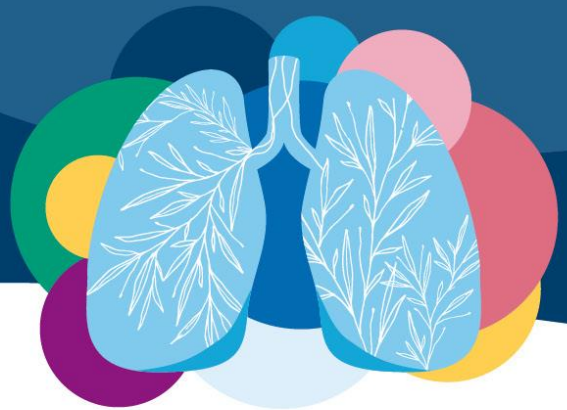
VI SIMPOSIUM
ICAPEM
16 de noviembre 2021



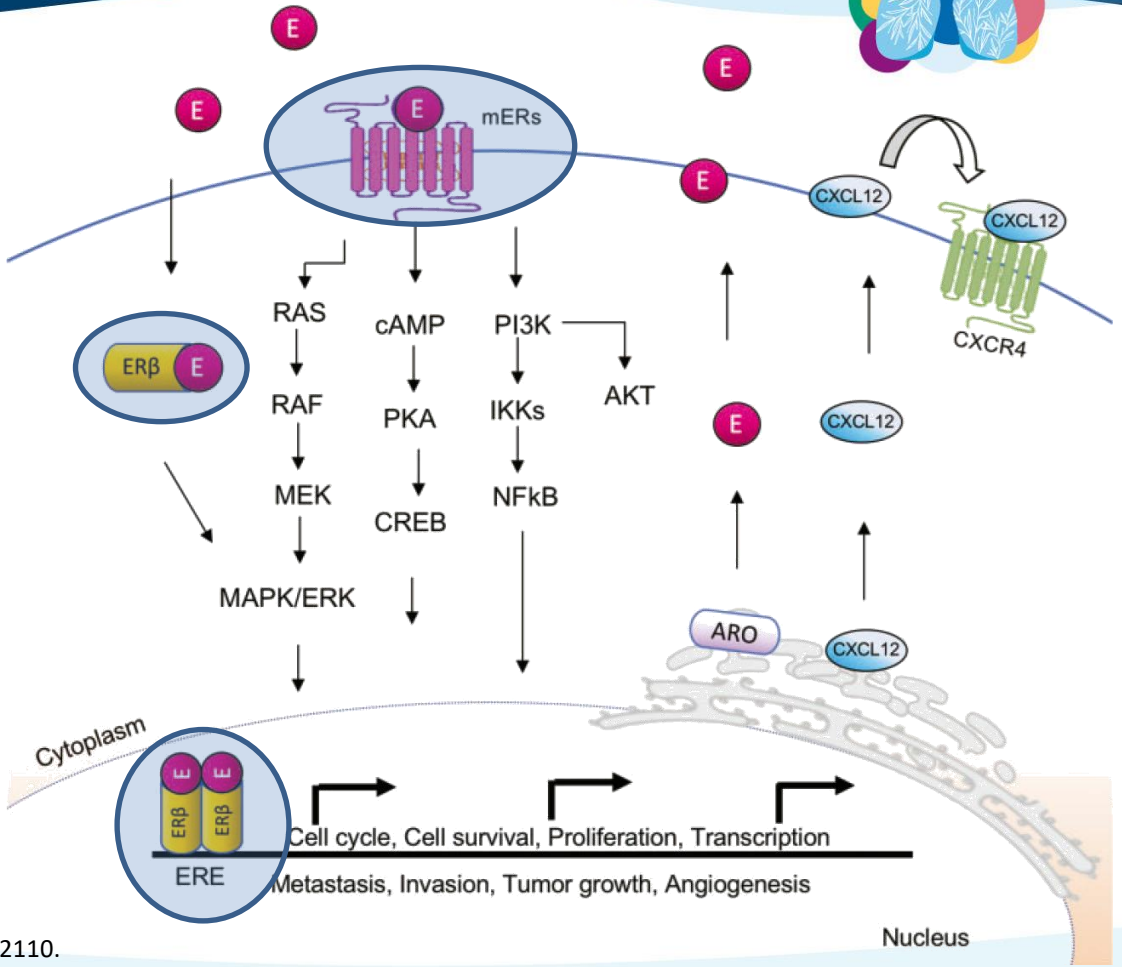
IMPACTO DEL GÉNERO EN QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Manuel Cobo Dols

