

XVIII  
CURSO



**PARA RESIDENTES**

EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE



**VALENCIA**

dèl 29 de febrero  
al 1 de marzo de 2024

**HOTEL MELIÀ VALENCIA**

@\_seom #mirSEOM24

**INFLUENCIA DEL GÉNERO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

**Dra Margarita Majem**  
**Hospital de la Santa Creu I Sant Pau**



## Disclosure Information

- Honoraria: MSD, Pierre Fabre, Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Lilly, Takeda Amgen, Janssen, Sanofi, Novartis
- Travel Grants: Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Roche
- Grants (institution): Bristol-Myers, Astra Zeneca, Roche.



XVIII  
CURSO



PARA RESIDENTES

EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE



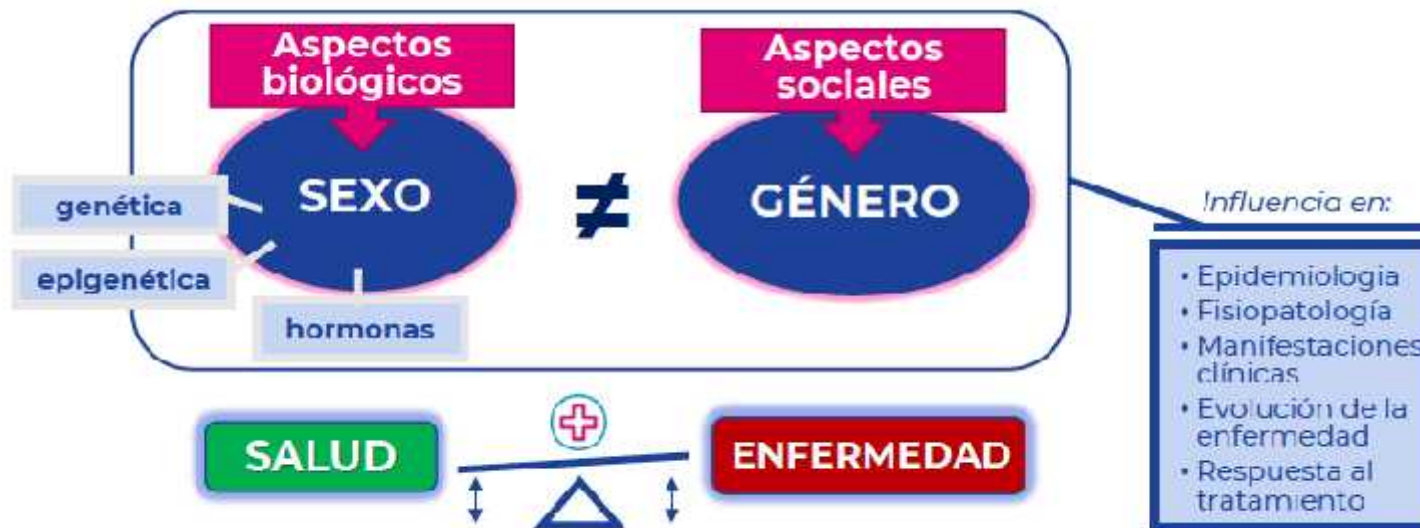
# INTRODUCCIÓN

- Históricamente, la investigación biomédica se ha centrado en la fisiología masculina, a todos los niveles: básico, preclínico y clínico
- Recientemente, gran parte de los organismos sanitarios europeos y norteamericanos han aplicado políticas para que los investigadores consideren el sexo y el género en todas las categorías de la investigación biomédica

- Para el éxito de la atención clínica y la ciencia traslacional es esencial una mayor conciencia de que **las enfermedades se caracterizan por diferencias entre mujeres y hombres en epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, efectos psicológicos, progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento**
- La inclusión de la perspectiva de sexo y género es un paso necesario y fundamental hacia la **medicina de precisión** que beneficiará tanto a mujeres como a hombres

# SEXO - GÉNERO

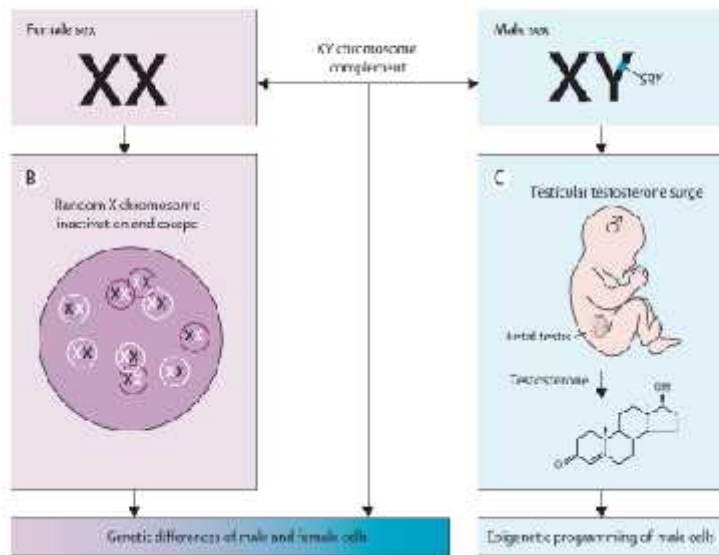
Las **diferencias en sexo y género** deben ser consideradas en la optimización de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades





# SEXO - GÉNERO

**El SEXO es un factor modificador clave de la fisiología humana a través de regulaciones genéticas, epigenéticas y hormonales**



- Las diferencias de sexo fundamentales derivan de la heterogeneidad genética entre el cromosoma X y el Y
- La mayor fuente de diferencias entre hombres y mujeres provienen del gen SRY del cromosoma Y, responsable el desarrollo testicular en los hombres

**La combinación de las diferencias genéticas y hormonales entre hombres y mujeres culmina en dos sistemas biológicos diferentes en los hombres y las mujeres que se traducen en diferencias en la predisposición y manifestación de las enfermedades, y la respuesta al tratamiento**



# SEXO - GÉNERO

**El GÉNERO es una variable igualmente importante como el sexo en la salud humana e influye en el comportamiento de las comunidades, los clínicos y los pacientes**

**El género determina, entre otros:**

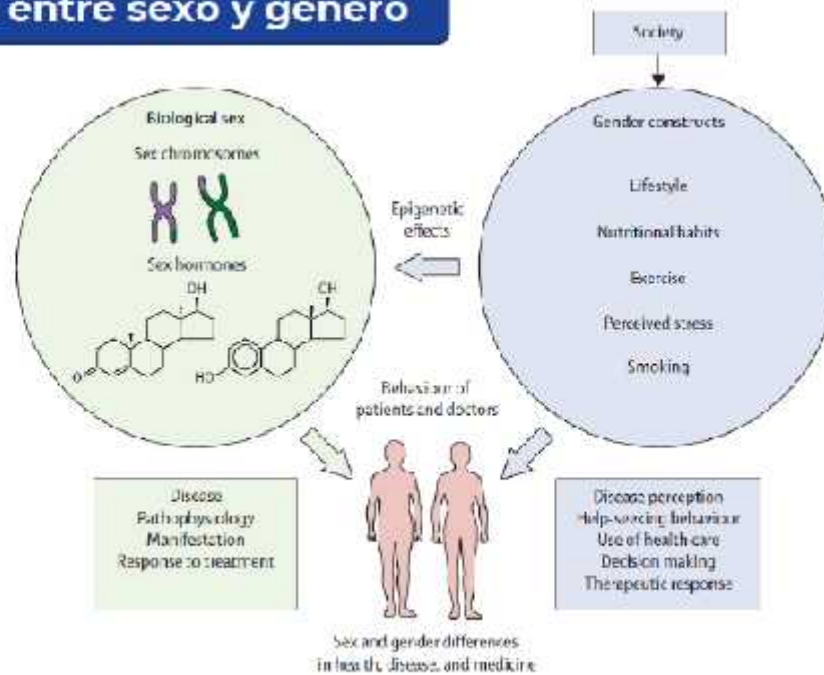
- El acceso a la atención de la salud, los comportamientos de búsqueda de ayuda y el uso individual del sistema de atención de la salud
- La exposición al riesgo, la adopción de medidas preventivas y la remisión o aceptación de estrategias terapéuticas
- Comportamientos y hábitos  $\pm$  saludables, percepción dolor y estrés, etc., que podrían producir modificaciones epigenéticas, que llevarían a cambios de los fenotipos biológicos

***Las mujeres suelen subestimar más el riesgo que los hombres, atendiendo a la consulta más tarde (ie., infarto de miocardio)***



