

Il tumore del polmone nelle donne: eziopatogenesi, presentazione clinica e risposta ai farmaci

Lung cancer in women: etiopathogenesis, clinical presentation and treatment response

Riassunto

I tumori del polmone rappresentano la prima causa di morte nel mondo per patologia oncologica tra gli uomini e la seconda tra le donne. Il progressivo incremento di incidenza di tale patologia nel sesso femminile (causato, *in primis*, dal diffondersi dell'abitudine tabagica tra le donne) associato all'età significativamente inferiore al momento della diagnosi rispetto alla controparte maschile e il maggior tasso di donne tra i pazienti non fumatori affetti da tale patologia, ha indotto i ricercatori ad approfondire potenziali differenze di genere. Tra i fattori indagati si annoverano la predisposizione genetica, gli ormoni sessuali e specifiche alterazioni molecolari, unitamente a fattori di tipo epidemiologico e clinico. Gli aggiornamenti di letteratura in merito all'evoluzione delle ricerche in questo ambito, l'epidemiologia e l'eziopatogenesi del tumore del polmone nelle donne, nonché le possibili cause alla base delle differenze di genere, sia in termini di presentazione clinica che di risposta ai trattamenti oncologici, saranno argomento di questo lavoro.

Summary

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide among men and the second one among women. The progressive increase of lung cancer incidence among women (due particularly to the smoking spread in female population in the last decades) along with the fact that women are diagnosed at increasingly younger age than men, being frequently never smokers, led to deepen investigations about gender differences in this context. Sex-related factors such as genetic predisposition, sex hormones and specific genetic alterations, along with epidemiologic and clinical factors, were evaluated. This review focuses on epidemiology and etiopathogenesis of lung cancer in women and analyses gender distinctions, underlying different clinical presentation and treatment response, in both sex.

Introduzione

Le neoplasie polmonari rappresentano la prima causa di morte per patologia oncologica a livello globale tra gli uomini e la seconda nel sesso femminile¹.

A partire dal secondo dopo guerra, l'incidenza del tumore del polmone nelle donne è notevolmente aumentata a causa soprattutto del progressivo diffondersi dell'abitudine tabagica.

Se storicamente il tumore del polmone era considerato una malattia del sesso maschile, a partire dal secondo dopoguerra,

la sua incidenza nelle donne è tuttavia notevolmente aumentata a causa soprattutto del progressivo diffondersi dell'abitudine tabagica² (Figura 1).

Negli ultimi anni la ricerca scientifica si è dedicata con maggiore intensità allo studio delle differenze di genere in ambito oncologico ed in oncologia toracica. In particolare, in questo contesto, si è osservato che le donne sono più frequentemente affette da adenocarcinoma o carcinoma a piccole cellule del polmone (rispetto a carcinoma a cellule squamose), tendono ad essere più giovani al momento della diagnosi, non fumatrici ed hanno poi una migliore sopravvivenza indipendentemente dallo stadio iniziale di malattia. Le ragioni di queste evidenze tuttavia non sono ancora del tutto chiare³.



Paolo Bironzo¹ (foto)
Tiziana Vavalà²
Silvia Novello¹

¹ Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, AOU S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO);

² SC Oncologia, Ospedale Civile di Saluzzo (CN), ASL CN1

Parole chiave

Tumore del polmone • NSCLC • Donne • Medicina di genere • Differenze di genere • Ormoni sessuali

Key words

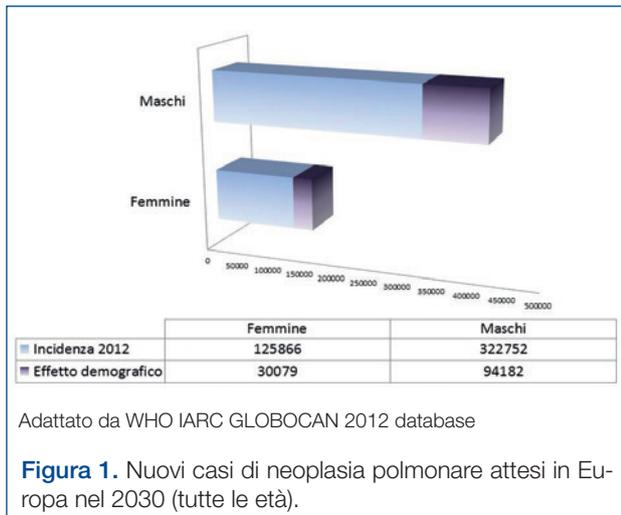
Lung cancer • NSCLC • Women • Gender medicine • Gender differences • Sex hormones

Ricevuto il 30-9-2017.

