
DIFFERENZE DI GENERE NELLA FARMACOTERAPIA DI PRIMA LINEA E NELLA SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI NON OPERATI CON TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE IN TOSCANA

Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Claudia Bartolini - Agenzia regionale di sanità della Toscana

Andrea Spini, Sandra Donnini, Marina Ziche, Cristiana Bellan - Università di Siena

Pietro Rosellini, Alessandra Pascucci, Lorenzo Leoncini, Lucia Mundo, Folco Furiesi, Silvano Giorgi - Azienda ospedaliero-universitaria Senese

Francesco Salvo, Allison Singier - Université de Bordeaux

DOMANDA

Quali sono state le differenze di genere riguardo l'approccio farmacologico di prima linea e la sopravvivenza in Toscana tra il 2009 e il 2019 in pazienti non operati con tumore polmonare non a piccole cellule?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il cancro al polmone è il tumore più comunemente diagnosticato in tutto il mondo. Rappresenta il 14,5% del totale dei casi di cancro negli uomini e l'8,4% nelle donne, costituendo la principale causa di morte per cancro negli uomini (22,0%). In seguito alla riduzione dell'abitudine al fumo nel sesso maschile e all'aumento nel sesso femminile, negli ultimi anni si è registrata una marcata riduzione di incidenza di questo tumore negli uomini, pari a -1,6% all'anno, mentre nelle donne si è registrato un aumento medio di 1,7% all'anno [1,2].

Sulla base delle caratteristiche istologiche, l'Organizzazione Mondiale della Sanità divide il cancro del polmone in due classi: il carcinoma polmonare a piccole cellule e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC). Quest'ultimo rappresenta l'85% di tutti i casi di cancro al polmone [2].

La diagnosi di NSCLC avviene solitamente sulla base di esami di diagnostica per immagini (radiografia al torace e tomografia computerizzata) e sulla valutazione anatomopatologica di un campione biologico attraverso cui viene indagata l'istologia tumorale e, qualora suggerita dalle linee guida, la biologia molecolare per la ricerca di mutazioni [1]. I due principali sottotipi istologici del NSCLC sono: il carcinoma *squamoso* e quello *non squamoso* (di cui principalmente adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule). Secondo dati epidemiologici, quest'ultimo sottotipo è in proporzione molto più frequente nelle donne che negli uomini [3].

Indipendentemente dal tipo istologico, nelle fasi iniziali della malattia il NSCLC non mostra sintomi clinici evidenti ed il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla resezione chirurgica del tessuto neoplastico. Tuttavia, spesso accade che la diagnosi di NSCLC venga fatta quando ormai il tumore è già in fase avanzata o metastatica e quindi non più eleggibile alla resezione chirurgica, per cui il trattamento farmacologico diviene di fondamentale importanza.

Nell'ultimo decennio, il trattamento farmacologico del NSCLC non operabile, ha subito una vera e propria rivoluzione grazie all'entrata in commercio di alcune nuove terapie che si sono aggiunte alla chemioterapia standard: i farmaci mirati verso uno specifico bersaglio molecolare, la cosiddetta *target therapy*, e i farmaci immunoterapici. [1].

Chemioterapia standard

La chemioterapia standard si basa su farmaci a base di platino (carboplatino e cisplatino), taxani (paclitaxel, docetaxel) o altre chemioterapie (pemetrexed, gemcitabina, etoposide e vinorelbina). I farmaci a base di platino possono essere somministrati in schemi di combinazione a due farmaci e l'associazione e l'utilizzo variano in base alle comorbidità, all'età e all'istologia del NSCLC [1].

Target therapies

Nella categoria della target therapy rientrano alcune classi di farmaci in grado di contrastare i meccanismi specifici alla base dello sviluppo dei singoli tumori. Tra questi ci sono inibitori del fattore di crescita vascolare, o VEGF, gli inibitori tirosin-chinasici diretti verso il recettore del fattore di crescita epiteliale, o EGFR, gli inibitori del gene del recettore tirosin-chinasico del linfoma anaplastico, o ALK, e gli inibitori di BRAF. I farmaci che appartengono a queste ultime tre categorie vengono utilizzati in presenza di mutazioni attivanti, rispettivamente, di EGFR, ALK e BRAF, individuabili con apposite analisi molecolari, la cui esecuzione è quindi diventata routinaria negli ultimi anni. Queste mutazioni sono riscontrabili principalmente nell'istologia non squamosa del NSCLC e la loro espressione è correlata anche al sesso del paziente. Al contrario della mutazione riguardante la traslocazione di ALK, per la quale in letteratura sono presenti risultati contrastanti circa la prevalenza nei due sessi, le mutazioni di EGFR si trovano con una frequenza molto più alta nelle donne [1].

Tre farmaci che hanno come bersaglio VEGF sono stati commercializzati per il trattamento del NSCLC: bevacizumab (approvato nel 2007), nintedanib (2015) e ramucirumab (2016). Mentre nintedanib è approvato solo per la seconda linea dopo una precedente chemioterapia, bevacizumab e ramucirumab in associazione ad erlotinib

vengono utilizzati anche nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da NSCLC non squamoso con mutazioni attivanti per EGFR. Bevacizumab può essere utilizzato in prima linea anche in combinazione con una chemioterapia a base di platino per trattare pazienti con NSCLC non squamoso.

