIONI: Il polimorfismo MTHFR c.665C&gt;T è stato associato alla riduzione della dose di fluoropirimidinici nelle donne affette da cancro. Questa interazione genere*MTHFR merita ulteriori indagini.</p>	
<p>39: Florian Hohla, Georg Hopfinger, Franz Romeder, Gabriel Rinnerthaler, Angelika Bezan, Stefan Stättner, Cornelia Hauser-Kronberger, Hanno Ulmer, Richard Greil.</p> <p>Female gender may predict response to FOLFIRINOX in patients with unresectable pancreatic cancer: a single institution retrospective review.</p> <p><i>Int J Oncol.</i> 2014 Jan;44(1):319-26. doi: 10.3892/ijo.2013.2176. Epub 2013 Nov 15.</p>	<p>FOLFIRINOX è un regime utilizzato nel trattamento di pazienti con carcinoma pancreatico non resecabile. Tuttavia, il trattamento con FOLFIRINOX è associato a tossicità rilevante. Questo studio ha valutato un possibile ruolo predittivo dei parametri clinici e delle caratteristiche del tumore per la risposta alla chemioterapia.</p>	<p>Gli autori hanno condotto una revisione retrospettiva di tutti i pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato, metastatico o recidivato non resecabile trattati con FOLFIRINOX presso il loro dipartimento tra ottobre 2010 e novembre 2012. Hanno valutato le caratteristiche del paziente e del tumore, come sesso, età, età indice di massa corporea (BMI) adattato, performance status, stadio T secondo la classificazione TNM, localizzazione iniziale del tumore e metastasi primarie o localizzazione della recidiva, sulla base della</p>	<p>RISULTATI: Il tasso di risposta obiettiva globale è stato del 55,1%, il tasso di controllo della malattia è stato del 70,6%. Il genere femminile è stato associato a un tasso di controllo della malattia significativamente più elevato del 91,7% rispetto al 48,0% nei pazienti di sesso maschile (p=0,001), che ha raggiunto il 100% nelle pazienti di sesso femminile quando trattate principalmente rispetto al trattamento dopo resezione chirurgica e recidiva (77,8%, p= 0,057). Per tutti i pazienti la PFS mediana era di 3,5 mesi (95% CI, 2,7-4,3 mesi) e la OS mediana era di 13 mesi (95% CI, 9,4-16,6 mesi). Le pazienti di sesso femminile hanno</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
NAZIONE: AUSTRIA		<p>revisione delle cartelle cliniche dei pazienti. La risposta è stata valutata mediante revisione degli studi di imaging dei pazienti in base ai criteri RECIST come risposta completa (CR), risposta parziale (PR), malattia stabile (SD) o malattia progressiva (PD), nonché in base alla risposta del marker tumorale di CA19.9. Pertanto, una diminuzione o un aumento del CA19.9 del 50% rispetto al basale dopo il trattamento è stata classificata rispettivamente come PR o PD. Il tasso di risposta obiettiva è stato definito come la percentuale di pazienti con CR e PR. Il tasso di controllo della malattia è stato definito come la percentuale di pazienti con CR, PR e SD. La dose piena di FOLFIRINOX consisteva in oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> in 3 h, seguito da irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> in 90 min e leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> in 2 h, seguito da 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> in bolo e 2.400 mg/m<sup>2</sup> in infusione continua di 46 ore. I campioni di tumore sono stati caratterizzati istopatologicamente prima del trattamento e l'espressione di p53 e Ki67 è stata analizzata mediante immunisto chimica automatizzata. Le misurazioni di CA19.9 e CEA sono state effettuate presso un</p>	<p>mostrato una tendenza verso una PFS mediana più lunga (5,0 mesi, 95% CI, 3,6-6,4 mesi) rispetto ai maschi (3,0 mesi, 95% CI, 2,4-3,6 mesi) (p=0,099). I livelli sierici di CA19.9 e CEA erano significativamente più alti nelle pazienti di sesso femminile rispetto ai pazienti di sesso maschile (p=0,037, p=0,05). I tumori dei pazienti con risposta a FOLFIRINOX hanno mostrato un livello di espressione più elevato di p53 e Ki67 nonché livelli sierici più elevati di CA19.9 rispetto ai non-responder, il che non era statisticamente significativo.</p> <p>CONCLUSIONI: Il sesso femminile è un predittore positivo per la risposta alla terapia a FOLFIRINOX nei pazienti con carcinoma pancreatico non resecabile. Il genere femminile, a sua volta, è associato ad un aumento dei livelli dei marcatori tumorali CEA e CA19.9 e i pazienti con livelli sierici più elevati di CA19.9 erano più sensibili al FOLFIRINOX.</p>	