Accettato il 23-2-2018.



Silvia Novello
Dipartimento di Oncologia,
Università di Torino
AOU S. Luigi Gonzaga di Orbassano
regione Gonzole, 10
10043 Orbassano (TO)
silvia.novello@unito.it



Epidemiologia

Con 583.100 casi diagnosticati e 491.200 decessi nel 2012 a livello globale, le neoplasie del polmone rappresentano il terzo tumore per incidenza e la seconda causa di morte per patologia oncologica nel sesso femminile¹⁴. Nei Paesi più ricchi il tumore del polmone ha raggiunto il primo posto tra le cause di morte oncologiche nelle donne, superando i tumori della mammella (Figura 2). In Italia, i tumori del polmone rappresentano il terzo tumore più diagnosticato negli uomini (15%, dopo il cancro alla prostata e quello colon-rettale) ed il terzo nelle donne (8%, dopo i tumori della mammella e del colon-retto)⁵. Nel sesso femminile essi rappresentano anche la terza causa di morte per tumore (11% del totale, pari a 9.209 decessi nel 2014). Negli ultimi anni si è assistito anche in Italia ad

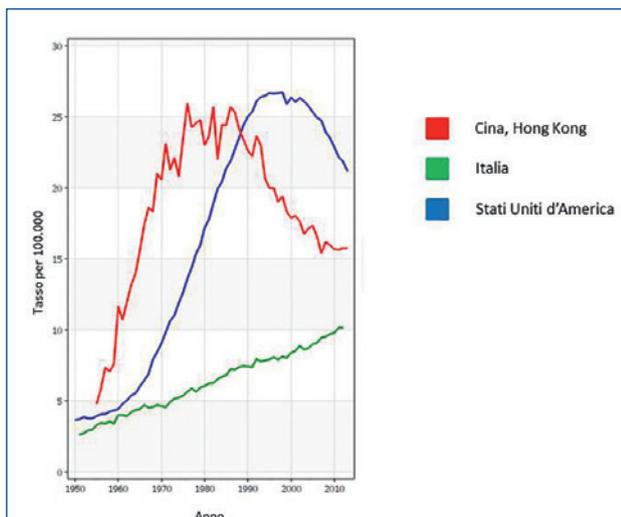


Figura 2. Tasso di mortalità (corretto per età) per neoplasia polmonare nel sesso femminile in Paesi selezionati (1950-2013).

un progressivo incremento dell'incidenza delle neoplasie polmonari nel sesso femminile (+3,1%/anno dal 2003 al 2017), in particolare degli adenocarcinomi (che rappresentano il 49% dei casi), tanto che nel 2017 il 30% delle diagnosi di tumore polmonare ha interessato specificamente questa popolazione⁵. Ciò sembra essere correlato al progressivo incremento dell'abitudine tabagica tra le donne nel periodo compreso gli anni '70 e '90 del secolo scorso quando la prevalenza ha raggiunto il 25,9% nella popolazione femminile per poi calare fino al 15,3% nel 2013⁶. Attualmente la prevalenza di fumatrici attive in Italia è nuovamente in aumento e si attesta al 20,8%; di contro la prevalenza di fumatori tra gli uomini a livello nazionale è pari al 23,9%, nuovamente in calo dopo un lieve incremento negli ultimi 6 anni⁶.

Fattori di rischio e suscettibilità

Tra le donne americane l'85-90% dei casi diagnosticati di neoplasie polmonari è attribuibile al consumo di tabacco⁷.

Uno studio caso-controllo condotto nel Regno Unito ha dimostrato che donne forti fumatrici hanno una probabilità 19,1 volte superiore di sviluppare un tumore polmonare rispetto a donne non fumatrici.

Lubin e Blot hanno dimostrato che l'incremento del rischio relativo di sviluppare una neoplasia polmonare nella popolazione europea cresce con la quantità di sigarette fumate ogni giorno e la durata dell'abitudine tabagica e che tale rischio è superiore nelle donne⁸. Analogamente, uno studio caso-controllo condotto nel Regno Unito ha dimostrato che donne forti fumatrici hanno una probabilità 19,1 volte superiore di sviluppare un tumore polmonare rispetto a donne non fumatrici (95% Intervallo di Confidenza, CI, 16,98-21,49) e che tale probabilità è anche superiore rispetto a quella della popolazione maschile (OR, 12,81; 95% CI, 11,52-14,24)⁹.