Nei pazienti che presentano una mutazione del gene EGFR (circa il 15% di tutti i NSCLC) la terapia prevede l'utilizzo dei farmaci anti-EGFR: gefitinib (approvato nel 2005), erlotinib (2009), afatinib (2013), osimertinib (2016) e necitumumab (2016). Tutti questi farmaci sono indicati per il trattamento del tumore localmente avanzato o metastatico in prima linea.

Circa il 4-5% dei NSCLC presenta l'alterazione genetica denominata traslocazione del gene ALK. Questa alterazione, che favorisce la crescita cellulare e la formazione di nuovi vasi, è presente principalmente nei pazienti con adenocarcinoma. I farmaci che hanno come bersaglio ALK, le sue varianti oncogeniche, e interferiscono con la sua attivazione sono: crizotinib (approvato nel 2012), ceritinib (2015) e alectinib (2017).

Nel 2017 sono stati approvati anche gli inibitori di BRAF: trametinib e dabrafenib. Questi due farmaci sono utilizzati in associazione per trattare in prima linea pazienti con mutazione BRAF V600.

Immunoterapia

Tra gli ultimi farmaci autorizzati dall'European Medicine Agency per il trattamento del NSCLC ci sono anche gli anticorpi monoclonali immunoterapici. Nivolumab (approvato nel 2015), pembrolizumab (2017), durvalumab (2018) e atezolizumab (2019) inibiscono il legame tra PD-1 del linfocita con il PD-L1 tumorale mantenendo attiva la risposta del sistema immunitario nei confronti del tumore. Generalmente, un'alta espressione di PD-L1 sulla superficie tumorale prevede una migliore risposta di questi farmaci nei confronti del tumore. Pembrolizumab è stato l'unico ad essere approvato per il trattamento in prima linea del NSCLC avanzato o metastatico sia in mono-terapia quando il tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ sia in combinazione a una chemioterapia standard [1].

A fronte delle differenze esistenti circa il profilo genetico legato alla risposta immunitaria, la prevalenza delle mutazioni che rendono eleggibili all'utilizzo di target therapies e la distribuzione delle diverse istologie, il genere rappresenta una variabile che può influenzare la prognosi dei pazienti con NSCLC. (3,4) Nello scenario odierno, con il sopravvento delle sopramenzionate target therapies e delle immunoterapie che

hanno rivoluzionato il panorama farmacologico della forma avanzata del NSCLC nell'ultimo decennio, descrivere come è variato l'approccio terapeutico e la sopravvivenza di pazienti affetti da questa patologia in relazione al sesso diventa di fondamentale importanza.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Fonti di dati

Per descrivere le differenze di genere nell'approccio farmacologico di prima linea e nella sopravvivenza di pazienti non operati con diagnosi di NSCLC primario in Toscana tra il 2009 e il 2019 sono state utilizzate le banche dati amministrative regionali toscane, le quali tracciano le prestazioni di assistenza sanitaria erogate agli abitanti toscani e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale. In particolare, per l'identificazione dei pazienti con NSCLC è stata utilizzata la banca dati dell'Anatomia Patologica (AP) regionale, che raccoglie i referti regionali delle valutazioni anatomicopatologiche effettuate su campioni biologici. Per l'identificazione del trattamento farmacologico è stato utilizzato il registro dei "farmaci erogati direttamente" (FED) dalle farmacie ospedaliere o dalle strutture sanitarie pubbliche, o anche attraverso la distribuzione per conto nelle farmacie territoriali, che permette di associare al singolo assistito lo specifico farmaco dispensato insieme alla data di dispensazione. Inoltre, dato che in alcuni casi le dispensazioni di farmaci antitumorali possono non essere registrate in FED (es. durante ricovero), sono state utilizzate le schede di dimissione ospedaliera (SDO) e il flusso delle prestazioni ambulatoriale (SPA) dalle quali è stato possibile identificare le procedure somministrazione di chemioterapia standard e di anticorpi monoclonali non specificate.

Identificazione dei pazienti con NSCLC primario non resecabile

Sono stati estratti dall'AP regionale tutti i casi registrati tra il Gennaio 2009 e il Giugno 2019 risultati positivi all'applicazione di un algoritmo d'identificazione del NSCLC sviluppato *ad hoc* per gli obiettivi dello studio. L'algoritmo si basava sulla selezione dei record contenenti specifici codici topografici e morfologici (terminologia SNOMED) e parole chiave utilizzate all'interno della descrizione in testo libero della diagnosi. Sono stati identificati un totale di 11.355 pazienti con diagnosi di NSCLC in AP. La data della prima diagnosi in AP rappresentava la data di entrata nella coorte di studio. Attraverso l'identificativo anonimo regionale, questi soggetti sono stati agganciati all'anagrafe regionale degli assistibili. Successivamente, sono stati esclusi i pazienti che al momento dell'entrata nella coorte erano: minorenni,

assistibili in Toscana da meno di due anni, avevano una diagnosi di qualsiasi cancro non polmonare nei cinque anni precedenti alla data di entrata nella coorte registrata nei flussi amministrativi. Infine, per selezionare i pazienti incidenti che non avevano avuto resezione del tumore, sono stati inclusi soltanto quei pazienti senza una precedente diagnosi di tumore polmonare dai 3 mesi ai 5 anni e che non avevano alcun record di chirurgia polmonare nei 6 mesi prima o dopo la data di entrata nella coorte. Un totale di 4.393 pazienti incidenti con NSCLC primario non resecabile sono stati inclusi nella coorte di studio.