# SEXO - GÉNERO

## Interrelación entre sexo y género

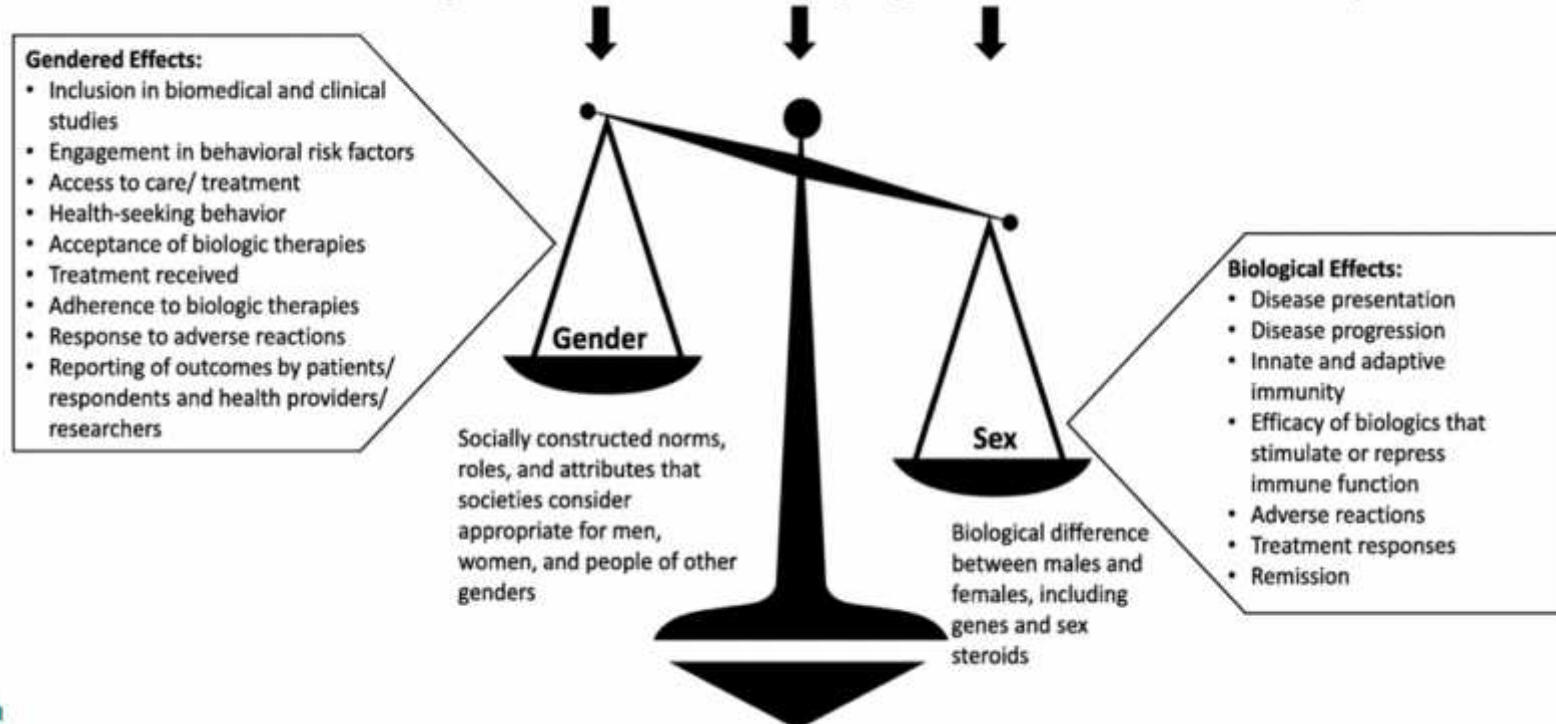


Mauvais Jarvis T, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020 Sep 5;336(10252):668



# SEXO - GÉNERO

Other biological and social stratifiers (e.g., age, race, or socioeconomic status)





## Sex differences in the diagnosis, treatment and prognosis of cancer: the rationale for an individualised approach

Ruth Vera<sup>1</sup> · Oscar Juan-Vidal<sup>2</sup> · María José Salont-Aguilera<sup>3</sup> · Francisco Ayala de la Peña<sup>4</sup> · Aránzazu González del Alba<sup>5</sup>

# ASPECTOS DIFERENCIALES DEL SEXO EN ONCOLOGÍA

- Incidencia y mortalidad por cáncer: factores genéticos, ambientales
- Fisiopatología del cáncer: hormonas, TME
- Diagnóstico y tratamiento
- Farmacología: farmacocinética y farmacodinámica
- Eficacia y toxicidad de los tratamientos
- Investigación clínica



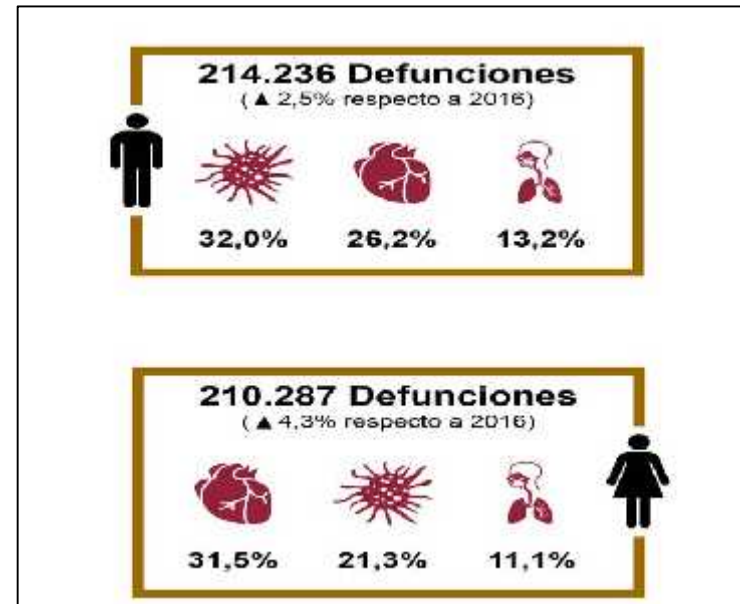
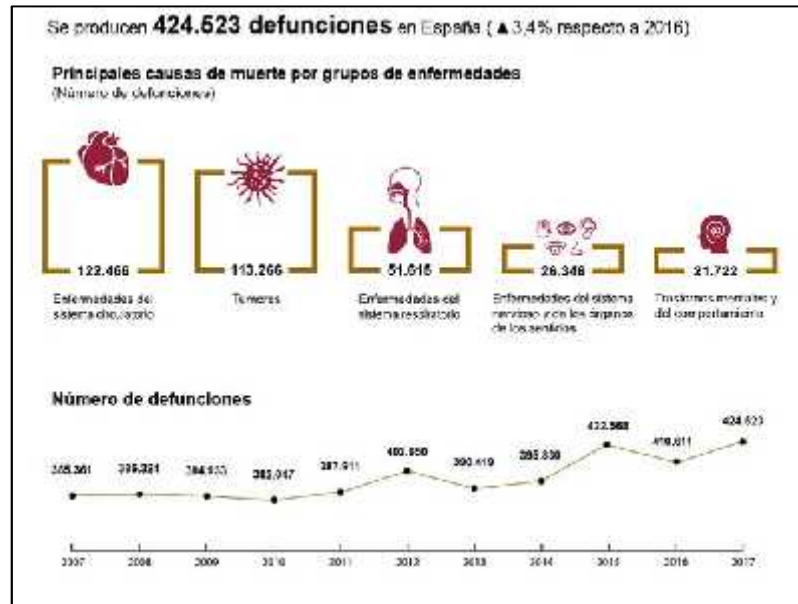
XVIII  
CURSO