I dati di letteratura in merito a questo aspetto non sono tuttavia univoci: i risultati dello studio EAGLE (*Environment And Genetics in Lung cancer Etiology*), vasto studio caso-controllo italiano che ha raccolto dati relativi a 2.100 pazienti affetti da tumore polmonare e 2.100 controlli, non ha infatti evidenziato alcun incremento del rischio nelle donne fumatrici rispetto agli uomini fumatori (OR 7,2 vs 7,1)¹⁰.

Per quanto riguarda i soggetti non fumatori, i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indicano che circa il 25% delle diagnosi di tumore del polmone avviene in questa popolazione, e tale percentuale raggiunge il 40% nelle donne asiatiche¹¹. Una *pooled analysis* di 8 studi di coorte ha evidenzia-

to che l'incidenza di neoplasie polmonari in soggetti non fumatori è indipendente dal sesso¹²; di contro, una recente revisione di letteratura ha riportato una prevalenza del 15% di donne non fumatrici tra le pazienti affette da tumore del polmone negli Stati Uniti, rispetto al 6% degli uomini in una popolazione di più di 15.000 soggetti¹³. La prevalenza di non fumatrici risultava invece pari al 21% ed al 61% nelle pazienti europee e dell'estremo oriente, rispettivamente, vs il 2% e 11% nella popolazione maschile¹⁴. Per quanto riguarda invece fattori ambientali, è stato osservato che tra le donne non fumatrici l'esposizione ad asbesto e pesticidi conferisce un maggior rischio di sviluppare tumori polmonari (OR 3,5; 95% CI = 1,2-10 e OR 2,4; 95% CI = 1,1-5,6, rispettivamente)¹⁵. L'esposizione ai fumi prodotti dalla cottura di olii contenenti carcinogeni come idrocarburi policiclici aromatici ed aldeidi, specie in cucine poco aerate, sembra avere un ruolo nella maggior incidenza di neoplasie polmonari tra le donne non fumatrici in paesi dell'Asia orientale.

In particolare, per l'uso domestico di carbone per il riscaldamento e la cottura, sono stati osservati valori di OR pari a 1,83 (95% CI: 0,62-5,41) e 2,66 (1,39-5,07) per le donne e per entrambi i sessi, rispettivamente. Per l'esposizione interna alla polvere di carbone, i valori di OR riportati sono di 2,52 (95% CI: 1,94-3,28) e 2,42 (1,62-3,63) per le donne e per entrambi i sessi, rispettivamente. Infine, il vapore derivante dall'olio da cucina emerge come ulteriore fattore di rischio per neoplasia polmonare, con valori di OR attestantisi rispettivamente a 2,12 (95% CI: 1,81-2,47), 1,78 (1,50-2,12) e 6,20 (2,88-13,32) per donne non fumatrici, donne fumatrici/non fumatrici ed entrambi i sessi¹⁶.

Alcuni studi dimostrano una maggiore predisposizione delle donne allo sviluppo di alterazioni genetiche indotte dai carcinogeni contenuti nel tabacco.

Per ciò che concerne l'aspetto molecolare, alcuni studi dimostrano una maggiore predisposizione delle donne allo sviluppo di alterazioni genetiche indotte dai carcinogeni contenuti nel tabacco: la formazione di addotti del DNA, ad esempio, è in grado di causare mutazioni dell'oncosoppressore *p53* ed è più frequente nelle donne fumatrici rispetto agli uomini fumatori¹⁷.

L'iperespressione del citocromo CYP1A1, coinvolto nell'attivazione degli idrocarburi policiclici aromatici presenti nel fumo di tabacco, è stata dimostrata nelle donne affette da tumori polmonari indipendentemente dall'abitudine tabagica: tale attivazione conferisce un aumentato rischio di tumore polmonare nelle donne non fumatrici (OR = 3,67; 95% CI = 1,85-7,28)¹⁸.

Un altro possibile meccanismo alla base di una maggiore suscettibilità nelle donne per lo sviluppo di neoplasie polmonari si basa sull'iperespressione *X-linked* del recettore del peptide di rilascio della gastrina (GRPR). Il gene, apparentemente indotto dalla nicoti-

na, incrementa la proliferazione delle cellule bronchiali e la sua iperespressione è più frequente nelle donne fumatrici, seguite dalle donne non fumatrici, uomini fumatori ed infine uomini non fumatori¹⁹.