Caratteristiche di base e farmacoterapia di prima linea

La coorte di studio è stata seguita nel tempo fino a Giugno 2020. I pazienti sono stati classificati sulla base dell'istologia tumorale: squamosa, non squamosa, o istologia sconosciuta. Per ciascun paziente selezionato è stata identificata la prima linea di trattamento farmacologico antitumorale. Il trattamento farmacologico del cancro (un ciclo) è raramente rappresentato dalla somministrazione di un singolo farmaco antitumorale, ma più spesso dalla somministrazione di più farmaci combinati in un lasso temporale di massimo 21 giorni. Le sequenze di trattamento farmacologico, rappresentate da tutte le dispensazioni registrate in FED, SDO e SPA nei 21 giorni successivi alla prima data di somministrazione di un trattamento farmacologico antitumorale, sono state identificate nei quattro mesi successivi alla data di entrata nella coorte.

Le sequenze di trattamento così ottenute sono state classificate in categorie di trattamento farmacologico dando priorità ai trattamenti registrati in FED che presentano un maggiore livello di dettaglio rispetto a quelli registrati in SDO e SPA. Quattro categorie sono state definite:

- chemioterapia (CT)
- target therapy (TT)
- immunoterapia (IT)
- terapia a base di anticorpi monoclonali non specificati.

I pazienti che non avevano nessun trattamento farmacologico registrato nei 4 mesi dopo la data di entrata nella coorte invece sono stati classificati come non trattati.

La **Tabella 1** descrive le caratteristiche dei pazienti selezionati per istologia e genere.

Tabella 1**Caratteristiche dei pazienti sulla base dell'istologia e del genere**

	Non squamoso		Squamoso		Istologia sconosciuta		Totale
	n=2793		n=1559		n=41		n=4393
	Donne n=1057	Uomini n=1736	Donne n=289	Uomini n=1270	Donne	Uomini n=28	
Anno di entrata nella coorte, n (%)							
2009	47 (4,4)	61 (3,5)	23 (8,0)	135 (10,6)	0	2 (7,1)	268 (6,1)
2010	48 (4,5)	85 (4,9)	19 (6,6)	147 (11,6)	2 (15,4)	1 (3,6)	302 (6,9)
2011	57 (5,4)	134 (7,7)	25 (8,7)	128 (10,1)	0	1 (3,6)	345 (7,9)
2012	58 (5,5)	108 (6,2)	36 (12,5)	147 (11,6)	1 (7,7)	0	350 (8,0)
2013	83 (7,9)	139 (8,0)	25 (8,7)	101 (8,0)	0	0	348 (7,9)
2014	99 (9,4)	158 (9,1)	24 (8,3)	94 (7,4)	1 (7,7)	1 (3,6)	377 (8,6)
2015	89 (8,4)	176 (10,1)	24 (8,3)	78 (6,1)	0	1 (3,6)	368 (8,4)
2016	129 (12,2)	212 (12,2)	26 (9,0)	123 (9,7)	5 (38,5)	9 (32,1)	504 (11,5)
2017	161 (15,2)	259 (14,9)	37 (12,8)	124 (9,8)	2 (15,4)	3 (10,7)	586 (13,3)
2018	196 (18,5)	245 (14,1)	38 (13,1)	140 (11,0)	1 (7,7)	7 (25,0)	627 (14,3)
2019	90 (8,5)	159 (9,2)	12 (4,2)	53 (4,2)	1 (7,7)	3 (10,7)	318 (7,2)
Età all'entrata nella coorte, media in anni (SD)	67,5 (11,5)	69,6 (9,7)	70,7 (9,0)	71,8 (9,2)	68,9 (11,1)	70,6 (10,7)	69,8 (10,1)
Fasce d'età, n (%)							
18-54	144 (13,6)	136 (7,8)	17 (5,9)	67 (5,3)	2 (15,4)	4 (14,3)	370 (8,4)
55-69	424 (40,1)	671 (38,7)	100 (34,6)	395 (31,1)	3 (23,1)	6 (21,4)	1599 (36,4)
70-84	434 (41,1)	856 (49,3)	163 (56,4)	732 (57,6)	8 (61,5)	15 (53,6)	2208 (50,3)
85+	55 (5,2)	73 (4,2)	9 (3,1)	76 (6,0)	0	3 (10,7)	216 (4,9)
Durata periodo di osservazione, mediana in giorni [IQR]	338 [113, 685]	211 [72, 533]	201 [70, 424]	228 [78, 444]	400 [140, 750]	134 [50, 370]	239 [80, 540]
Totale deceduti alla fine del periodo di osservazione, n (%)	847 (80,1)	1511 (87,0)	258 (89,3)	1151 (90,6)	11 (84,6)	26 (92,9)	3804 (86,6)
Farmacoterapia di prima linea							
Chemioterapia, n (%)	526 (49,8)	921 (53,1)	151 (52,2)	694 (54,6)	6 (46,2)	13 (46,4)	2311 (52,6)
Target therapies, n (%)	158 (14,9)	112 (6,5)	3 (1,0)	2 (0,2)	4 (30,8)	0	279 (6,4)
Immunoterapia, n (%)	33 (3,1)	52 (3,0)	7 (2,4)	19 (1,5)	0	0	111 (2,5)
Anticorpi monoclonali non specificati, n (%)	10 (0,9)	23 (1,3)	1 (0,3)	12 (0,9)	0	0	46 (1,0)
Non trattati farmacologicamente*, n (%)	330 (31,2)	628 (36,2)	127 (43,9)	543 (42,8)	3 (23,1)	15 (53,6)	1646 (37,5)
Radioterapia concomitante, n (%)	103 (9,7)	151 (8,7)	18 (6,2)	59 (4,6)	2 (15,4)	0	333 (7,6)
Diagnostica per immagini**							
TC con o senza contrasto, n (%)	745 (70,5)	1280 (73,7)	215 (74,4)	973 (76,6)	10 (76,9)	15 (53,6)	3238 (73,7)
Radiografia, n (%)	509 (48,2)	875 (50,4)	154 (53,3)	726 (57,2)	7 (53,8)	21 (75,0)	2292 (52,2)