PARA RESIDENTES

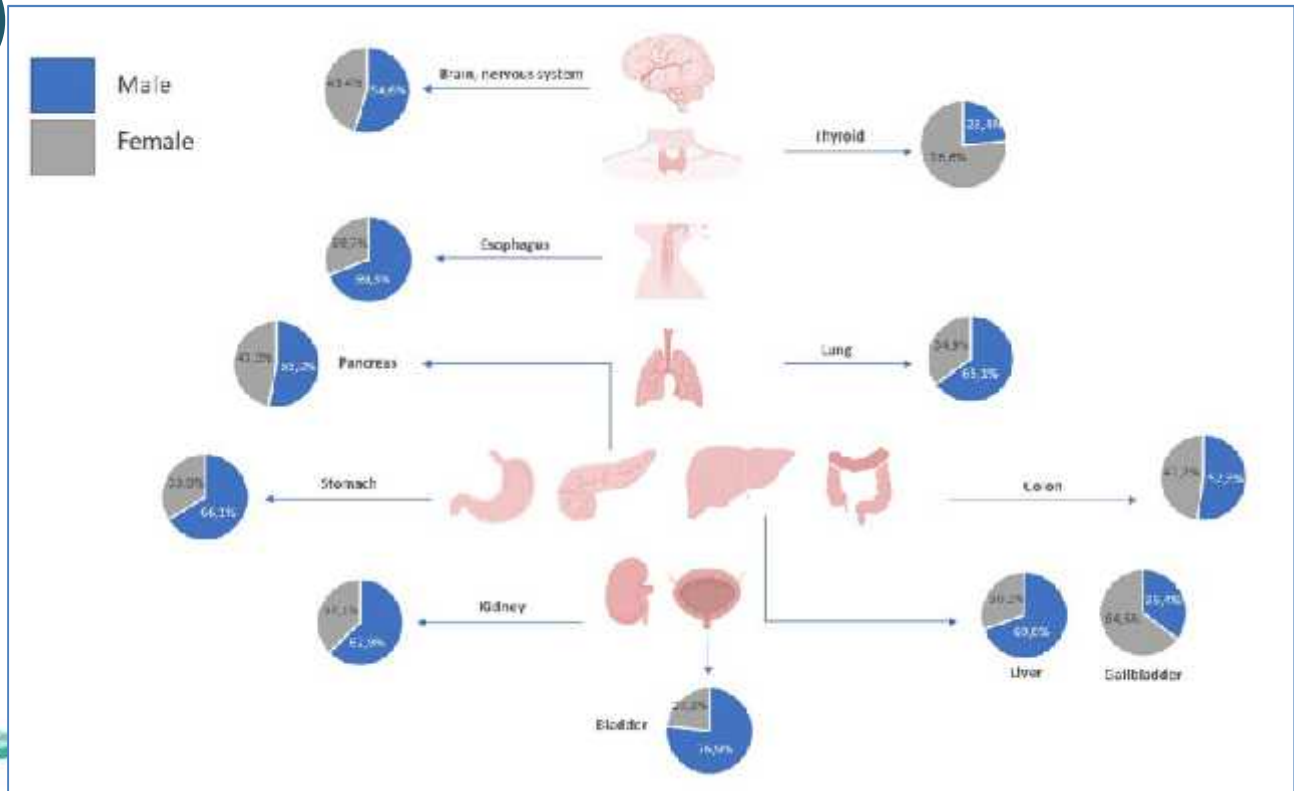
EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE

# PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE 2017





# Prevalencia de cáncer (GLOBOCAN 2020)





## DIFERENCIAS MOLECULARES POR SEXO

---

### Weak sex-related differences

---

Lower grade brain glioma  
Glioblastoma multiforme  
Colon adenocarcinoma  
Rectal carcinoma  
Acute myeloid leukaemia

### Strong sex-related differences

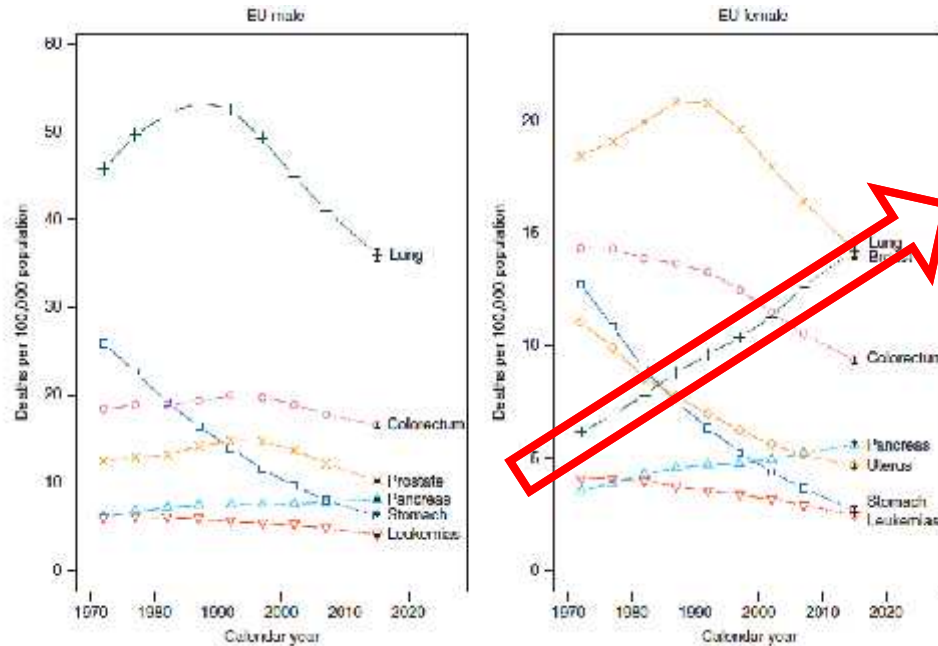
---

Thyroid carcinoma  
Head and neck squamous cell carcinoma  
Lung squamous cell carcinoma  
Lung adenocarcinoma  
Hepatocellular carcinoma  
Bladder urothelial carcinoma  
Papillary renal cell carcinoma  
Clear cell renal cell carcinoma

---



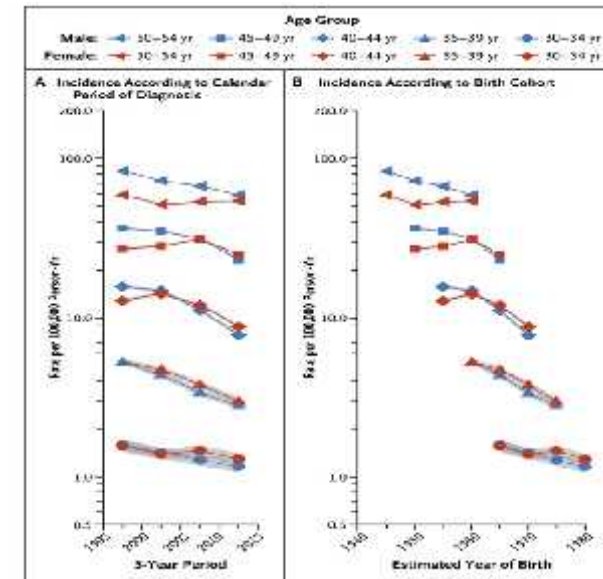
# Mortalidad por Cáncer



Malvezzi M et al. Ann Oncol 2015



## Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States



SEOM  
Sociedad Española  
de Oncología Médica  
Jemal A et al. NEJM 2018

XVIII  
CURSO



PARA RESIDENTES

EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE



# DIFERENCIAS POR SEXO DE LOS TRATAMIENTOS (EFICACIA Y TOXICIDAD)

- QT
- INMUNOTERAPIA
- TERAPIAS DIRIGIDAS



SEOM  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

Departamento  
SEOM-SEOM  
Cuidados Continuos

Fundación  
SEOM



# QUIMIOTERAPIA



# QUIMIOTERAPIA

## NSCLC:

- **RR better** in Women: 42% vs 40%,  $P = 0.01$ .
- **Independent prognostic factor of longer PFS** (HR 0.83, 95% CI 0.74–0.92,  $P = 0.0005$ ) in adenocarcinoma
- **Higher rate of non-hematologic toxicity:** vomiting, mucositis

**Table 4.** Severe toxic effects (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grade 3 or 4)

Toxicity variable	Women (%), <i>n</i> = 793	Men (%), <i>n</i> = 1556	<i>P</i> value
<b>Hematological toxic effects</b>			
Anemia	7	7	1.00
Leukopenia	22	21	0.88
Neutropenia	31	30	0.73
Thrombocytopenia	13	13	0.79
<b>Non-hematological toxic effects</b>			
Nausea and vomiting	11	6	<0.0001
Infection	6	7	0.45
Anorexia	5	6	0.67
Mucositis	2	1	0.10
Lethargy	1	1	0.69
Neuropathy	0	2	0.02
Tinnitus or deafness	<1	<1	0.56



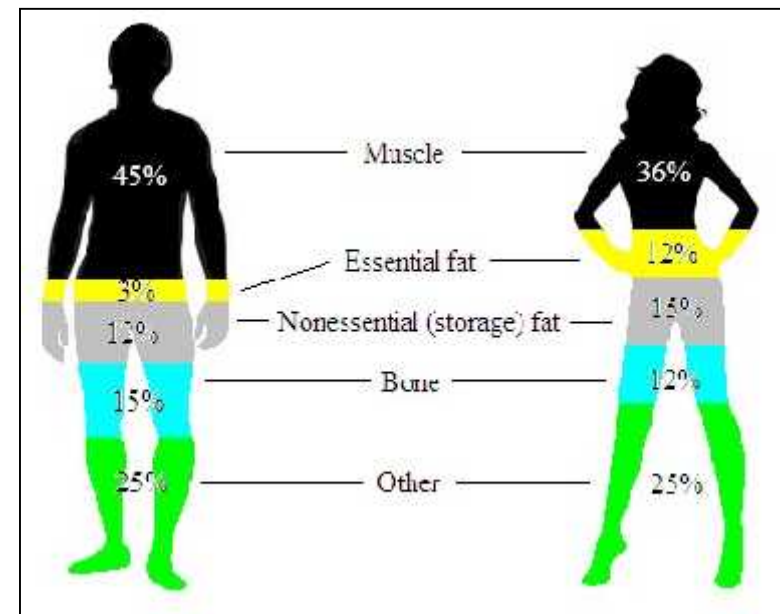


# QUIMIOTERAPIA

## Fluoropyrimidines

- BILCAP study (biliary cancer) → only males benefit from adjuvant capecitabine.
- SOLSTICE study: males better outcomes with trifluridine/tipiracil or capecitabine + bevacizumab in metastatic colorectal cancer