La familiarità rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di tumori polmonari, specie nelle donne, così da suggerire la presenza di fattori di tipo ereditario.

La familiarità rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di tumori polmonari, specie nelle donne, così da suggerire la presenza di fattori di tipo ereditario¹³. Studi di associazione genomica (*Genome Wide Association Studies*, GWAS) hanno identificato mutazioni germinali diverse a seconda delle popolazioni di pazienti studiate. Le varianti 6p21.32, 6q22.2 e 10q25.2 si associano a neoplasie polmonari in donne asiatiche non fumatrici. Un *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) a livello di 15p15.33 del gene *TERT* si associa all'adenocarcinoma, specie in pazienti di sesso femminile, con esordio precoce di malattia e non fumatrici²⁰.

Un maggior rischio di sviluppare neoplasie polmonari è anche presente in pazienti affetti da altre patologie polmonari come asma e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), anche quando l'analisi viene corretta per esposizione al fumo di tabacco, sia attivo che passivo²¹. Dibattuto è invece il ruolo dell'infezione da papilloma virus umano (HPV), specie per i sierotipi 16 e 18²².

Una intensa attività scientifica si concentra sul ruolo degli ormoni sessuali femminili nello sviluppo del tumore polmonare e nelle differenze di genere eventualmente correlate.

Infine, una intensa attività scientifica si concentra sul ruolo degli ormoni sessuali femminili (in particolare degli estrogeni) nello sviluppo del tumore polmonare e nelle differenze di genere eventualmente correlate. Il recettore per gli estrogeni (ER), in particolare ER β , è espresso sia a livello delle cellule bronchiali sane che di quelle tumorali ed è in grado di stimolare la crescita di queste ultime in modelli cellulari²³. Gao et al., in uno studio caso-controllo, hanno per primi suggerito un possibile ruolo degli estrogeni nello sviluppo di neoplasie polmonari, riportandone un tasso tre volte superiore nelle donne con ciclo mestruale più breve²⁴.

Anche lo studio caso-controllo di Taioli e Wynder ha dimostrato come un'età più precoce alla menopausa (40 anni o meno) si associasse ad un ridotto rischio di sviluppare adenocarcinomi del polmone²⁵. Di contro, studi di coorte suggeriscono un ruolo protettivo degli estrogeni endogeni, riportando un minor rischio di tumore polmonare nelle donne con menopausa in età più avanzata²⁶. Per quanto concerne la terapia ormo-

nale sostitutiva, uno studio di coorte condotto su più di 20.000 donne ha dimostrato un incremento del rischio di sviluppare neoplasie polmonari pari al 26%, specie nelle donne di età inferiore a 60 anni²⁷. Va però sottolineato che la percentuale di donne fumatrici nella popolazione studiata era molto superiore rispetto a quella della popolazione generale e pertanto gli Autori stessi suggerivano che l'abitudine tabagica potesse spiegare l'incremento di incidenza riportato. Di contro, un'analisi caso-controllo più recente suggerisce un ruolo protettivo della terapia ormonale sostitutiva nelle donne fumatrici (OR 0,59; 95% CI, 0,38-0,92), in assenza di alcun effetto nelle donne ex-fumatrici (OR 0,73, 95% CI, 0,46-1,15) e non fumatrici (OR 0,72, 95% CI, 0,37-1,40)²⁸.

Un lavoro recente di Stapelfeld et al. dimostra che gli ormoni sessuali femminili, in particolare il progesterone ed i progestinici sintetici, sono in grado di inibire la detossificazione di NNK (*Nicotine-derived Nitrosamine Ketone*), considerato uno dei maggiori cancerogeni contenuti nel fumo di sigaretta, supportando un possibile maggior rischio di neoplasie polmonari nelle donne fumatrici in gravidanza o in quelle che assumano terapia ormonale²⁹.

In una meta-analisi del 2010 è stato poi valutato l'impatto delle terapie ormonali (estrogenica, con estrogeni e progestinici, o di qualunque genere) sul rischio di sviluppare tumori polmonari. Lo studio dimostrava che l'utilizzo della terapia estrogenica si associava ad una riduzione significativa del rischio (pari al 27%) qualora fossero considerati tutti i tipi istologici, e ciò risultava indipendente dall'abitudine tabagica. Nelle donne non fumatrici, alle quali era stato diagnosticato un adenocarcinoma polmonare, invece, l'utilizzo di terapia estrogenica si associava ad un rischio aumentato di neoplasia polmonare. La terapia estro-progestinica non modificava il rischio di tumori polmonari, sebbene l'analisi combinata dei due studi randomizzati controllati inclusi nella meta-analisi suggerisse un incremento del rischio³⁰. I dati del già citato studio EAGLE ipotizzano che la terapia ormonale sostitutiva, così come l'utilizzo di contraccettivi orali, possano ridurre il rischio di tumore polmonare (OR 0,63; 95% CI, 0-42-0,95 e 0,67; 95% CI, 0,45-1,00, rispettivamente)³¹.