Oncología Médica. Hospital Regional Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

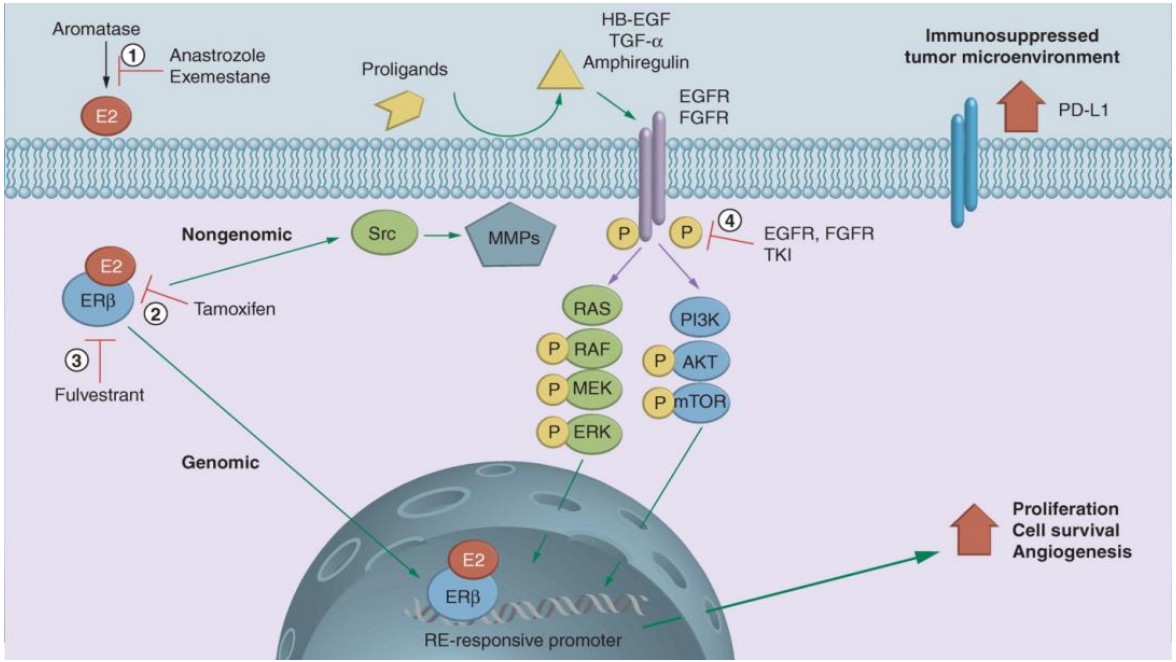
Papel del receptor B de estrógenos en las células del cáncer de pulmón

- El receptor B de estrógenos (ER B) se expresa en el citoplasma, el núcleo, las mitocondrias y la membrana plasmática de las células de cáncer de pulmón. El ER B activa el mecanismo de la MAPK, el AMPc y AKT a través de la vía no canónica.
- Los complejos E2/ER se trasladan al núcleo, donde se unen a los elementos de respuesta a los estrógenos para inducir su expresión.
- Algunos de los genes regulados por el ER e implicados en el cáncer de pulmón pueden promover la apoptosis, las metástasis, la biogénesis mitocondrial, la progresión del ciclo celular (CXCL2) y la angiogénesis.



Fuentes N, et al. Exp Biol Med (Maywood). 2021 Oct;246(19):2098-2110.