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
		<p>laboratorio certificato associato all'ospedale mediante un test immunologico a elettrochemiluminescenza. I livelli sierici di CA19.9 e CEA sono stati misurati prima della terapia e ogni due settimane durante la terapia. I confronti per quanto riguarda il genere e la risposta alla terapia sono stati eseguiti con il Kruskal-Wallis, il Mann-Whitney U o il test <math>\chi^2</math>. I valori P &lt;0,05 sono stati considerati per indicare significatività statistica. I marcatori tumorali sono stati correlati tra loro utilizzando il coefficiente di correlazione del rango di Spearman. È stato eseguito un modello di regressione logistica multivariata per valutare l'effetto congiunto di sesso, età e variabili cliniche come stadio del tumore, linea di trattamento e biomarcatori come Ki67 e p53 sul tasso di risposta. L' overall survival (OS) e la progression free survival (PFS) sono state stimate utilizzando il metodo Kaplan-Meier insieme al log-rank test.</p>		
<p>40: Annamaria Ruzzo, Francesco Graziano, Francesca Galli, Fabio Galli, Eliana Rulli, Sara Lonardi, Monica Ronzoni, Bruno Massidda, Vittorina Zagonel, Nicoletta Pella,</p>	<p>I polimorfismi contribuiscono alle differenze interindividuali e mostrano un promettente ruolo predittivo per la tossicità correlata alla chemioterapia nel cancro del</p>	<p>TOSCA è uno studio multicentrico, randomizzato, di non inferiorità, di fase III, condotto su pazienti ad alto rischio in stadio II/stadio III CC trattati con 6 vs 3 mesi di</p>	<p>RISULTATI: Sono state rilevate interazioni su TTH per rs1801133 e rs1799793, su TTG per rs13181 e su TTN per rs11615. Il genotipo Rs1799793 GA (p = 0,006) e l'allele A (p = 0,009)</p>	<p>1+</p>



Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>Claudia Mucciarini, Roberto Labianca, Maria Teresa Ionta, Irene Bagaloni, Enzo Veltri, Pietro Sozzi, Sandro Barni, Vincenzo Ricci, Luisa Foltran, Mario Nicolini, Edoardo Biondi, Annalisa Bramati, Daniele Turci, Silvia Lazzarelli, Claudio Verusio, Francesca Bergamo, Alberto Sobrero, Luciano Frontini, Mauro Magnani.</p> <p>Sex-Related Differences in Impact on Safety of Pharmacogenetic Profile for Colon Cancer Patients Treated with FOLFOX-4 or XELOX Adjuvant Chemotherapy.</p> <p><i>Sci Rep. 2019 Aug 8;9(1):11527. doi: 10.1038/s41598-019-47627-1.</i></p> <p>NAZIONE: ITALIA</p>	<p>colon (CC). Lo scopo di questo studio era valutare l'interazione tra polimorfismi e sesso sulla sicurezza in termini di tempo di comparsa di tossicità ematologica di grado <math>\geq 3</math> (TTH), gastrointestinale di grado <math>\geq 3</math> (TTG) e neurologica di grado <math>\geq 2</math> (TTN).</p>	<p>chemioterapia adiuvante FOLFOX-4 o XELOX. Durante questa analisi post-hoc, 218 donne e 294 uomini sono stati genotipizzati per 17 polimorfismi: TYMS (rs34743033, rs2853542, rs11280056), MTHFR (rs1801133, rs1801131), ERCC1 (rs11615), XRCC1 (rs25487), XRCC3 (rs861539), XPD (rs1799793, rs13181), GSTP1 (rs1695), GSTT1/GSTM1 (cancellazione +/-), ABCC1 (rs2074087) e ABCC2 (rs3740066, rs1885301, rs4148386).</p>	<p>hanno ridotto il TTH negli uomini. Nelle donne, il genotipo rs11615 CC ha peggiorato il TTN (modello co-dominante <math>p = 0,008</math>, modello recessivo <math>p = 0,003</math>) e l'allele rs13181 G ha migliorato il TTG (<math>p = 0,039</math>). Sono state trovate differenze tra i due sessi nella distribuzione del genotipo di rs1885301 (<math>p = 0,020</math>) e rs4148386 (<math>p = 0,005</math>).</p> <p>CONCLUSIONI: I polimorfismi potrebbero essere biomarcatori sesso-specifici. Questi risultati, tuttavia, devono essere confermati in ulteriori studi.</p>	