Presentazione clinica e fattori prognostici

Negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento delle diagnosi di adenocarcinoma del polmone, tanto che questo sottotipo istologico ha superato il carcinoma a cellule squamose anche nei pazienti fumatori di entrambi i sessi¹². L'utilizzo di sigarette a basso contenuto di catrame e dotate di filtri permette ai carcinogeni di essere inalati più profondamente, facilitando così lo sviluppo di tumori più periferici come l'adenocarcinoma appunto³². È in questo contesto che si inserisce

il ruolo delle più recenti sigarette elettroniche (*e-cigarette*): grazie al concetto di rimpiazzare fisicamente le sigarette classiche ed all'assenza per diversi anni di una regolamentazione da parte dei governi, la sigaretta elettronica ha in poco tempo trasformato il mercato dei prodotti sostitutivi del tabacco. In particolare, la presenza di concentrazioni anche elevate di nicotina così come l'assenza di definitivi dati di sicurezza sugli altri agenti inalati, rendono ancora più indispensabile lo studio accurato di questi strumenti così come l'effettivo impatto sulla salute dei soggetti esposti³³. A questo proposito, una recente *survey* su 800 donne americane con età compresa tra i 24 e i 44 anni, fumatrici e non fumatrici, ha evidenziato che l'utilizzo delle sigarette elettroniche tra le fumatrici era associato ad una maggiore dipendenza dalla nicotina, ma anche a maggiori possibilità di abbandonare la sigaretta classica, tra le non fumatrici ad una maggiore probabilità di potenziali disturbi del comportamento³⁴.

L'età delle donne al momento della diagnosi di neoplasia polmonare è più precoce e spesso si accompagna ad una minore abitudine tabagica³⁴. Quest'ultimo dato, al quale si associa un numero di comorbilità significativamente inferiore ($p < 0,05$), potrebbe spiegare il tasso inferiore di pneumonectomie, di complicanze e di mortalità post-operatoria nei casi di malattia in stadio precoce riportato in un recente studio spagnolo³⁵.

Un lavoro francese riporta tassi di sopravvivenza ad un anno pari al 41,9% nelle donne rispetto a 38,8% negli uomini.

Il sesso femminile sembra essere un fattore prognostico positivo nella malattia avanzata o localmente avanzata ed un lavoro francese riporta tassi di sopravvivenza ad un anno pari al 41,9% nelle donne rispetto a 38,8% negli uomini³⁶. Studi di popolazione evidenziano una miglior prognosi nelle donne indipendentemente dallo stadio di malattia rispetto alla controparte maschile. In particolare, l'analisi EUROCARE-4, che ha incluso 338.775 pazienti europei affetti da tumore polmonare (30% di sesso femminile), dimostra una differenza di sopravvivenza a 5 anni corretta per età e regione geografica pari al 2,4%, in favore delle donne³⁷. Inoltre, i dati dello *European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project*, che ha coinvolto 15 centri europei per un totale di 2.449 pazienti (34,6% di sesso femminile) affetti da tumore del polmone non a piccole cellule in stadio I-IIIb operati, dimostrano una sopravvivenza significativamente superiore nelle donne (77,7 vs 62,2 mesi; $p = 0,0039$), differenza che resta significativa anche all'analisi multivariata³⁸.

Tuttavia, al momento, perché il sesso femminile sembri essere un fattore prognostico positivo non è ancora del tutto chiaro.

Terapia

Chemioterapia

Numerosi studi dimostrano una maggior risposta ai trattamenti nelle pazienti di sesso femminile affette da tumore del polmone non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), indipendentemente da istologia, stadio, età, modalità e tipologia di trattamento³⁷⁻³⁹.

Numerosi studi dimostrano una maggior risposta ai trattamenti nelle pazienti di sesso femminile affette da tumore del polmone non a piccole cellule indipendentemente da istologia, stadio, età, modalità e tipologia di trattamento.