*Pazienti senza un trattamento farmacologico antitumorale registrato nei quattro mesi dopo la data indice; ** la diagnostica per immagini è stata identificata nei sei mesi precedenti alla data indice.

In linea con i dati epidemiologici italiani che vedono l'istologia non squamosa più frequente di quella squamosa sul totale dei casi di NSCLC (70% vs 30%), (1,5) all'interno della coorte selezionata 2.793 pazienti (63,6%) avevano un tumore di tipo non squamoso, 1.559 (35,5%) un tumore di tipo squamoso, e 41 (0,9%) di istologia sconosciuta. Inoltre, come atteso (3), l'adenocarcinoma era in proporzione più frequente nei pazienti di sesso femminile, con una percentuale di donne con un NSCLC non squamoso e squamoso del 37,8% e del 18,5% rispettivamente.

L'età media dei pazienti con istologia non squamosa era lievemente inferiore rispetto a quella dei pazienti con istologia squamosa (68,8 vs 71,6 anni) con un'età media del sesso femminile più bassa rispetto a quella degli uomini per ogni sottotipo istologico (67,5 vs 69,6 anni per i non squamosi e 70,7 vs 71,8 anni per gli squamosi rispettivamente). In generale, la fascia di età tra i 70 e gli 84 anni resta la più colpita da questo tipo di tumore (50,3% sul totale dei pazienti).

Il numero totale di pazienti deceduti alla fine del periodo di osservazione (Giugno 2020) è stato pari all'84,4% nei non squamosi e al 90,4% negli squamosi con una lunghezza mediana di follow-up di 253 e 219 giorni, rispettivamente. Inoltre, le donne con NSCLC non squamoso presentavano una lunghezza mediana di follow-up maggiore rispetto agli uomini (338 vs 211 giorni), mentre per i pazienti con NSCLC squamoso era vero il contrario (228 giorni negli uomini vs 201 giorni nelle donne).

In generale, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto una prima linea a base di chemioterapia standard (52,6%). In accordo alle linee guida per il trattamento del NSCLC secondo cui la ricerca di mutazioni attivanti quali EGFR e ALK è principalmente raccomandata per il sottotipo istologico non squamoso, (1) circa il 10% dei pazienti con questa istologia presentava un trattamento con target therapies mentre era trascurabile per quelli con istologia squamosa. In totale, il 2,5% dei pazienti della coorte aveva ricevuto una prima linea a base di immunoterapia. Una maggior percentuale di pazienti che non avevano ricevuto alcun trattamento farmacologico nei 4 mesi successivi all'entrata nella coorte è stata osservata nel sottogruppo dei NSCLC squamosi rispetto al sottogruppo dei NSCLC non squamosi (43% vs 34,4%, rispettivamente). Le ragioni di ciò possono essere diverse, ad esempio: un utilizzo di solo radioterapia, uno stadio troppo avanzato della patologia e/o un performance status tale da considerare sfavorevole il rapporto rischio beneficio di una eventuale terapia farmacologica.

La radioterapia concomitante, osservata tra il farmaco e la data d'interruzione del trattamento (morte, switch verso un farmaco non incluso nella prima linea o interruzione del trattamento dopo 35 giorni dall'ultimo farmaco registrato nella sequenza) è stata osservata in totale nel 7,6% dei casi (9,1% nei non squamosi vs 4,9% negli squamosi) senza particolari differenze tra i due sessi per questi due sottotipi istologici. A fronte di 13 donne e 28 uomini nel gruppo con istologia sconosciuta, solo due pazienti femmine avevano ricevuto una radioterapia concomitante.