<p>41: Charalampia Ioannou, Georgia Ragia, Ioanna Balgkouranidou, Nikolaos Xenidis, Kyriakos Amarantidis, Triantafyllia Koukaki, Eirini Bizioti, Stylianos Kakolyris, Vangelis G Manolopoulos.</p> <p>Gender-dependent association of TYMS-TSER polymorphism with 5-fluorouracil or capecitabine-based chemotherapy toxicity.*</p>	<p>Il gene TYMS codifica per l'enzima TS coinvolto nel metabolismo del 5-fluorouracile (5-FU) e della capecitabina (CAP). Questo studio ha valutato l'associazione dei polimorfismi TYMS-TSER e 3RG&gt;C con l'incidenza di eventi avversi (AEs) 5-FU/CAP.</p>	<p>I polimorfismi TYMS-TSER e 3RG&gt;C sono stati analizzati mediante l'uso di PCR/PCR-RFLP in 313 pazienti oncologici trattati con 5-FU/CAP.</p>	<p>RISULTATI: Le donne portatrici di TYMS-TSER 2R erano a maggior rischio di eventi avversi 5-FU/CAP (odds ratio [OR]: 2,195; <math>p = 0,032</math>). Il genotipo 2R/2R era l'unico fattore che aumentava il rischio di ritardata somministrazione del farmaco o di interruzione della terapia (OR: 5,049; <math>p = 0,016</math>). Non sono state trovate altre associazioni. CONCLUSIONI: Il polimorfismo TYMS-TSER 3R/2R è stato associato all'incidenza di eventi avversi nelle donne affette da cancro.</p>	2+

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
<p>Pharmacogenomics. 2021 Jul;22(11):669-680. doi: 10.2217/pgs-2021-0031. Epub 2021 Jun 8.</p> <p>NAZIONE: GRECIA</p>			<p>Questa associazione guidata dal genere coinvolge verosimilmente l'ER che, nelle pazienti di sesso femminile, regola potenzialmente l'espressione di TS.</p>	
<p>42: Hossein Taghizadeh, Sabine Zöchbauer-Müller, Robert M Mader, Leonhard Müllauer, Thomas Klikovits, Thomas Bachleitner-Hofmann, Mir A Hoda, Gerald W Prager.</p> <p>Gender differences in molecular-guided therapy recommendations for metastatic malignant mesothelioma.</p> <p><i>Thorac Cancer.</i> 2020 Jul;11(7):1979-1988. doi: 10.1111/1759-7714.13491. Epub 2020 May 21.</p> <p>NAZIONE: AUSTRIA</p>	<p>Il mesotelioma maligno è un tumore aggressivo e ha una prognosi infausta. Questo studio ha analizzato la fattibilità di un approccio terapeutico mirato a guida molecolare nella gestione del mesotelioma pleurico maligno ed iniziali differenze genere specifiche a livello di profilazione molecolare in questo tipo di neoplasia.</p>	<p>In questa analisi retrospettiva real-world e a singolo centro, gli autori hanno valutato il profilo molecolare del mesotelioma maligno in 14 pazienti, inclusi 9 uomini e 5 donne. I campioni tumorali dei pazienti sono stati esaminati con un pannello di sequenziamento di nuova generazione (NGS) di 50 geni, immunoistochimica e ibridazione in situ fluorescente, per rilevare possibili aberrazioni molecolari che possono essere prese di mira da una terapia off-label personalizzata per il singolo paziente.</p>	<p>RISULTATI: In totale, abbiamo identificato 11 mutazioni in 6 dei 14 pazienti, tra cui BAP1, FANCA, NF1, NF2, PD-L1, RAD52D, SETD2, SRC e TP53. Nessuna mutazione è stata rilevata in 8 dei 14 pazienti. La terapia mirata è stata raccomandata per 11 dei 14 pazienti. Tutte le raccomandazioni erano principalmente basate sulle caratteristiche molecolari determinate dall'immunoistochimica. La possibilità di un approccio terapeutico mirato si è verificata soprattutto per gli uomini rispetto alle donne a causa delle differenze specifiche di genere nell'espressione di PDGFR<math>\alpha</math>. Alla fine, 4 pazienti hanno ricevuto la terapia mirata, di cui un paziente ha successivamente raggiunto la stabilità di malattia.</p> <p>CONCLUSIONI: Le nostre osservazioni suggeriscono che un approccio terapeutico mirato a guida molecolare è fattibile per la gestione del mesotelioma maligno avanzato. La nostra analisi ha rivelato differenze</p>	<p>2+</p>

Reference e nazione	Introduzione	Materiali e metodi	Risultati e conclusioni	Valutazione
			specifiche di genere nell'espressione di PDGFR $\alpha$ che dovrebbero essere ulteriormente valutate negli studi clinici.	