Lower elimination in female, PKs influenced by body composition → sex-specific dosages should be based on fat-free mass rather than on traditional anthropometric measurements





# QUIMIOTERAPIA

## TOXICIDAD SEGÚN SEXOS

### **Tumores digestivos:**

- Mujeres reportan más emesis, diarrea, alopecia, neutropenia y n. febril
- Varones reportan más neuropatía

### **Cardiotoxicidad con Antraciclinas:**

- Infancia, mayor toxicidad en varones
- Adultos: menor en mujeres premenop que en varones o postmenop



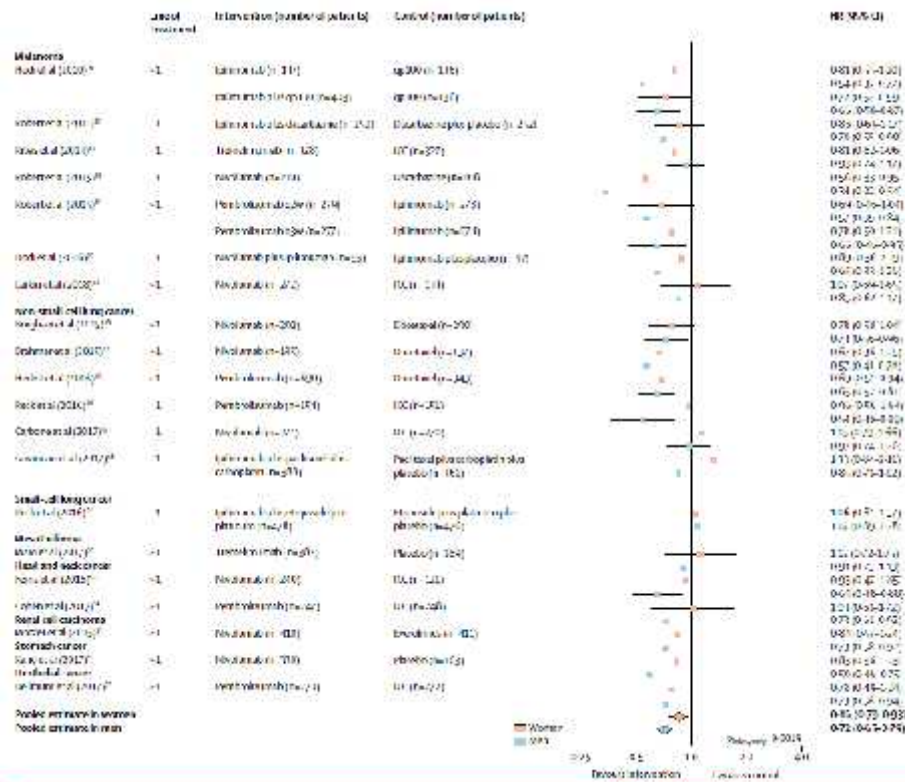


# INMUNOTERAPIA





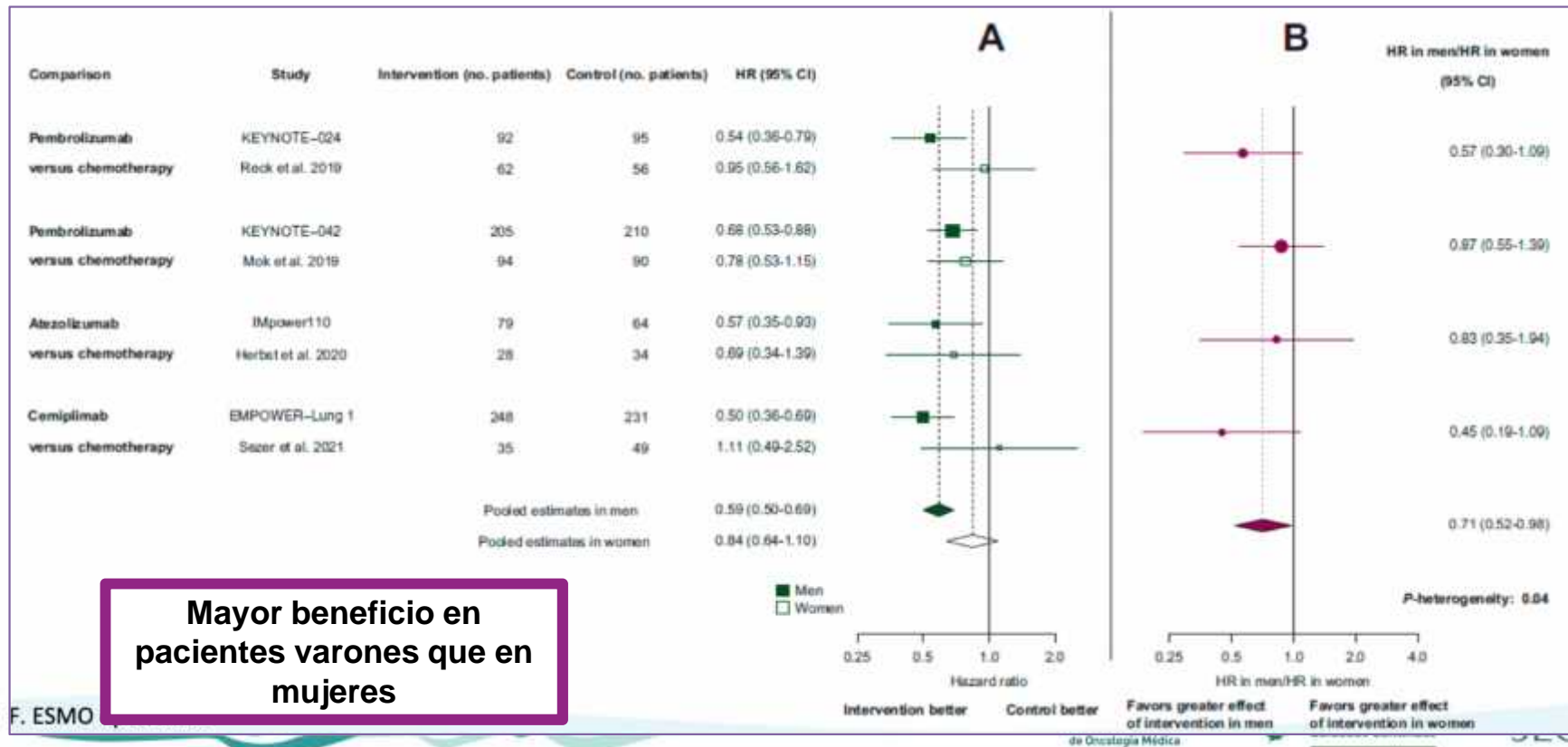
## Supervivencia global inmuno vs control en diferentes tumores



- Patients' sex is an important variable predicting the relative benefit of ICIs vs with standard therapies.
- The magnitude of ICI benefit is largely sex-dependent.