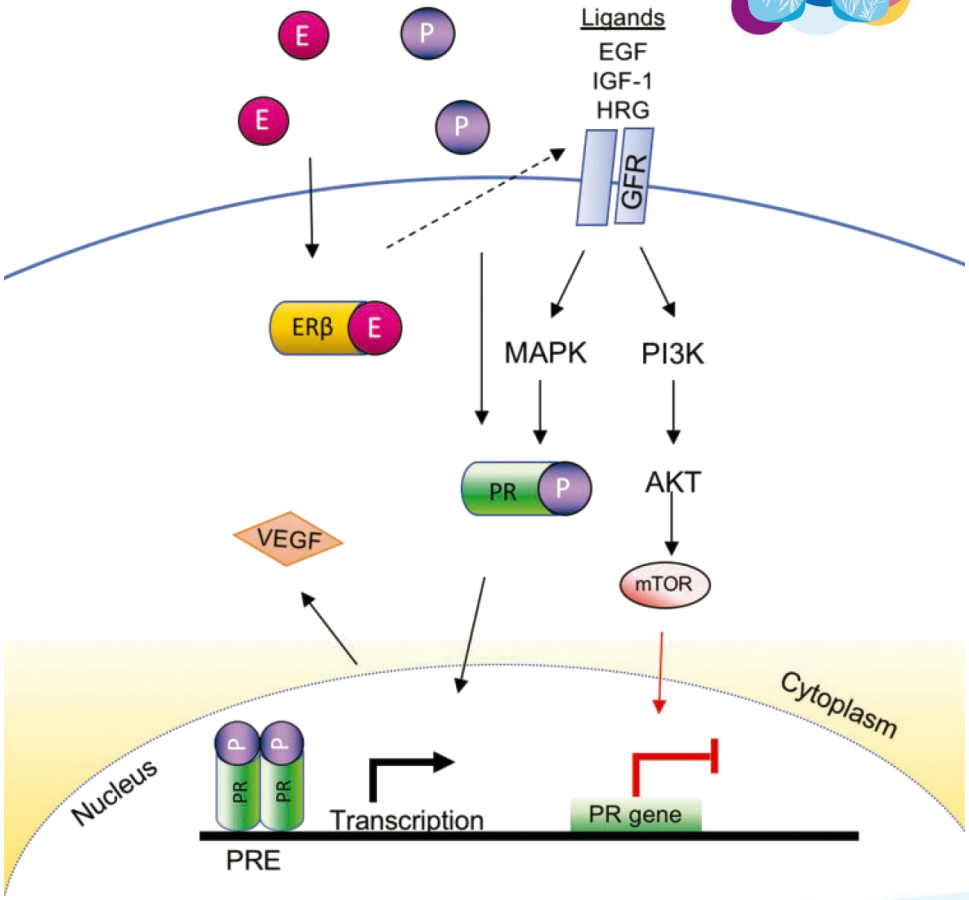
El estrógeno media en la génesis del tumor pulmonar a través de mecanismos genómicos y no genómicos



Velez MA, et al. Immunotherapy. 2019 Sep;11(13):1161-1176.

Papel del receptor de progesterona en las células del cáncer de pulmón

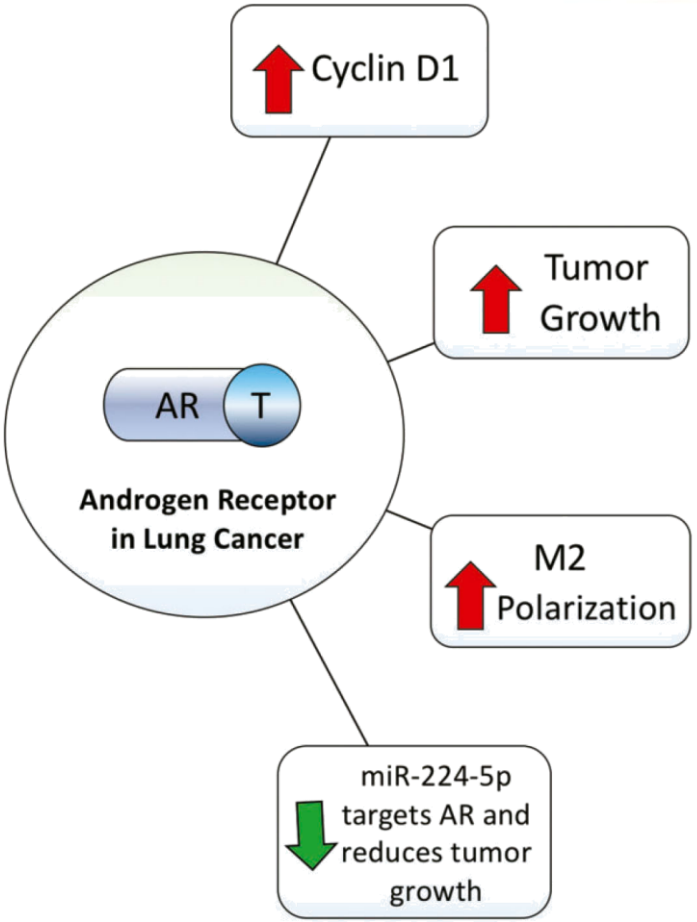
- Las MAPK estimulan el receptor de progesterona (PR) y las mTOR suprimen la expresión del gen PR.
- Tanto el ER como el PR están implicados en el aumento de la expresión del VEGF



Fuentes N, et al. Exp Biol Med (Maywood). 2021 Oct;246(19):2098-2110.