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Alpert AB, Scout NFN, Schabath MB, Adams S, Obedin-Maliver J, Safer JD. Gender- and Sexual Orientation- Based Inequities: Promoting Inclusion, Visibility, and Data Accuracy in Oncology. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-17. doi: 10.1200/EDBK\_350175. PMID: 35658501.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> Linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici Parte 1 Documento approvato in seduta plenaria dall'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere in data: 17/01/2023.
- <sup>4</sup> Gabriele L, Buoncervello M, Ascione B, Bellenghi M, Matarrese P, Carè A. The gender perspective in cancer research and therapy: novel insights and on-going hypotheses. *Ann Ist Super Sanita*. 2016 Apr-Jun;52(2):213-22. doi: 10.4415/ANN\_16\_02\_13. PMID: 27364396.
- <sup>5</sup> Sutter ME, Simmons VN, Sutton SK, Vadaparampil ST, Sanchez JA, Bowman-Curci M, Duarte L, Schabath MB, Quinn GP. Oncologists' experiences caring for LGBTQ patients with cancer: Qualitative analysis of items on a national survey. *Patient Educ Couns*. 2021 Apr;104(4):871-876. doi: 10.1016/j.pec.2020.09.022. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32981814; PMCID: PMC7982350.
- <sup>6</sup> A Raimondi, G Fucà, A G Leone, S Lonardi, C Antoniotti, V Smirolodo, A Amatu, M Tampellini, G Ritorito, R Murialdo, M Clavarezza, A Zaniboni, R Berenato, M Ratti, S Corallo, F Morano, M Di Bartolomeo, M Di Maio, F Pietrantonio. 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.
- <sup>7</sup> Randhawa S, Sferra SR, Das C, Kaiser LR, Ma GX, Erkmen CP. Examining Gender Differences in Lung Cancer Screening. *J Community Health*. 2020 Oct;45(5):1038-1042. doi: 10.1007/s10900-020-00826-8. PMID: 32323173; PMCID: PMC7725370.
- <sup>8</sup> Rana RH, Alam F, Alam K, Gow J. Gender-specific differences in care-seeking behaviour among lung cancer patients: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 May;146(5):1169-1196. doi: 10.1007/s00432-020-03197-8. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32246217.
- <sup>9</sup> Kent EE, Wheldon CW, Smith AW, Srinivasan S, Geiger AM. Care delivery, patient experiences, and health outcomes among sexual and gender minority patients with cancer and survivors: A scoping review. *Cancer*. 2019 Dec 15;125(24):4371-4379. doi: 10.1002/cncr.32388. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31593319.
- <sup>10</sup> Chan S, Ly S, Mackie J, Wu S, Ayume A. A survey of Canadian radiation therapists' perspectives on caring for LGBTQ2SPIA+ cancer patients. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2021 Mar;52(1):49-56. doi: 10.1016/j.jmir.2020.12.002. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33454229.
- <sup>11</sup> Lombardo J, Ko K, Shimada A, Nelson N, Wright C, Chen J, Maity A, Ruggiero ML, Richard S, Papanagnou D, Mitchell E, Leader A, Simone NL. Perceptions of and barriers to cancer screening by the sexual and gender minority community: a glimpse into the health care disparity. *Cancer Causes Control*. 2022 Apr;33(4):559-582. doi: 10.1007/s10552-021-01549-4. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34984592; PMCID: PMC9076188.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> Alexander K, Walters CB, Banerjee SC. Oncology patients' preferences regarding sexual orientation and gender identity (SOGI) disclosure and room sharing. *Patient Educ Couns*. 2020 May;103(5):1041-1048. doi: 10.1016/j.pec.2019.12.006. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31862127; PMCID: PMC7188562.
- <sup>14</sup> Duma N, Abdel-Ghani A, Yadav S, Hoversten KP, Reed CT, Sitek AN, Enninga EAL, Paludo J, Aguilera JV, Leventakos K, Lou Y, Kottschade LA, Dong H, Mansfield AS, Manochakian R, Adjei AA, Dronca RS. Sex Differences in Tolerability to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy in Patients with Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All Equal? *Oncologist*. 2019 Nov;24(11):e1148-e1155. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0094.