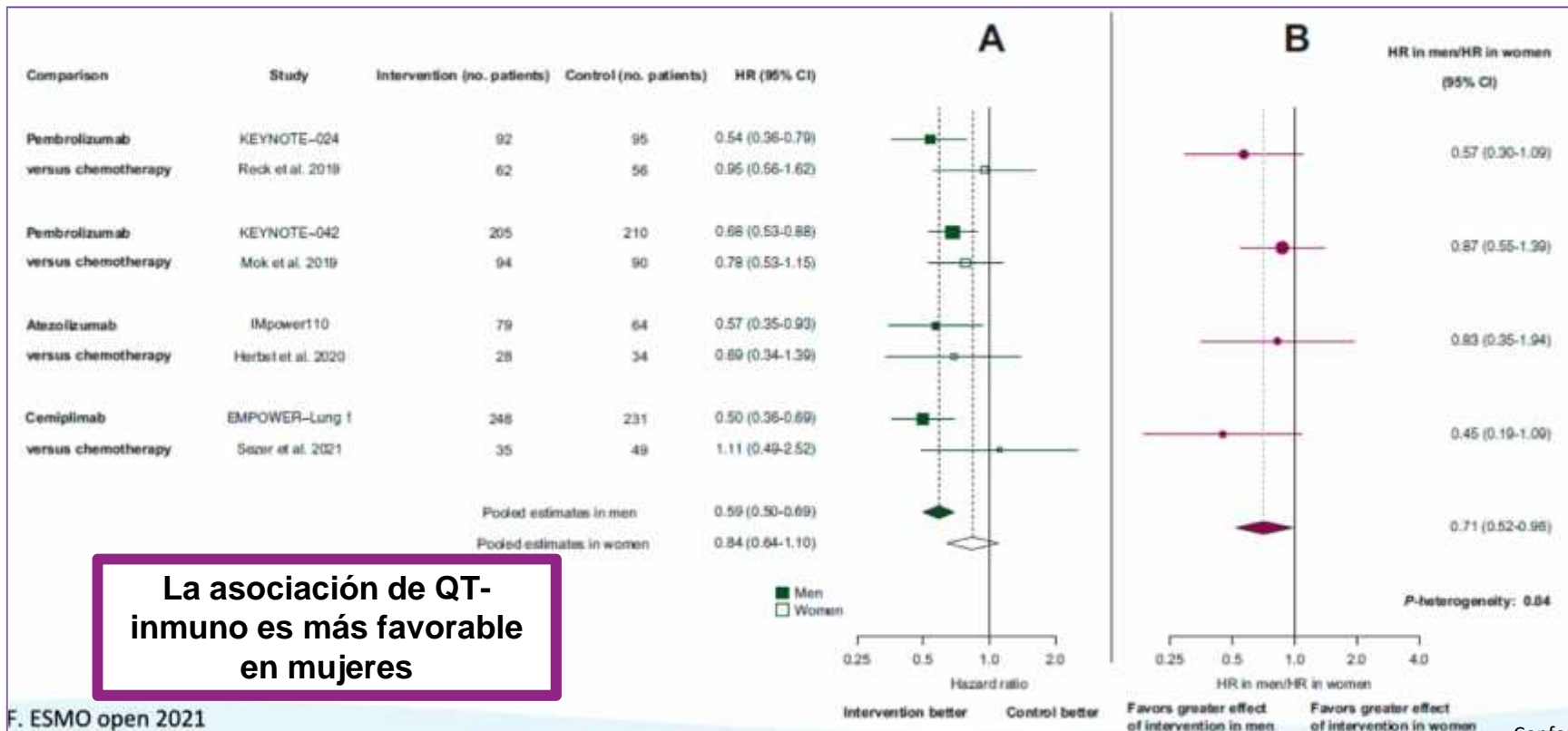


## IO vs QT 1ª línea PD-L1 alto



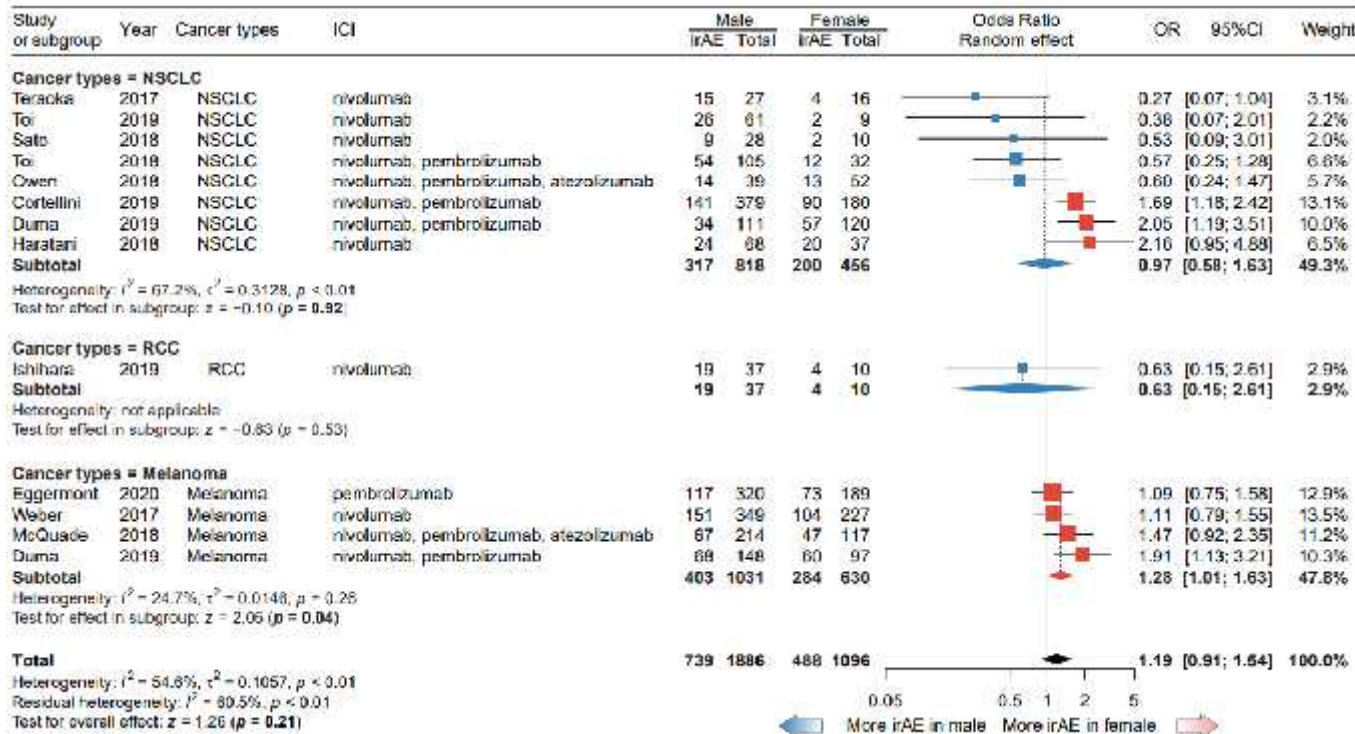


## QT + inmuno vs QT 1ª línea



## Sexo - irAEs

- Meta-analysis of 13 trials
- No statistically significant irAE difference between sexes
- Minimal sex-associated differences in irAEs with anti-PD-(L)1





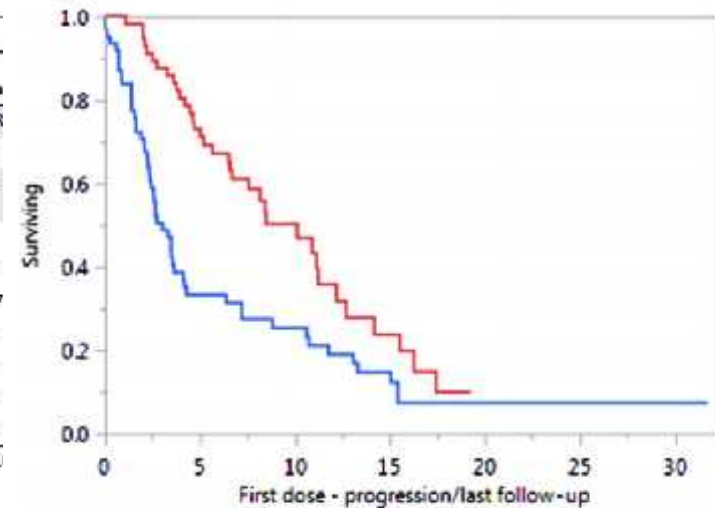
## Sexo – irAEs en Melanoma y NSCLC

**Table 2.** Immune-related adverse events by sex and tumor type

Characteristics	Melanoma (n = 245)				NSCLC (n = 231)		
	Pre-M W, n (%)	Post-M W, n (%)	Men, n (%)	p value	Women, n (%)	Men, n (%)	p value
irAEs	70 (67)	40 (60)	58 (46)	.04	57 (48)	34 (31)	.008
Grade ≥3 irAEs	10 (33)	17 (25)	31 (21)	.32	20 (17)	12 (11)	.27
Anti-PD-1 therapy DC due to irAEs	7 (23)	10 (15)	18 (12)	.28	20 (17)	8 (7)	.04
<b>irAEs classification</b>							
Endocrinopathies	10 (33)	8 (12)	15 (10)	.003	17 (14)	6 (5)	.03
Dermatologic toxicities	7 (23)	5 (8)	25 (15)	.08	4 (3)	15 (14)	.007
Arthralgia	5 (17)	10 (15)	4 (3)	.001	5 (4)	1 (<1)	.22
Diarrhea/colitis	4 (13)	4 (6)	22 (15)	.18	4 (3)	4 (4)	.95
Pneumonitis	2 (7)	1 (2)	4 (3)	.36	13 (11)	4 (4)	.04
Transaminitis/Hepatitis	1 (3)	7 (10)	10 (7)	.45	7 (6)	3 (3)	.34

Abbreviations: anti-PD-1, programmed cell death protein 1 antibody; DC, discontinuation; irAEs, immune-related adverse events; NSCLC, non-small cell lung cancer; Post-M W, postmenopausal women; Pre-M W, premenopausal women.