Il maggior tasso di risposta ai derivati del platino, che hanno rappresentato (e in alcuni pazienti sono ancora oggi) il *gold standard* di trattamento in caso di neoplasie polmonari avanzate non caratterizzate da alterazioni molecolari passibili di trattamento personalizzato (tumori che vengono identificati come *oncogene addicted*), sembra sia dovuto ad una ridotta capacità di riparazione dei danni al DNA, che caratterizza il sesso femminile³⁹. A tale dato si aggiunge una maggiore tossicità derivante da un trattamento chemioterapico, evidente dalle analisi per sottogruppi non pre-pianificate di alcuni studi clinici. In particolare, nello studio ECOG 1594, Wakelee e colleghi hanno dimostrato una significativa maggiore incidenza di tossicità gastroenterica, di neurotossicità e di alopecia nelle pazienti trattate, rispetto alla controparte maschile³⁹. Nello studio TAX326, che ha confrontato cisplatino/carboplatino associato a docetaxel rispetto al derivato del platino associato a vinorelbina, il tasso di incidenza di nausea e vomito di grado 3 era superiore nelle donne⁴⁰. L'analisi per sottogruppo dello studio ECOG 4599 ha poi mostrato una maggiore incidenza di ipertensione, stipsi ed algie addominali nelle donne trattate con bevacizumab (anticorpo monoclonale *anti-vascular endothelial growth factor*) e chemioterapia⁴¹.

Terapie a bersaglio molecolare

Le mutazioni attivanti dell'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), presenti nell'11% dei pazienti di origine caucasica affetti da NSCLC, hanno una prevalenza del 21% quando vengano considerati solo gli individui di sesso femminile e tale percentuale cresce ulteriormente qualora si considerino solo le donne non fumatrici e di origine asiatica⁴².

Il trattamento mirato con inibitori tirosino-chinasici (TKI) nei pazienti con mutazioni attivanti di EGFR si è dimostrato più efficace in termini di sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS) nelle donne rispetto agli uomini, quando paragonato alla chemioterapia, e tale risultato appare indipendente

dal tipo di mutazione riscontrata e dall'abitudine tabagica⁴³. Non sono tuttora noti i fattori che spieghino questa maggior sensibilità ai TKI nelle donne.

Il trattamento mirato con inibitori tirosino-chinasici si è dimostrato più efficace in termini di sopravvivenza libera da progressione nelle donne rispetto agli uomini.

Per quanto riguarda i riarrangiamenti dell'*Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK), sembrano essere più frequenti nel sesso femminile quando si consideri la popolazione asiatica, mentre tale differenza non è così evidente nei caucasici^{44,45}. Analogamente il riarrangiamento del gene ROS proto-oncogene 1 (ROS1), presente nell'1,7% dei pazienti affetti da NSCLC, sembra essere tipico di pazienti giovani, donne e non fumatrici, come confermato da Gitlitz et al.: su 98 giovani pazienti affetti da NSCLC, il 50% ed il 3% degli uomini presentavano riarrangiamento di ALK e ROS1 rispettivamente, rispetto al 41% e 11% nelle giovani donne; lo studio è tuttavia ancora in corso⁴⁵.

Principalmente per la scarsa numerosità delle casistiche non sono note al momento differenze di genere per quanto concerne riarrangiamenti del gene *RET*, mutazioni dei geni *MET* e *ERBB2* (noto anche come HER2/neu e membro della famiglia dell'*Epidermal Growth Factor Receptor*), mentre mutazioni V600E di BRAF risultano significativamente più frequenti nelle donne (16/187 8,6%) che negli uomini (5/552, 0,9%) e rappresentano un fattore prognostico negativo⁴⁶.

Immunoterapia

Negli ultimi anni, l'immuno-oncologia ha trovato spazio nel trattamento del NSCLC avanzato grazie all'introduzione nella pratica clinica di anticorpi monoclonali diretti contro particolari *checkpoint* immunitari come *Programmed cell Death-1* (PD-1) o il suo ligando (PD-L1) espressi a livello dei linfociti T o delle cellule tumorali, rispettivamente⁴⁷.