- <sup>15</sup> Muscogiuri G, Barrea L, Feola T, Gallo M, Messina E, Venneri MA, Faggiano A, Colao A; NIKE (Neuroendocrine Tumors, Innovation in Knowledge and Education) Group. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Does Sex Matter? *TrendsEndocrinolMetab*. 2020 Sep;31(9):631-641. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.010. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32223919.
- <sup>16</sup> Irelli A, Sirufo MM, D'Ugo C, Ginaldi L, De Martinis M. Sex and Gender Influences on Cancer Immunotherapy Response. *Biomedicines*. 2020 Jul 21;8(7):232. doi: 10.3390/biomedicines8070232. PMID: 32708265; PMCID: PMC7400663. Haupt S, Caramia F, Klein SL, Rubin JB, Haupt Y. Sex disparities matter in cancer development and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021 Jun;21(6):393-407.

- <sup>17</sup> Triggianese P, Novelli L, Galdiero MR, Chimenti MS, Conigliaro P, Perricone R, Perricone C, Gerli R. Immune checkpoint inhibitors-induced autoimmunity: The impact of gender. *Autoimmun Rev.* 2020 Aug;19(8):102590. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102590. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32561463.
- <sup>18</sup> Rubino R, Marini A, Roviello G, Presotto EM, Desideri I, Ciardetti I, Bruglia M, Pimpinelli N, Antonuzzo L, Mini E, Livi L, Maggi M, Peri A. Endocrine-related adverse events in a large series of cancer patients treated with anti-PD1 therapy. *Endocrine.* 2021 Oct;74(1):172-179. doi: 10.1007/s12020-021-02750-w. Epub 2021 May 25. PMID: 34036513; PMCID: PMC8440282.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> Ruzzo A, Graziano F, Galli F, Rulli E, Lonardi S, Ronzoni M, Massidda B, Zagonel V, Pella N, Mucciarini C, Labianca R, Ionta MT, Bagaloni I, Veltri E, Sozzi P, Barni S, Ricci V, Foltran L, Nicolini M, Biondi E, Bramati A, Turci D, Lazzarelli S, Verusio C, Bergamo F, Sobrero A, Frontini L, Magnani M. Sex-Related Differences in Impact on Safety of Pharmacogenetic Profile for Colon Cancer Patients Treated with FOLFOX-4 or XELOX Adjuvant Chemotherapy. *Sci Rep.* 2019 Aug 8;9(1):11527. doi: 10.1038/s41598-019-47627-1. Erratum in: *Sci Rep.* 2020 Jan 31;10(1):1918. PMID: 31395900; PMCID: PMC6687727.
- <sup>23</sup> Ioannou C, Ragia G, Balgouranidou I, Xenidis N, Amarantidis K, Koukaki T, Bizioti E, Kakolyris S, Manolopoulos VG. Gender-dependent association of TYMS-TSER polymorphism with 5-fluorouracil or capecitabine-based chemotherapy toxicity. *Pharmacogenomics.* 2021 Jul;22(11):669-680. doi: 10.2217/pgs-2021-0031. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34100299.
- <sup>24</sup> 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.
- <sup>25</sup> Benchetrit L, Torabi SJ, Tate JP, Mehra S, Osborn HA, Young MR, Burtneß B, Judson BL. Gender disparities in head and neck cancer chemotherapy clinical trials participation and treatment. *Oral Oncol.* 2019 Jul;94:32-40. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.009. Epub 2019 May 14. PMID: 31178210.
- <sup>26</sup> Jang SR, Nikita N, Banks J, Keith SW, Johnson JM, Wilson M, Lu-Yao G. Association Between Sex and Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Melanoma. *JAMA Netw Open.* 2021 Dec 1;4(12):e2136823. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36823. PMID: 34854905; PMCID: PMC8640892.
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> Santoni M, Rizzo A, Mollica V, Matrana MR, Rosellini M, Faloppi L, Marchetti A, Battelli N, Massari F. The impact of gender on The efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: The MOUSEION-01 study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Feb;170:103596. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103596. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35031442.
- <sup>29</sup> Trojnar A, Domagała-Kulawik J, Sienkiewicz-Ulita A, Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Dziedzic M, Woźnica K, Orłowski TM, Dziedzic DA. The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res.* 2022 Dec;11(12):2382-2394. doi: 10.21037/tlcr-22-443. PMID: 36636423; PMCID: PMC9830258.
- <sup>30</sup> Caliman E, Petrella MC, Rossi V, et al. Gender matters. Sex-related differences in immunotherapy outcome in patients with non-small cell lung cancer. *Current Cancer Drug Targets.* 2022 Aug. DOI: 10.2174/1568009622666220831142452
- <sup>31</sup> 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.