- Women more likely to develop **irAEs of all grades**
- No differences in grade ≥3 across sexes in both cohorts
- Women **more likely to receive steroids** for irAEs



— Women with irAEs  
— Women without irAEs



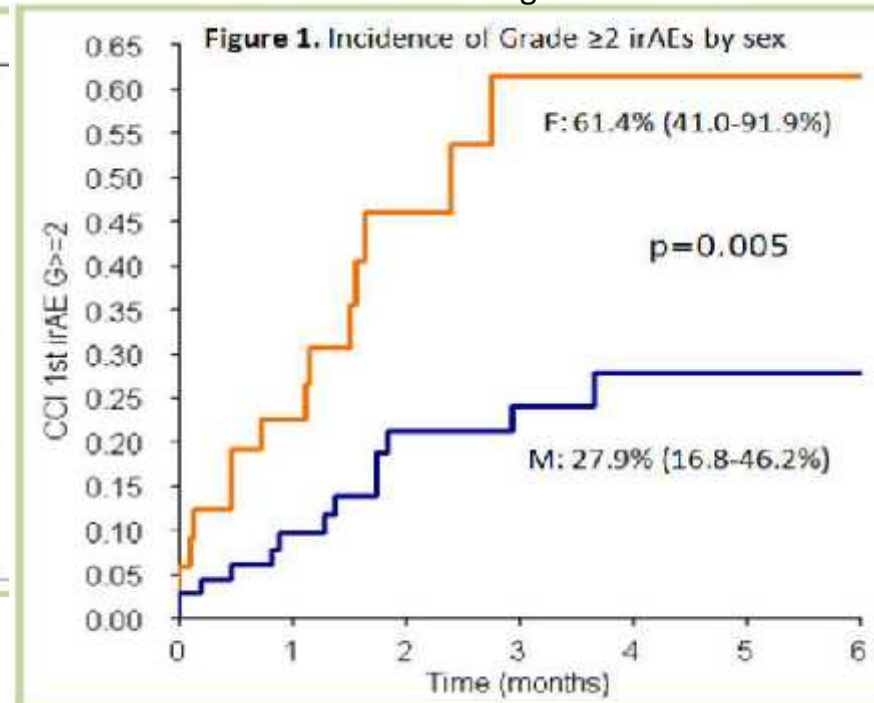


## 1795P - Gender difference in side effects of immunotherapy: a possible clue to optimize cancer treatment

R. Miceli <sup>1\*</sup>, H. Eriksson <sup>2</sup>, A. Eustace <sup>3</sup>, G. Lo Russo <sup>1</sup>, J. Ballot <sup>4</sup>, C. Bergamini <sup>1</sup>, M. Bjaanæs <sup>5</sup>, F. Corti <sup>1</sup>, L. De Cecco <sup>1</sup>, L. Frisardi <sup>1</sup>, P. Giannatempo <sup>1</sup>, E. Verzoni <sup>1</sup>, A. Helland <sup>5,6</sup>, J. Crown <sup>4</sup>

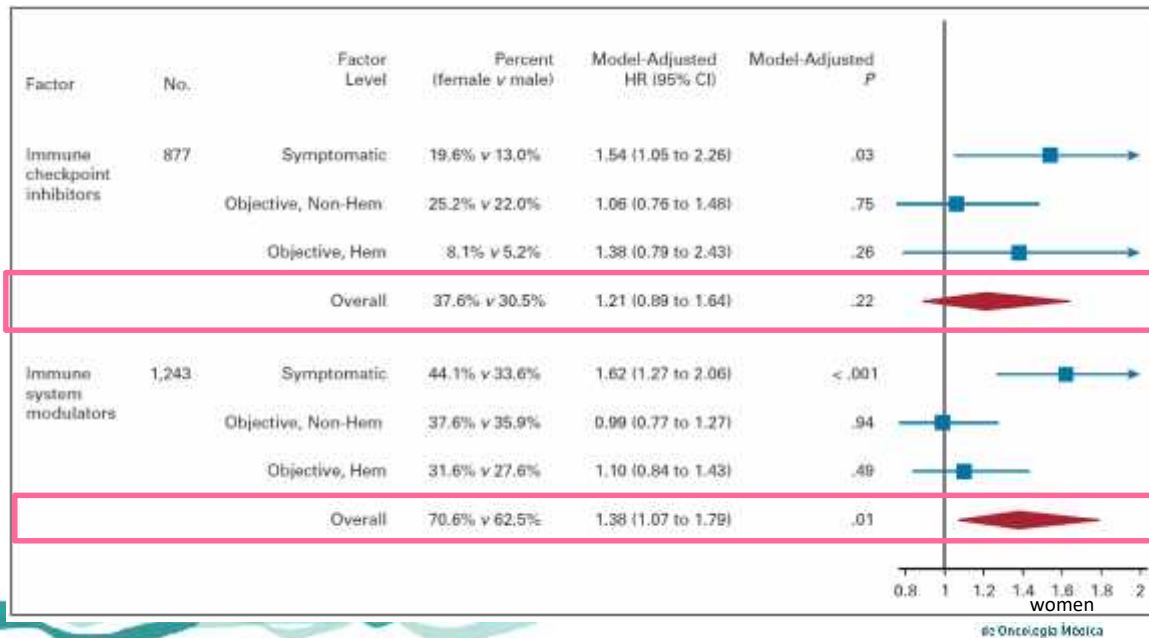
	F (N=34)	M (N=72)	p
Patients' age (mean (SD))	68.56 (9.87)	64.81 (13.79)	0.150
Median (IQR)	69.5 (64-76)	67.5 (58-74)	
Cancer type (%)			0.896
Headneck	5 (14.7)	13 (18.1)	
Lung	17 (50.0)	32 (44.4)	
Melanoma	8 (23.5)	19 (26.4)	
Colorectal MSI high	3 (8.8)	4 (5.6)	
Renal	1 (2.9)	4 (5.6)	
PS ECOG (%)			0.571
0	14 (41.2)	37 (51.4)	
1	17 (50.0)	31 (43.1)	
2	3 (8.8)	4 (5.6)	
ICI prescribed (%)			0.602
PD-1	25 (73.5)	60 (83.3)	
PD-1,CTLA-4	3 (8.8)	5 (6.9)	
PD-L1	5 (14.7)	5 (6.9)	
Other	1 (2.9)	2 (2.8)	
Setting (%)			0.740
Adjuvant	5 (14.7)	10 (13.9)	
Maintenance	2 (5.9)	1 (1.4)	
Advanced 1 <sup>st</sup> line	17 (50.0)	35 (48.6)	
Advanced 2 <sup>nd</sup> line	6 (17.6)	16 (22.2)	
Advanced > 2 <sup>nd</sup> line	4 (11.8)	10 (13.9)	
Chemotherapy T (%)	6 (17.6)	16 (22.2)	0.775

6-month cumulative incidence of grade  $\geq 2$  irAES





### Association of patient sex with the risk of severe AEs in subgroups of immunotherapy treatment





# TERAPIAS DIRIGIDAS





## TERAPIAS DIRIGIDAS

### EFICACIA SEGUN SEXO

#### EGFR-TKI

Beneficio PFS mayor en mujeres (20%)