Attualmente il ruolo dei livelli di espressione di PD-L1 come fattore predittivo di risposta al trattamento con inibitori del sistema PD-1/PD-L1 è controverso nel campo dei tumori del polmone. A parità di caratteristiche cliniche, non sembrano esserci differenze di genere per quanto riguarda l'efficacia. Poiché l'abitudine tabagica sembra correlare sia con l'espressione di PD-L1 sia con un maggior carico mutazionale tumorale e poiché i pazienti *oncogene-addicted* sembrano ricevere minor beneficio da questa classe di farmaci, a causa della maggior prevalenza di tali caratteristiche cliniche e patologiche nelle donne, è ipotizzabile una ridotta efficacia globale di tali farmaci rispetto alla controparte maschile qualora si considerino tali variabili. Tali supposizioni, su base puramente teorica, necessitano tuttavia di conferme in studi specificamente condotti^{47,48}.

Conclusioni

A causa della progressiva diffusione dell'abitudine tabagica tra le donne, stiamo assistendo ad un graduale incremento delle diagnosi di neoplasie polmonari nel sesso femminile. Lo studio di fattori genetici, metabolici e ormonali in grado di incidere sullo sviluppo e crescita delle neoplasie polmonari e sulla risposta ai trattamenti, oltre che sul profilo di tollerabilità, nelle donne resta cruciale, così come l'identificazione di specifici marcatori di genere. L'individuazione di fattori prognostici e predittivi rappresenterebbe infatti l'obiettivo finale della ricerca nell'ambito dell'oncologia toracica di genere, con l'auspicabile successiva implementazione nella normale pratica clinica al fine di creare una medicina personalizzata anche in questo contesto.

Bibliografia

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. *Global cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin 2015;65:87-108.
- Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. *Cancer statistics, 2003*. CA Cancer J Clin 2003;53:5-26.
- de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, et al. *Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma*. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:21-6.
- American Cancer Society and EMD Serono Inc. *Global Burden of Cancer in Women, 2016*.
- AIOM, AIRTUM, FONDAZIONE AIOM. *I numeri del cancro in Italia 2017*. Link: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/pubblicazioni/1,420,1> [Accessed on September 27th, 2017].
- Istituto Superiore di Sanità. *Rapporto annuale sul fumo 2017*. <http://www.iss.it/fumo/index.php?lang=1&id=370&tipo=3> [Accessed on August 21st, 2017].
- Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, et al. *Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study*. Lancet Oncol 2008;9:649-56.
- Lubin JH, Blot WJ. *Assessment of lung cancer risk factors by histologic category*. J Natl Cancer Inst 1984;73:383-9.
- Powell HA, Iyen-Omofoman B, Hubbard RB, et al. *The association between smoking quantity and lung cancer in men and women*. Chest 2013;143:123-9.
- Dematteis S, Consonni D, Pescatori AC, et al. *Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke?* Am J Epidemiol 2013;177:601-12.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer 2010;127:2893-917.
- Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. *Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies*. PLoS Med 2008;5:e185.
- Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. *Lung cancer in never smokers: a different disease*. Nat Rev Cancer 2007;7:778-90.
- Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. *Lung cancer incidence in never smokers*. J Clin Oncol 2007;25:472-8.
- Browson RC, Alavanja MC, Chang JC. *Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case-control study in Missouri (United States)*. Cancer Causes Control 1993;4:449-54.
- Zhao Y, Wang S, Aunan K, et al. *Air pollution and lung cancer risks in China: a meta-analysis*. Sci Total Environ 2006;366:500-13.
- Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. *The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer*. Hum Mutat 2003;21:229-39.
- Yang XR, Wacholder S, Xu Z, et al. *CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in relation to lung cancer risk in Chinese women*. Cancer Lett 2004;214:197-204.
- Kirsch-Volders M, Bonassi S, Herceg Z, et al. *Gender-related differences in response to mutagens and carcinogens*. Mutagenesis 2010;25:213-21.
- Lan Q, Hsiung CA, Matsuo K, et al. *Genome-wide association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia*. Nature Genet 2012;44:1330-5.
- Brownson RC, Alavanja MC. *Previous lung disease and lung cancer risk among women (United States)*. Cancer Causes Control 2000;11:853-8.
- Fei Y, Yang J, Hsieh WC, et al. *Different human papillomavirus 16/18 infection in Chinese non-small cell lung cancer patients living in Wuhan, China*. Jpn J Clin Oncol 2006;36:274-9.
- Stabile LP, Lyker JS, Gubish CT, et al. *Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer shows enhanced anti-proliferative effects*. Cancer Res 2005;65:1459-70.
- Gao YT, Blot WJ, Zheng W, et al. *Lung cancer among Chinese woman*. In J Cancer 1987;40:604-9.
- Taioli E, Wynder EL. *Re: endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women*. J Natl Cancer Inst 1994;86:869-70.
- Weiss JM, Lacey Jr JV, Shi XO, et al. *Menstrual and reproductive factors in association with lung cancer in female lifetime nonsmokers*. Am J Epidemiol 2008;168:1319-25.
- Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. *Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy*. Int J Cancer 1989;44:833-9.
- Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, et al. *Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis*. Clin Cancer Res 2004;10:113-23.
- Stapelfield C, Neumann KT, Maser E. *Different inhibitory potential of sex hormones on NNK detoxification in vitro: a possible explanation of gender-specific lung cancer risk*. Cancer Lett 2017;405:120-6.
- Greiser CM, Greiser EM, Doren M. *Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer – Systematic review and meta-analysis*. Maturitas 2010;65:198-204.
- Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. *Reproductive and hormonal factors and the risk of lung cancer: the EAGLE study*. Int J Cancer 2013;132:2630-9.
- Dresler C. *The changing epidemic of lung cancer and occupational and environmental risk factors*. Thorac Surg Clin 2012;23:113-22.
- Jankowski M, Brozek G, Lawson J, et al. *E-smoking: emerging public health problem?* Int J Occup Med Environ Health 2017;30:329-44.
- Chivers LL, Hand DJ, Priest JS, Higgins ST. *E-cigarette use among women of reproductive age: impulsivity, cigarette smoking status, and other risk factors*. Prev Med 2016;92:126-34.
- Cueto A, Quero F, Bayarri CI, et al. *Características diferenciales de la cirugía del carcinoma broncogénico en la mujer y sus complicaciones postoperatorias*. 7 Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Torácica; 2016, Valencia, Spain.
- Debieuvre D, Oster JP, Riou R, et al. *The new face of non-*