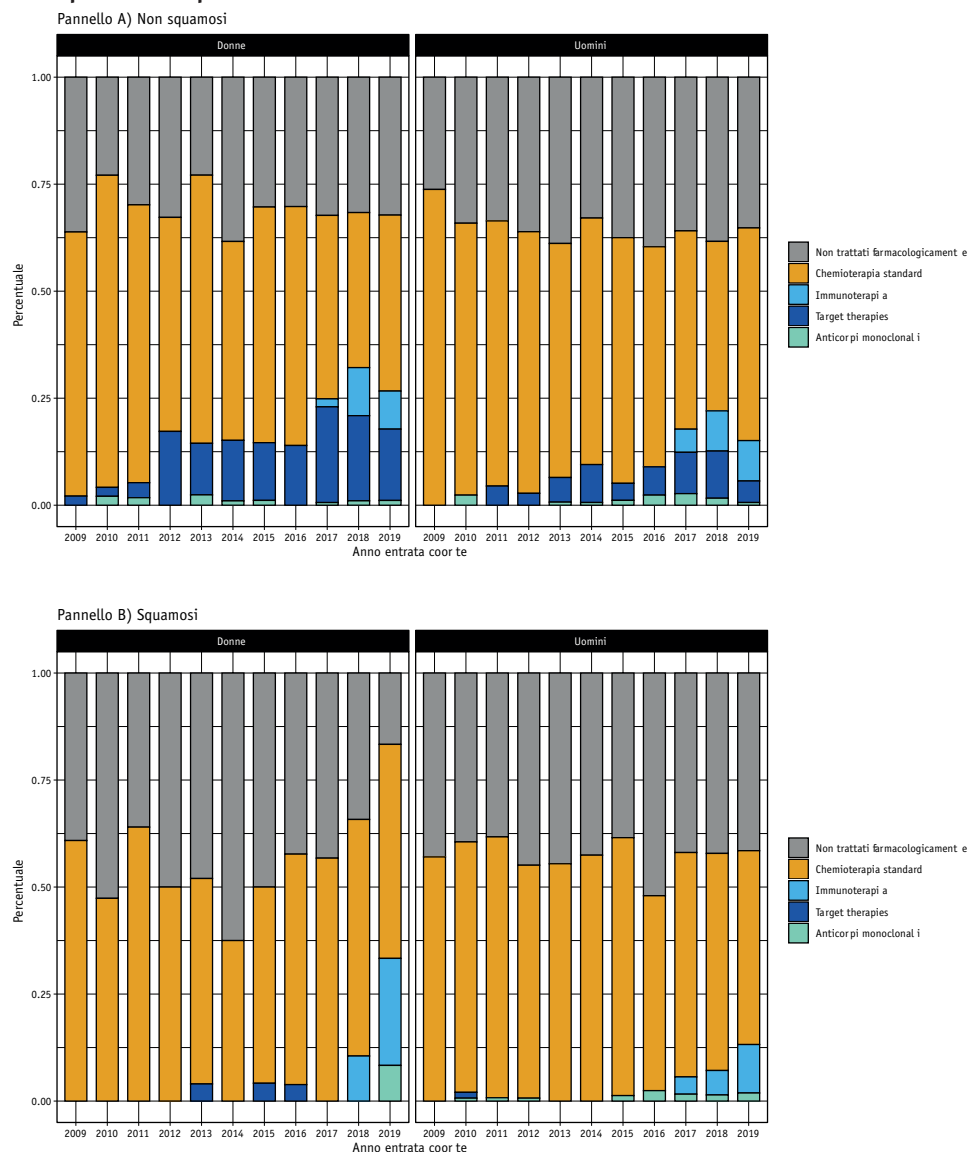
In totale, i pazienti che avevano una TC registrata nei sei mesi precedenti la data indice erano il 73,7% mentre quelli con una radiografia il 52,2%.

La **Figura 1** mostra la distribuzione dei trattamenti negli anni di studio per le donne e gli uomini con NSCLC non squamoso e NSCLC squamoso.

Nel pannello A si nota come la percentuale di pazienti con NSCLC non squamoso che avevano ricevuto chemioterapia standard passava dal 61,7% nel 2009 al 41,1% nel 2019 per le donne e dal 73,8% nel 2009 a 49,7% nel 2019 per gli uomini. A fronte di un differente profilo molecolare del tumore tra i due sessi, la percentuale di utilizzo in prima linea di TT in pazienti con NSCLC non squamoso era più alta nelle donne rispetto negli uomini (14,9% vs 6,5%). Negli ultimi tre anni di studio è stata osservata l'introduzione dell'utilizzo di una prima linea di immunoterapia (pembrolizumab è stato approvato nel maggio del 2017 da AIFA per il trattamento in prima linea del NSCLC).

Nel pannello B si osserva che anche la percentuale di pazienti squamosi in trattamento con chemioterapia aveva subito una riduzione, seppur meno marcata rispetto ai pazienti con NSCLC non squamoso, negli anni di studio (da 60,9% nel 2009 al 50% nel 2019 per le donne e dal 57% nel 2009 a 45,3% nel 2019 per gli uomini). A fronte di un utilizzo di TT trascurabile in entrambi i sessi, si può notare un aumento della crescita nell'utilizzo di una prima linea di IT nei pazienti con NSCLC squamoso (da 4% nel 2017 a 11% nel 2019 per gli uomini e pari a 0 nel 2017 al 25% nel 2019 per le donne). È però necessario tenere in considerazione che nel 2019 la percentuale delle donne con NSCLC squamoso in trattamento con IT è stata calcolata su un totale di solo 12 pazienti limitando l'attendibilità di questo dato.