#### ALK-TKI

Sin diferencias por sexos

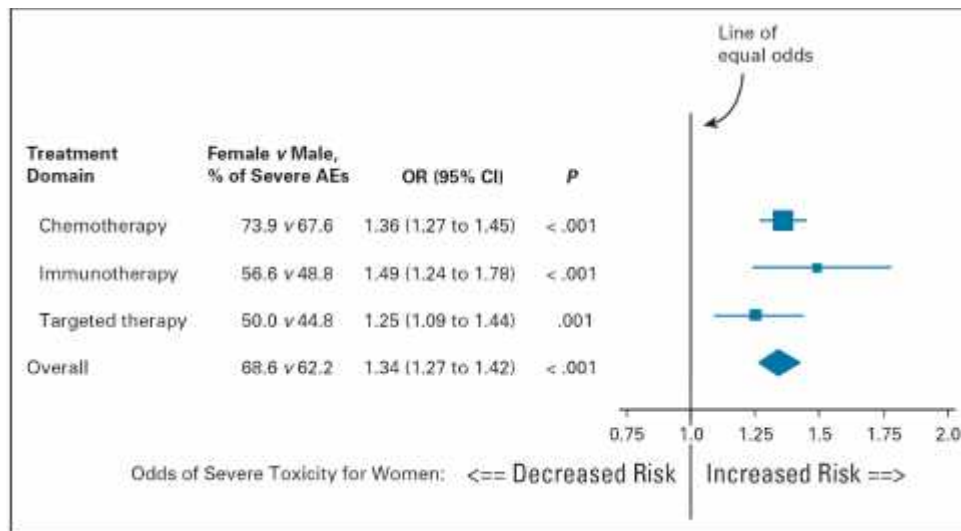


### PERFIL DE TOXICIDAD SEGUN SEXO

EGFR – ALK TKI: mayor incidencia de EA en mujeres

BRAF – VEGF TKI: mayor incidencia de EA en hombres

## Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials



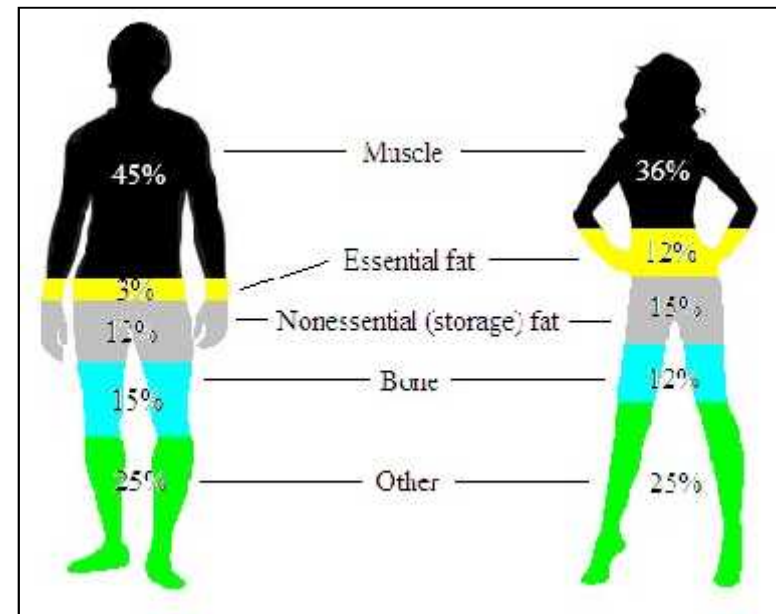
### Females higher risk of G $\geq 3$ toxicity with CT, targeted therapy and IO

- Greater systemic drug exposure in females as a result of differences in body composition, BSA and PK
- Women more likely to report AEs
- Differences in symptom perception
- Greater adherence, more exposure



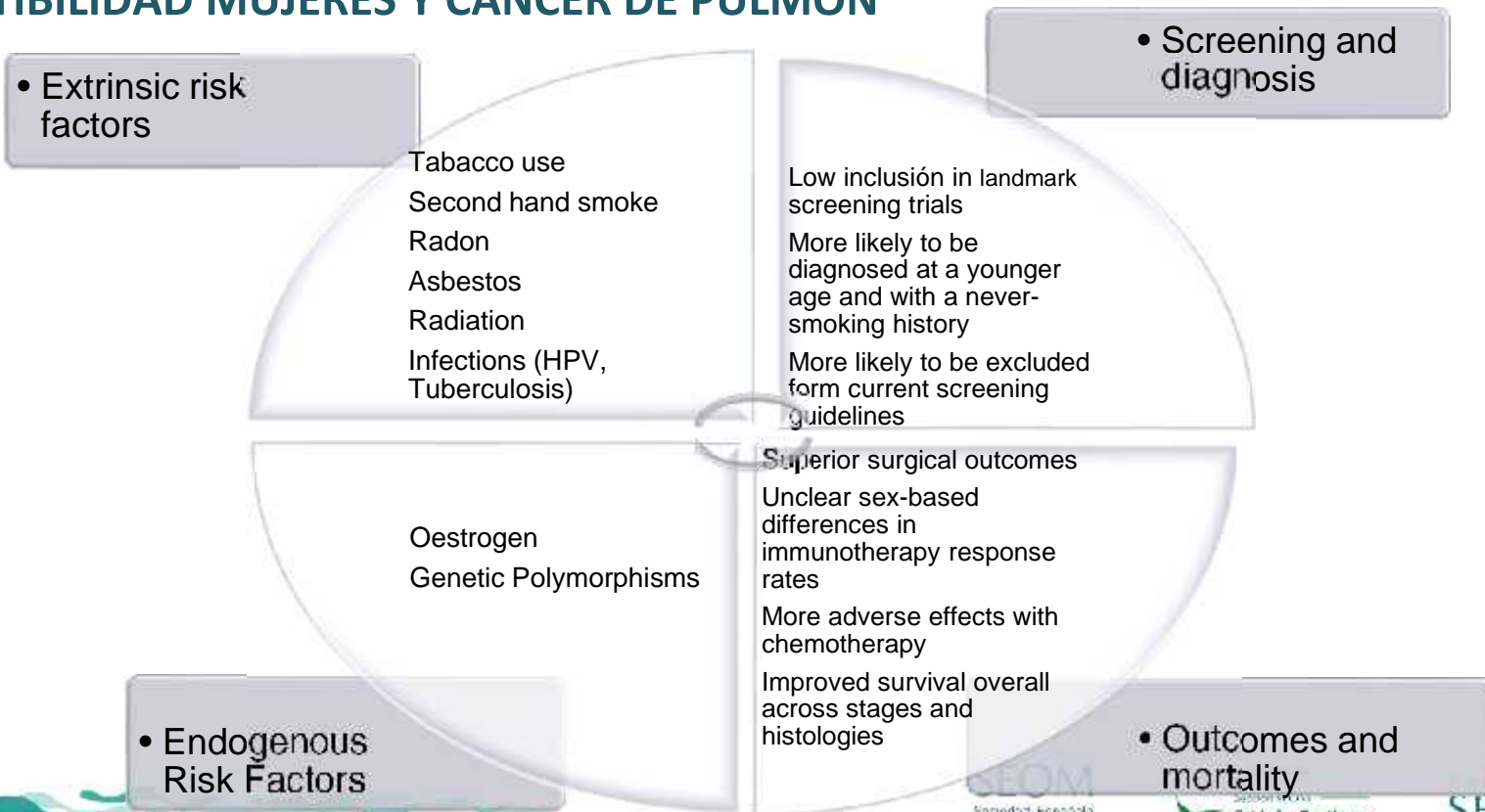
# DIFERENCIAS FISIOLÓGICAS Y ANATÓMICAS

	Males		Females
Body composition	↓	Fat mass	↑
	↑	Lean (fat free) mass	↓
	↓	Free water	↑
Upper GI tract	↑	Gastric motility	↓
	↓	Gastric acidity	↓
Liver	↑ CYP2E1 and 1A	Differential CYP450 expression	↑ CYP3A4
	*	Competition for CYP450 enzymes by hormones	✓
Kidney	↑	Renal clearance	↓
	↑	Drug transporter expression	↓
Colon	↑	Colonic motility	↓
Pharmacokinetics	↓	C <sub>max</sub>	↑
	↑	Clearance	↓
	↓	AUC	↑



→ Affect drug pharmacokinetics  
→ Higher systemic exposure in females

## SUSCEPTIBILIDAD MUJERES Y CÁNCER DE PULMÓN





## POTENCIALES AREAS DE MEJORA

- ENSAYOS CLÍNICOS
- PROs
- Desarrollo de nuevos fármacos





## **ESMO** *Open* Cancer Horizons **Gender and sex disparity in cancer trials**

- 5157 pts in trials that led to the FDA approval of 17 new drugs in 2018, **38% were women**
- NCI clinical trials → women less likely to be enrolled in studies of colorectal, lung cancer and surgical oncology
- **Potential barriers:**
  - **Burden and inconvenience**, distrust of researchers and research institutions
  - **Lack of understanding** about the importance or role of clinical research and fear of risk and randomisation
  - **Negative attitudes** towards women as study participants from sponsors and medical professionals
    - **Misperceptions that women are more difficult to recruit, vulnerable to unwilling participation or that women bring complexity to scientific design**
  - Women may be reluctant to participate in trials if they feel that clinical **trial could be too inconvenient** (increase office visits, travel requirements or specific regimens and disruptions on daily lives and family responsibilities)




Open access

Review

**ESMO** *Open*  
Cancer Horizons

## Sex-specific and gender-specific aspects in patient-reported outcomes

 Check for updates

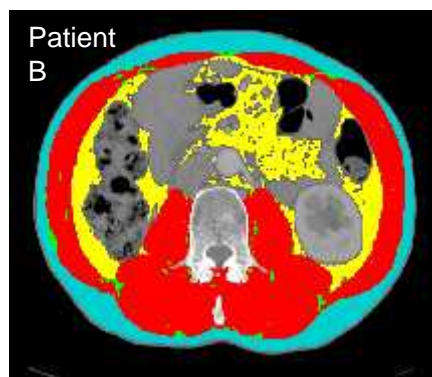
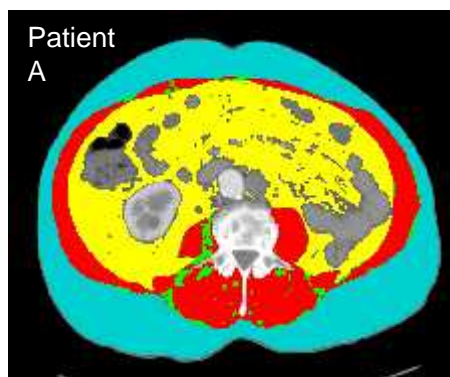
Caroline Hertler ,<sup>1</sup> Annina Seiler,<sup>1,2</sup> Dorothee Gramatzki,<sup>3</sup> Markus Schettle,<sup>1</sup> David Blum<sup>1</sup>

### CONCLUSION

In the process of development and validation of PROMs, it is crucial to have a well-balanced population of the gender spectrum, assessing differences between male and female reports and including gender identities beyond the binary concept. When PROMs are used in clinical practice, comparative analyses between the groups should be included early in order to detect potential gender-specific outcome differences.