small-cell lung cancer in men: results of two French prospective epidemiological studies conducted 10 years apart. *Lung Cancer* 2016;91:1-6.

- ³⁷ Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, et al. *The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCARE-4 data.* *Eur J Cancer* 2009;45:1017-27.
- ³⁸ Peters S, Weder W, Dafni U, et al. *Lungscape: resected non-small-cell lung cancer outcome by clinical and pathological parameters.* *J Thorac Oncol* 2014;9:1675-84.
- ³⁹ Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, et al. *Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594.* *J Thorac Oncol* 2006;1:441-6.
- ⁴⁰ Belani C, von Pawel J, Pluzanska A, et al. *Phase III study of docetaxel-cisplatin (DC) or docetaxel-carboplatin (DCb) versus vinorelbine-cisplatin (VC) as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis by gender.* *Lung Cancer* 2006;49:S235-6.
- ⁴¹ Brahmer J, Dahlber SE, Gray R, et al. *Sex differences in outcome with bevacizumab therapy: analysis of patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with or without bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in the Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599.* *J Thorac Oncol* 2011;6:103-8.
- ⁴² Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. *Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFTC).* *Lancet* 2016;387:1415-26.
- ⁴³ Lee CK, Wu YL, Ding PN, et al. *Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: a meta-analysis.* *J Clin Oncol* 2015;33:1958-65.
- ⁴⁴ Fan L, Feng Y, Wan H, et al. *Clinicopathological and demographic characteristics of non-small-cell lung cancer patients with ALK rearrangements: a systematic review and meta-analysis.* *PLoS ONE* 2014;9:e100866.
- ⁴⁵ Gitlitz BJ, Morosini D, Sable-Hunt AL, et al. *The genomics of young lung cancer study.* *J Clin Oncol* 2015;33: abstract n. TPS11110.
- ⁴⁶ Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. *Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations.* *J Clin Oncol* 2011;29:3574.
- ⁴⁷ Rizvi N, Hellmann MD, Snyder A, et al. *Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer.* *Science* 2015;348:124-8.
- ⁴⁸ Lee CK, Man J, Lord S, et al. *Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer - a meta-analysis.* *J Thorac Oncol* 2017;12:403-7.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Iscrizioni online su www.aiporicerche.it



AIPO
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI

GEMIR

Gestione Multidisciplinare
delle Infezioni Respiratorie

Napoli | 9-10 Novembre 2018 | Hotel Royal Continental
Responsabili Scientifici: Bruno Del Prato - Adriano Vaghi

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

AIPO
RICERCHE

Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 r.a. – Fax +39 02 67382337
segreteria@aiporicerche.it – www.aiporicerche.it

aiponet

Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana
aiposegreteria@aiporicerche.it
www.aiponet.it

seguici su