Figura 1
Distribuzione dei trattamenti di prima linea negli anni per le donne e gli uomini con NSCLC non squamoso e squamoso

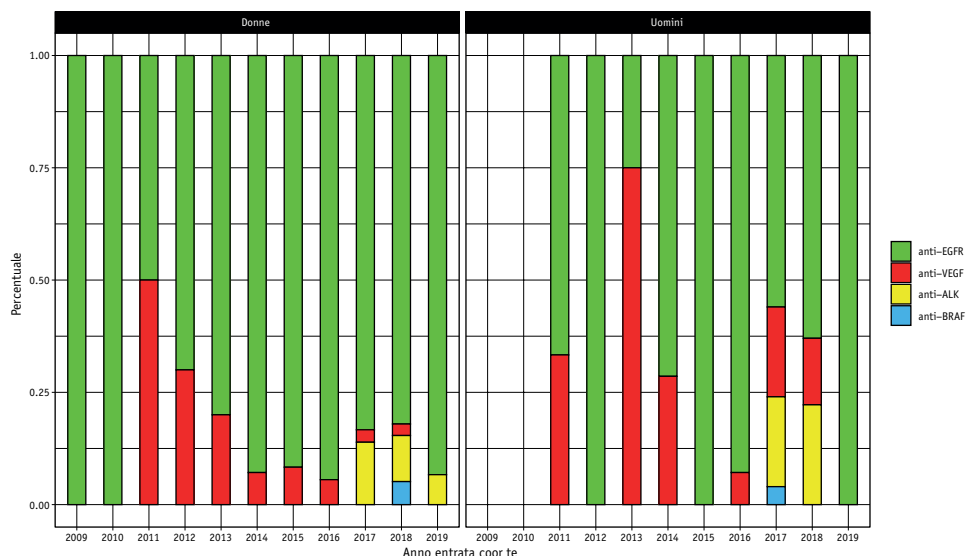


Non trattati farmacologicamente sono pazienti che non hanno ricevuto nessun trattamento farmacologico nei 4 mesi dopo data indice; pazienti che hanno ricevuto anticorpi monoclonali sono quei pazienti con codice di anticorpi monoclonali identificato tramite SDO o SPA.

Sulla base dei risultati della figura 1, è stato poi descritto il dettaglio dell'utilizzo di target therapies negli anni per le donne e gli uomini che presentavano un NSCLC non squamoso. Per la distinzione del trattamento tra anti-ALK, anti-EGFR, anti-BRAF e anti-VEGF sono stati considerati solo quei pazienti con sequenze di trattamento contenenti dispensazioni di farmaci registrate in FED. Questo potrebbe aver causato una sottostima dei pazienti trattati con farmaci anti-VEGF che possono essere registrati anche in SDO tramite un codice di terapia monoclonale non definita. In linea con dati di letteratura che riportano una maggior frequenza di mutazioni attivanti EGFR nelle donne rispetto agli uomini [6], la figura 2 mostra un maggiore utilizzo di terapie anti-EGFR nelle donne sul totale dei pazienti trattati con target therapies rispetto agli uomini (85,4% vs 69,6%). Al contrario degli utilizzatori di anti-EGFR, la percentuale di uomini che avevano ricevuto un trattamento con anti-VEGF e anti-ALK era maggiore rispetto a quella delle donne (19,6% vs 7% e 9,8% vs 6,3% rispettivamente). Infine, a fronte di una mutazione che ha una frequenza pari all'1-2% nel NSCLC non squamoso, solo una piccola percentuale di pazienti aveva ricevuto un trattamento con anti-BRAF (circa 1% per entrambi i sessi) [7].

Figura 2

Distribuzione dei trattamenti target negli anni per le donne e gli uomini con NSCLC non squamoso



Sopravvivenza di uomini e donne che avevano ricevuto una farmacoterapia di prima linea

In figura 3, infine, è stata riportata la sopravvivenza di uomini e di donne con NSCLC non squamoso (Pannello A) e squamoso (Pannello B) che avevano ricevuto un trattamento farmacologico nei 4 mesi successivi alla data indice.

La stima di sopravvivenza è stata osservata sulla base degli anni di entrata nella coorte così categorizzati: 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017 e 2018-2019.

Con una sopravvivenza mediana di 426 giorni nelle donne contro i 317 giorni negli uomini sul totale dei pazienti con NSCLC non squamoso, la stima di sopravvivenza a due anni nel periodo 2009-2011 è stata del 20,9% per gli uomini e del 30,4% per le donne contro il 26,5% e il 36,8% nel periodo 2018-2019 rispettivamente. Sia nelle donne che negli uomini la stima di sopravvivenza a 5 anni ha avuto un aumento nel periodo 2015-2017 a confronto con il periodo 2009-2011 (15,1% vs 8,5% nelle donne e 8,2% vs 3,2% negli uomini, rispettivamente).