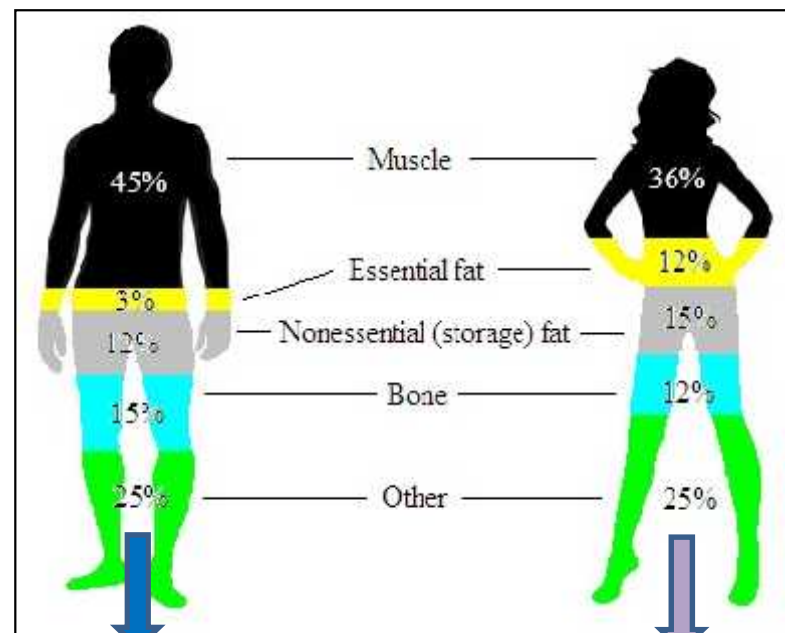


# DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS



Body composition in pts treated for mRCC						
	BMI	BSA	SMA	VAT	SAT	Mean density
A	25,5	1,8	131,0	208,4	224,9	36,0
B	25,9	1,9	189,9	75,9	80,6	47,1

BSA : body surface area (m<sup>2</sup>); SMA: skeletal muscle area (cm<sup>2</sup>); VAT: visceral adipose tissue area (cm<sup>2</sup>); SAT: subcutaneous adipose tissue area (cm<sup>2</sup>);



Larger Vd of Water-soluble drugs

Larger Vd of lipophilic drugs

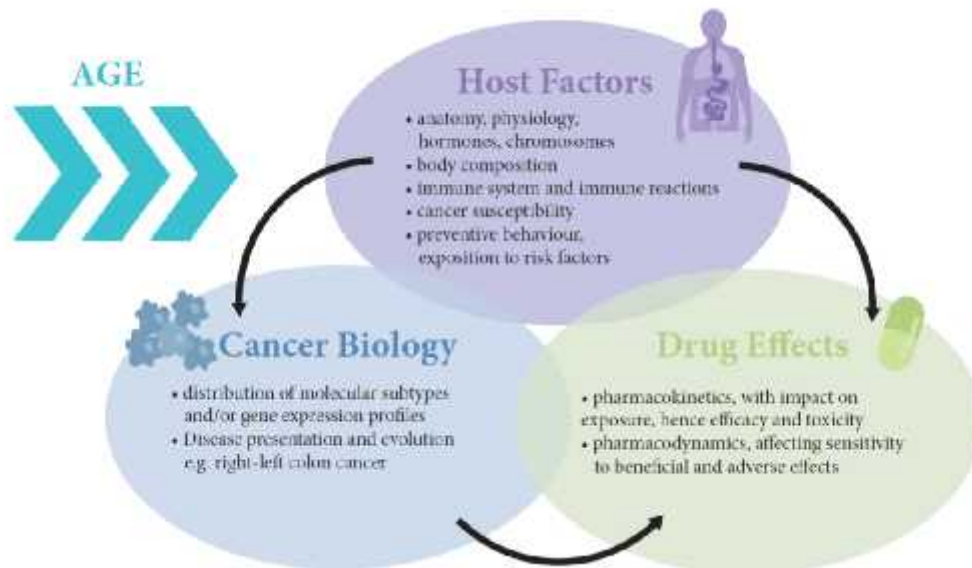
**Apparent volumen of distribution for mobocertinib was 3509 → lypohilic → Higher toxicity in female?**

## DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

- Estratificar por sexo
- Escalada de dosis para cada sexo

EW

Annals of Oncol



La representación de hombres/mujeres debe adecuarse a la distribución e incidencia de cada tumor

El sexo debe ser un factor de estratificación en los ensayos clínicos

Análisis de subgrupos para eficacia, exposición a tratamiento, seguridad y riesgo/beneficio

Se debe analizar si es factor pronóstico o predictivo (causas competitivas específicas)

Metanálisis posteriores



SEOM  
Cuidados Continuos



XVIII CURSO **SEOM** PARA RESIDENTES  
EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE



**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

Deposito:  
SEOM/SEOM  
Cuidados Continuos

Fundación  
**SEOM**



## Mujeres en Oncología SEOM

- Establecer un punto de encuentro y compartir iniciativas que contribuyan a mejorar el desarrollo profesional, independientemente del género
- Analizar el impacto del sexo en el diagnóstico, tratamiento y supervivencia de los pacientes con cáncer, en la línea de lo desarrollado por ESMO y ASCO.





## DIFERENCIAS DE GENERO EN ONCLOGIA EN ESPAÑA

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
<b>SOCIOS TOTALES</b>	<b>1323</b>	<b>2044</b>	<b>3367</b>
<b>RESIDENTES</b>	<b>236</b>	<b>414</b>	<b>650</b>
<b>PRESIDENTES SEOM</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>23</b>
<b>JEFES DE SERVICIO</b>	<b>103</b>	<b>44</b>	<b>147</b>



XVIII



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL RESEARCH

Challenges in oncology career: are we closing the gender gap? Results of the new ESMO Women for Oncology Committee survey

H. Unadoun\*, A. A. Adjei\*, J. Bajpai\*, S. Banerjee\*, A. S. Berghoff\*, C. Cerqueira Mathias\*, S. P. Choo\*, R. Dent\*, E. Felip\*, A. J. S. Furness\*\*, M. C. Garassino\*\*, E. Garralda\*\*, A. Kousoulou-Kirova\*\*, A. Letsch\*\*, A. M. Menzies\*\*, D. Mukherji\*\*, S. Petros\*\*, C. Sessa\*\*, L. Teang\*\*, J. C.-H. Yang\*\* & P. Garrido\*\*

original reports Evaluating Unconscious Bias: Speaker Introductions at an International Oncology Conference

Narasi Datta, MD; Ushika Durani, MD, MPH; Cynthia B. Woods, MD; Lionel A. Kankou Fomoua, MD; Jovelle M. Cook, MD; Christopher Wee, MD; Harry E. Fuentes, MD, MSc; Miguel Gonzalez-Velas, MD; Martina C. Murphy, MD; Shikha Jain, MD; Arlene L. Marshall, MD; Stephanie L. Graft, MD; and Midem A. Knoll, MD

SPECIAL ARTICLE

Women Physicians and Promotion in Academic Medicine

Kimber P. Richter, Ph.D., M.P.H., Lauren Clark, M.S., Jo A. Wick, Ph.D., Erica Cruvinel, Ph.D., Dianne Durham, Ph.D., Pamela Shaw, M.D., Grace H. Shih, M.D., Christie A. Befort, Ph.D., and Robert D. Simari, M.D.

JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH
Volume 00, Number 00, 2020
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jwh.2020.0710

Academic Productivity Differences by Gender and Child Age in Science, Technology, Engineering, Mathematics, and Medicine Faculty During the COVID-19 Pandemic

Rebecca A. Krukowski, PhD, Rashmi Jaggi, MD, DPhil, and Michelle I. Cardel, PhD, MS, RD







## COMENTARIOS FINALES

- En la era de la medicina de precisión deben tenerse en cuenta las características del huésped, como el sexo y el género, además de las características del tumor.
- Incorporar la consideración de la farmacocinética y la farmacodinámica beneficiará tanto a pacientes masculinos como femeninos con cáncer
  - Existen múltiples diferencias relacionadas con el sexo en la epidemiología, el comportamiento y el impacto del tratamiento del cáncer, y que justifican considerar el sexo como una variable biológica durante la investigación del cáncer
  - Las mujeres están poco representadas en los ensayos clínicos → una mayor inclusión de podría evitar extender erróneamente a mujeres resultados obtenidos principalmente en hombres



XVIII  
CURSO



**PARA RESIDENTES**

EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE



**Muchas gracias por vuestra atención**



SEOM  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

Departamento  
SEOM-SEOM  
Cuidados Continuos

Fundación  
SEOM