- <sup>32</sup> Saad M, Lee SJ, Tan AC, El Naga IM, Hodi FS, Butterfield LH, LaFramboise WA, Storkus W, Karunamurthy AD, Conejo-Garcia J, Hwu P, Streicher H, Sondak VK, Kirkwood JM, Tarhini AA. Enhanced immune activation within the tumor microenvironment and circulation of female high-risk melanoma patients and improved survival with adjuvant CTLA4 blockade compared to males. *J Transl Med.* 2022 Jun 3;20(1):253. doi: 10.1186/s12967-022-03450-3. PMID: 35659704; PMCID: PMC9164320.

- <sup>33</sup> Wettergren Y, Carlsson G, Odin E, Gustavsson B. Pretherapeutic uracil and dihydrouracil levels of colorectal cancer patients are associated with sex and toxic side effects during adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer*. 2012 Jun 1;118(11):2935-43. doi: 10.1002/cncr.26595. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22020693.
- <sup>34</sup> 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* 193, 150–155 (2017). doi.org/10.1007/s00066-016-1073-x.
- <sup>35</sup> Capone I, Marchetti P, Ascierto 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.
- <sup>36</sup> Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open*. 2020 Nov;5(Suppl 4):e000796. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000796. PMID: 33148544; PMCID: PMC7643520.
- <sup>37</sup> Conti L, Del Cornò M, Gessani S. Revisiting the impact of lifestyle on colorectal cancer risk in a gender perspective. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Jan;145:102834. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102834. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31790930.
- <sup>38</sup> Tuminello S, Alpert N, Veluswamy RR, Kumar A, Gomez JE, Flores R, Taioli E. Modulation of chemoimmunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer by sex and histology: a real-world, patient-level analysis. *BMC Cancer*. 2022 Jan 19;22(1):80. doi: 10.1186/s12885-022-09187-y. PMID: 35045806; PMCID: PMC8767728.
- <sup>39</sup> Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, Eide TJ, Skovlund E, Lekven J, Schneede J, Tveit KM, Vatn M, Ursin G, Hoff G; NORCCAP Study Group†. Long-Term Effectiveness of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Women and Men: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2018 Jun 5;168(11):775-782. doi: 10.7326/M17-1441. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29710125; PMCID: PMC6853067.
- <sup>40</sup> Schmuck R, Gerken M, Teegen EM, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, Pratschke J, Rau B, Benz S. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2020 Feb;405(1):71-80. doi: 10.1007/s00423-019-01850-6. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32002628; PMCID: PMC7036075.
- <sup>41</sup> Li D, Xu X, Liu J, Liang D, Shi J, Li S, Jin J, He Y. Small cell lung cancer (SCLC) incidence and trends vary by gender, geography, age, and subcategory based on population and hospital cancer registries in Hebei, China (2008-2017). *Thorac Cancer*. 2020 Aug;11(8):2087-2093. doi: 10.1111/1759-7714.13412. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32589361; PMCID: PMC7396395.
- <sup>42</sup> Trojnar A, Domagała-Kulawik J, Sienkiewicz-Ulita A, Zbytniewski M, Gryzsko GM, Cackowski MM, Dziedzic M, Woźnica K, Orłowski TM, Dziedzic DA. The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res*. 2022 Dec;11(12):2382-2394. doi: 10.21037/tlcr-22-443.
- <sup>43</sup> Chen J, Shih J, Tran A, Mullane A, Thomas C, Aydin N, Misra S. Gender-Based Differences and Barriers in Skin Protection Behaviors in Melanoma Survivors. *J Skin Cancer*. 2016;2016:3874572. doi: 10.1155/2016/3874572. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27648306; PMCID: PMC5014947.
- <sup>44</sup> Roh MR, Eliades P, Gupta S, Grant-Kels JM, Tsao H. Cutaneous melanoma in women. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Feb 16;3(1 Suppl):S11-S15. doi: 10.1016/j.jjwd.2017.02.003. PMID: 28492033; PMCID: PMC5419022.
- <sup>45</sup> Sarasqueta C, Zunzunegui MV, Enríquez Navascues JM, Querejeta A, Placer C, Perales A, Gonzalez N, Aguirre U, Baré M, Escobar A, Quintana JM; REDISSEC-CARESS/CCR Group. Gender differences in stage at diagnosis and preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer. *BMC Cancer*. 2020 Aug 14;20(1):759. doi: 10.1186/s12885-020-07195-4. PMID: 32795358; PMCID: PMC7427942.