Al contrario dei pazienti con NSCLC non squamoso, nelle donne con NSCLC squamoso la sopravvivenza mediana era più bassa rispetto agli uomini (258 vs 314 giorni) e la stima di sopravvivenza a due anni nel periodo 2009-2011 è stata del 14,5% per gli uomini e del 20,5% per le donne contro il 30,2% e il 10% nel periodo 2018-2019 rispettivamente. Negli uomini la stima di sopravvivenza a 5 anni era del 6,1% nel periodo 2015-2017 e del 4,6% periodo 2009-2011. Purtroppo, il basso numero di donne con NSCLC squamoso che avevano ricevuto un trattamento farmacologico di prima linea non era così elevato da permettere un confronto della stima di sopravvivenza tra questi due periodi di reclutamento.

In generale, questi risultati, che vedono per i pazienti con NSCLC non squamoso una sopravvivenza mediana maggiore nelle donne rispetto agli uomini sono in linea con quelli di due studi osservazionali. Il primo era condotto utilizzando il registro tumori norvegese su una popolazione di più di 40.000 casi dal 1988 al 2007 e il secondo era condotto dal 2002 al 2016 in Svezia su una coorte di circa 10.000 pazienti. In questi studi veniva riportato un vantaggio maggiore in termini di sopravvivenza per le donne diagnosticate con un adenocarcinoma [8,9]. Al contrario, uno studio condotto nelle province di Prato e Firenze tra gli anni 1996-1998 su una coorte di 2.523 pazienti non evidenzia particolari differenze in termini di sopravvivenza tra i due sessi [10]. Inoltre, questi dati, che vedono un aumento, seppur non ampio, di sopravvivenza nell'ultimo periodo di studio per i pazienti con NSCLC non resecato, sembrano in linea con i risultati di un altro studio pubblicato recentemente. Howlader e colleghi riportano che

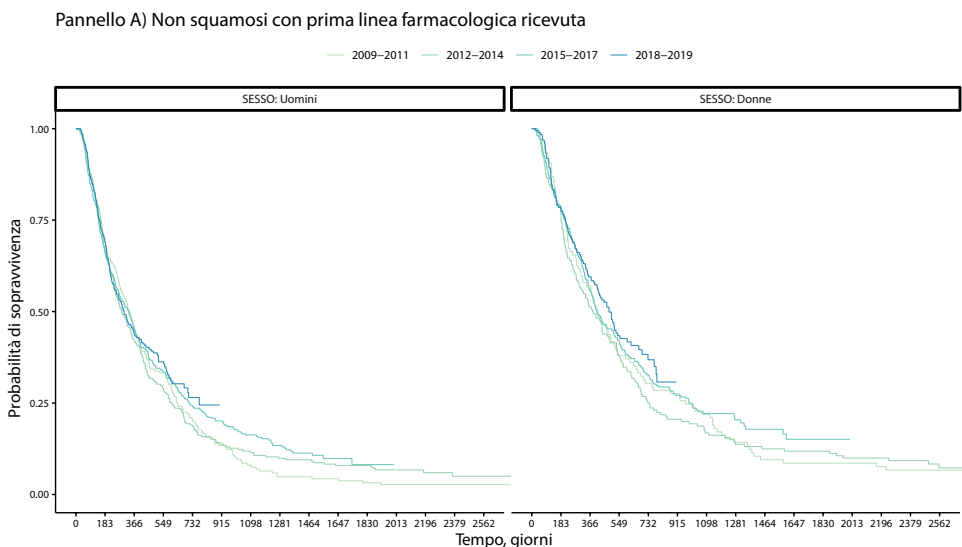
in una coorte americana con NSCLC (indipendentemente dall'istologia e dallo stadio) la stima di sopravvivenza a due anni è aumentata dal 2001 al 2016 (da 26 a 35% negli uomini e da 35 a 44% nelle donne, rispettivamente) [11].

Limiti dello studio

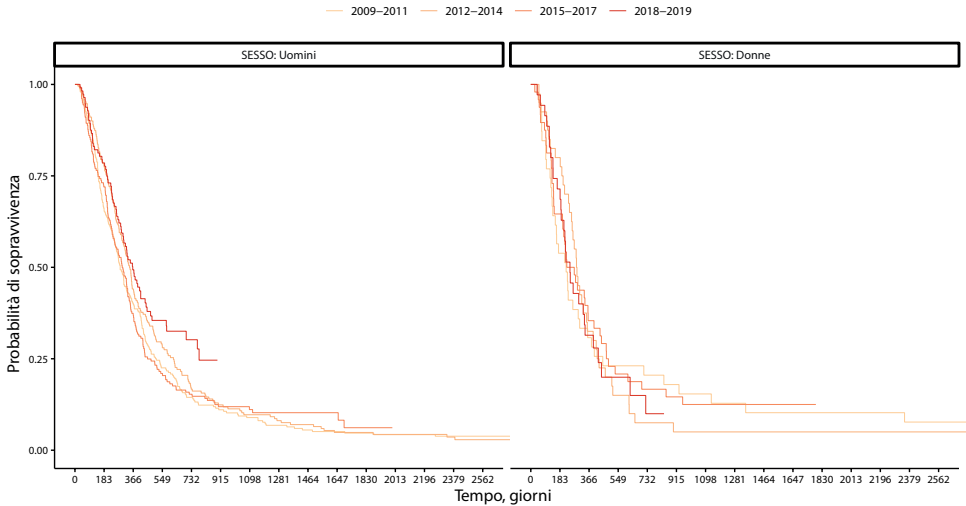
Lo studio presenta due limiti principali da tenere in considerazione. Il primo riguarda l'algoritmo utilizzato per l'estrazione dei casi di NSCLC dall'AP regionale. Sebbene uno studio di validazione ad hoc per questo algoritmo [12] abbia dimostrato un valore predittivo positivo molto elevato (93%), la sensibilità è risultata essere piuttosto bassa anche se crescente negli anni fino a raggiungere il 60% nel 2017. Tuttavia, data però la distribuzione delle caratteristiche dei pazienti (i.e. tipi istologici) in linea con l'epidemiologia della malattia, è improbabile che ciò possa aver causato distorsioni significative dei risultati ottenuti. Il secondo limite riguarda l'identificazione dei trattamenti farmacologici, i quali, non essendo stati sottoposti a validazione formale, potevano essere definiti a livello di principio attivo solo nel caso che le sequenze di trattamento presentassero record di farmaci registrati in FED.