- <sup>46</sup> Tulchiner G, Pichler R, Ulmer H, Staudacher N, Lindner AK, Brunner A, Zelger B, Steinkohl F, Aigner F, Horninger W, Thurnher M. Sex-specific hormone changes during immunotherapy and its influence on survival in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2021 Oct;70(10):2805-2817. doi: 10.1007/s00262-021-02882-y. Epub 2021 Feb 28. PMID: 33646368; PMCID: PMC8423679.
- <sup>47</sup> Bellenghi M, Puglisi R, Pontecorvi G, De Feo A, Carè A, Mattia G. Sex and Gender Disparities in Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 7;12(7):1819. doi: 10.3390/cancers12071819. PMID: 32645881; PMCID: PMC7408637.
- <sup>48</sup> Yu XQ, Yap ML, Cheng ES, Ngo PJ, Vaneckova P, Karikios D, Canfell K, Weber MF. Evaluating Prognostic Factors for Sex Differences in Lung Cancer Survival: Findings From a Large Australian Cohort. *J Thorac Oncol*. 2022 May;17(5):688-699. doi: 10.1016/j.jtho.2022.01.016.
- <sup>49</sup> Zloto O, Pe'er J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 23;54(1):652-6. doi: 10.1167/iovs.12-10365. PMID: 23197684.
- <sup>50</sup> Gambacciani M, Monteleone P, Sacco A, Genazzani AR. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;17(1):139-47. doi: 10.1016/s1521-690x(02)00086-6. PMID: 12763517.

- <sup>51</sup> Ioannou C, Ragia G, Balgkouranidou I, Xenidis N, Amarantidis K, Koukaki T, Biziota E, Kakolyris S, Manolopoulos VG. MTHFR c.665C>T guided fluoropyrimidine therapy in cancer: gender-dependent effect on dose requirements. *Drug Metab Pers Ther.* 2022 Mar 11;37(3):323-327. doi: 10.1515/dmpt-2021-0219. PMID: 35272420.
- <sup>52</sup> 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.
- <sup>53</sup> 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.
- <sup>54</sup> Bai D, Feng H, Yang J, Yin A, Qian A, Sugiyama H. Landscape of immune cell infiltration in clear cell renal cell carcinoma to aid immunotherapy. *Cancer Sci.* 2021 Jun;112(6):2126-2139. doi: 10.1111/cas.14887. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33735492; PMCID: PMC8177771.
- <sup>55</sup> Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, Agarwal A, Maru DM, Sieber O, Desai J. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2011 Oct 15;117(20):4623-32. doi: 10.1002/cncr.26086. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21456008; PMCID: PMC4257471.
- <sup>56</sup> Perotti, V.; Fabiano, S.; Contiero, P.; Michiara, M.; Musolino, A.; Boschetti, L.; Cascone, G.; Castelli, M.; Tagliabue, G.; Cancer Registries Working Group. Influence of Sex and Age on Site of Onset, Morphology, and Site of Metastasis in Colorectal Cancer: A Population-Based Study on Data from Four Italian Cancer Registries. *Cancers* 2023, 15, 803. <https://doi.org/10.3390/cancers15030803>.
- <sup>57</sup> Cai, Y., Rattray, N.J.W., Zhang, Q. et al. Sex Differences in Colon Cancer Metabolism Reveal A Novel Subphenotype. *Sci Rep* 10, 4905 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61851-0>.
- <sup>58</sup> Chrysanthou E, Sehovic E, Ostano P, Chiorino G. Comprehensive Gene Expression Analysis to Identify Differences and Similarities between Sex- and Stage-Stratified Melanoma Samples. *Cells.* 2022 Mar 24;11(7):1099. doi: 10.3390/cells11071099. PMID: 35406661; PMCID: PMC8997401.
- <sup>59</sup> Gupta S, Artomov M, Goggins W, Daly M, Tsao H. Gender Disparity and Mutation Burden in Metastatic Melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Aug 20;107(11):djv221. doi: 10.1093/jnci/djv221. PMID: 26296643; PMCID: PMC4643631.
- <sup>60</sup> Olsen CM, Thompson JF, Pandeya N, Whiteman DC. Evaluation of Sex-Specific Incidence of Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2020 May 1;156(5):553-560. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0470. Erratum in: *JAMA Dermatol.* 2020 May 1;156(5):604. PMID: 32211827; PMCID: PMC7097866.
- <sup>61</sup> Lorenz K, Schneider R, Elwerr M. Thyroid Carcinoma: Do We Need to Treat Men and Women Differently? *Visc Med.* 2020 Feb;36(1):10-14. doi: 10.1159/000505496. Epub 2020 Jan 14.