Figura 3

Sopravvivenza per anno di entrata nella coorte delle donne e degli uomini con NSCLC non squamoso e NSCLC squamoso che avevano ricevuto una prima linea di trattamento farmacologico



Pannello B) Squamosi con prima linea farmacologica ricevuta



RISPOSTA

Tra i pazienti con una diagnosi anatomico-patologica di NSCLC in Toscana tra il 2009 e il 2019, le donne con NSCLC non squamoso hanno ricevuto oltre due volte più frequentemente una target therapy rispetto agli uomini con NSCLC non squamoso. Come atteso dalle differenze biologiche tra i due sessi rispetto all'espressione dei target molecolari di queste terapie, l'utilizzo di anti-EGFR come trattamento farmacologico di prima linea del NSCLC non squamoso è stato più frequente nelle donne rispetto agli uomini. In generale, in linea con dati epidemiologici, i casi di NSCLC non squamoso, per cui i trattamenti target sono fortemente raccomandati in caso di positività dei test molecolare, sono stati in proporzione più frequenti tra le donne.

La sopravvivenza mediana nei pazienti con NSCLC non squamoso che avevano ricevuto un trattamento farmacologico è stata maggiore per le donne rispetto agli uomini (426 giorni nelle donne contro i 317). La sopravvivenza è parsa migliorare lievemente nel periodo di studio nei pazienti con NSCLC non squamoso, in entrambi i sessi: la stima di sopravvivenza a due anni nel periodo 2009-2011 è stata del 20,9% per gli uomini e del 30,4% per le donne contro il 26,5% e il 36,8% nel periodo 2018-2019 rispettivamente. Inoltre, la sopravvivenza tra gli uomini affetti da NSCLC squamoso (che ha un'occorrenza troppo scarsa tra le donne per poter fare una valutazione) è apparsa migliorare durante il periodo di studio in misura più consistente: a due anni dalla diagnosi sopravviveva il 14,5% dei pazienti diagnosticati tra 2009-2011 mentre tra coloro che erano stati diagnosticati tra il 2018-2019 ne sopravviveva il 30,2%.

Riferimenti bibliografici

1. AIOM - Linee guida neoplasie del polmone - 2019. Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-del-polmone-2019/>
2. World Health Organization. PRGlobocanFinal.pdf. Available from: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
3. Donington JS, Colson YL. Sex and Gender Differences in Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011 Jun 1;23(2):137–45.
4. Pinto JA, Vallejos CS, Raez LE, Mas LA, Ruiz R, Torres-Roman JS, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open* 2018 Apr 13;3(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905840/>
5. AIRC - tumore al polmone. Available from: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-al-polmone>
6. Bell DaphneW, Brannigan BrianW, Matsuo K, Finkelstein DM, Sordella R, Settleman J, et al. Increased Prevalence of EGFR-Mutant Lung Cancer in Women and in East Asian Populations: Analysis of Estrogen-Related Polymorphisms. *Clin Cancer Res*. 2008 Jul 1;14(13):4079–84.
7. Anguera G, Majem M. BRAF inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018 Feb;10(2):589–92.
8. Sagerup CMT, Småstuen M, Johannesen TB, Helland Å, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40 118 cases. *Thorax*. 2011 Apr 1;66(4):301–7.
9. Radkiewicz C, Dickman PW, Johansson ALV, Wagenius G, Edgren G, Lambe M. Sex and survival in non-small cell lung cancer: A nationwide cohort study. *PLOS ONE*. 2019 Jun 27;14(6):e0219206.
10. Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: A population-based study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2007 Aug 1;33(6):763–8.
11. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *New England Journal of Medicine* 2020 Aug 12 Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1916623>
12. Spini A, Rosellini P, Bellan C, Furiesi F, Giorgi S, Donnini S, et al. Identification of cases of NSCLC in the pathology registries of the University Hospital of Siena, Italy: a validation study. Abstract presentato al congresso online ICPE All Access a Settembre 2020