- <sup>62</sup> Li P, Ding Y, Liu M, Wang W, Li X. Sex disparities in thyroid cancer: a SEER population study. *Gland Surg.* 2021 Dec;10(12):3200-3210.
- <sup>63</sup> Shobab L, Burman KD, Wartofsky L. Sex Differences in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2022 Mar;32(3):224-235. doi: 10.1089/thy.2021.0361. PMID: 34969307.
- <sup>64</sup> 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.
- <sup>65</sup> 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.
- <sup>66</sup> Benhaim L, Gerger A, Bohanes P, Paez D, Wakatsuki T, Yang D, Labonte MJ, Ning Y, El-Khoueiry R, Loupakis F, Zhang W, Laurent-Puig P, Lenz HJ. Gender-specific profiling in SCN1A polymorphisms and time-to-recurrence in patients with stage II/III colorectal cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil chemotherapy. *Pharmacogenomics J.* 2014 Apr;14(2):135-41. doi: 10.1038/tpj.2013.21. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23752739.
- <sup>67</sup> Gasinska A, Adamczyk A, Niemiec J, Biesaga B, Darasz Z, Skolyszewski J. Gender-related differences in pathological and clinical tumor response based on immunohistochemical proteins expression in rectal cancer patients treated with short course of preoperative radiotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2014 Jul;18(7):1306-18. doi: 10.1007/s11605-014-2526-0. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24756926.
- <sup>68</sup> 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.

- <sup>69</sup> Freudenstein D, Litchfield C, Caramia F, Wright G, Solomon BJ, Ball D, Keam SP, Neeson P, Haupt Y, Haupt S. TP53 Status, Patient Sex, and the Immune Response as Determinants of Lung Cancer Patient Survival. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 11;12(6):1535. doi: 10.3390/cancers12061535. PMID: 32545367; PMCID: PMC7352604
- <sup>70</sup> 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.
- <sup>71</sup> Burton H, Pilkington P, Bridge P. Evaluating the perceptions of the transgender and non-binary communities of pelvic radiotherapy side effect information booklets. *Radiography (Lond)*. 2020 May;26(2):122-126. doi: 10.1016/j.radi.2019.09.008. Epub 2019 Oct 15. PMID: 32052785.
- <sup>72</sup> Tan S, Duong Dinh TA, Westhofen M. Evaluation of gender-specific aspects in quality-of-life in patients with larynx carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2016 Dec;136(12):1201-1205. doi: 10.1080/00016489.2016.1211319. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27685601.
- <sup>73</sup> Trusson D, Quincey K. Breast Cancer and Hair Loss: Experiential Similarities and Differences in Men's and Women's Narratives. *Cancer Nurs*. 2021 Jan/Feb;44(1):62-70. doi: 10.1097/NCC.0000000000000745. PMID: 31567492.
- <sup>74</sup> West C, Paul SM, Dunn L, Dhruva A, Merriman J, Miaskowski C. Gender Differences in Predictors of Quality of Life at the Initiation of Radiation Therapy. *Oncol Nurs Forum*. 2015 Sep;42(5):507-16. doi: 10.1188/15.ONF.507-516. PMID: 26302279; PMCID: PMC5471494.
- <sup>75</sup> 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.
- <sup>76</sup> Morrison TL, Thomas RL. Comparing men's and women's experiences of work after cancer: a photovoice study. *Support Care Cancer*. 2015 Oct;23(10):3015-23. doi: 10.1007/s00520-015-2670-4. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25739752.
- <sup>77</sup> Seifart C, Riera Knorrenschild J, Hofmann M, Nestoriuc Y, Rief W, von Blanckenburg P. Let us talk about death: gender effects in cancer patients' preferences for end-of-life discussions. *Support Care Cancer*. 2020 Oct;28(10):4667-4675. doi: 10.1007/s00520-019-05275-1. Epub 2020 Jan 18. PMID: 31955277; PMCID: PMC7447655.
- <sup>78</sup> Walsh S, Jones M, Bressington D, McKenna L, Brown E, Terhaag S, Shrestha M, Al-Ghareeb A, Gray R. Adherence to COREQ Reporting Guidelines for Qualitative Research: A Scientometric Study in Nursing Social Science. *International Journal of Qualitative Methods* 2020-01-01 | Journal article. doi:10.1177/1609406920982145.
- <sup>79</sup> Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of Physicians of Edinburgh, Edinburgh EH2 1JQ. BMJ* 2001;323:334-6.