Papel del receptor de andrógenos en las células del cáncer de pulmón

- La señalización del receptor de andrógenos (AR) induce la expresión de ciclina D1, el crecimiento tumoral y la polarización M2 de los macrófagos.
- Hay pruebas de que miR-224-5p se dirige negativamente al AR causando una disminución de la incidencia y el crecimiento del tumor.



Fuentes N, et al. Exp Biol Med (Maywood). 2021 Oct;246(19):2098-2110.

La quimioterapia adyuvante produce más beneficio en mujeres

Author	# Women	Survival
Minami[R] (#1242 consec.1984-1998)	337	5yr 69% p<.005
Ferguson[R] (#451) 1980-1998	186	st I OS 109vs50 mo p .008
Alexiou[P] (#833) UK 1990-2000	252	5yr 48%vs36.5% p<0.01 OS p 0.0006
Cerfolio[P] (#1085)	414	5yr 60%vs50% p<.001
Batevik[R] (#351) Norway 1988-2002	113	Risk hazard <.001

Variable	HR	95% CI	P Value
Age (5-yr interval)	1.06	1.00-1.12	.051
Stage II	2.00	1.6-2.5	.0001
III	3.15	2.6-3.9	.0001
Histology-Squamous	0.86	0.7-1.0	.094
Gender – Male(86%)	1.32	1.0-1.7	.034
Complete Dissection	0.89	0.8-1.1	.164
Chemotherapy	0.96	0.8-1.1	.566

El aumento en la supervivencia con la quimioterapia adyuvante se observó globalmente con el uso de regímenes de quimioterapia de tercera generación

Estudio ALPI

Enfermedad avanzada. Estudio ECOG 1594

Mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en mujeres

Study	# Pts	St. IV, %	ORR, %	MST (mos.)	G4 ANC, %	G4 Plts,%	G≥ 3 Neuro,%
DDP-TAX	292	91	21.3	8.1	57	2	5
DDP-GEM	288		21	8.1	39	29	9
DDP-TXT	293		17.3	7.4	49	1	5
Cb-TAX	290		15.3	8.3	43	2	10

N=1157	Women (433)	Men (726)	P value
Response rate (%)	19	19	0.99
Median PFS (mo)	3.8	3.5	0.022
Median survival time (mo)	9.2 mo	7.3	0.004

Schiller, NEJM 2002

Enfermedad avanzada. Estudio ECOG 1594

Mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en mujeres…

TABLE 2. Patient Outcomes for ECOG 1594

	Women	Men	*P* value
N = 1157 (eligible)	431 (37%)	726 (63%)	
Censored	9 (2.1%)	9 (1.2%)	0.26
Response rate (%)	19	19	0.99
Median progression-free survival (mo)	3.8 (3.6–4.3) 95% CI	3.5 (3.0–3.8) 95% CI	0.022
Median survival time (mo)	9.2 (8.1–10.4) 95% CI	7.3 (6.8–8.0) 95% CI	0.004
Alive at 1 yr (%)	38	31	
Alive at 2/3 yr (%)	14/7	11/5	

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

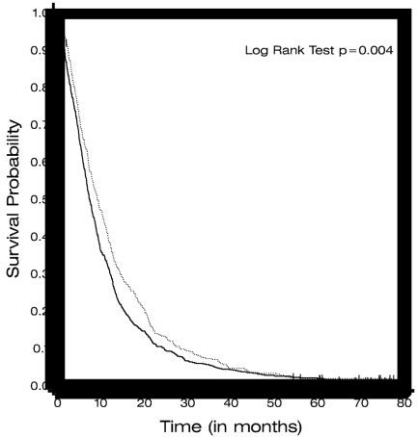


TABLE 4. Toxicity all grade in ECOG 1594

	Women	Men	*P* value
N = 1157	431 (37%)	726 (63%)	
Nausea (%)	83	70	<0.0001
Vomiting (%)	65	52	<0.0001
Alopecia (%)	64	53	0.0003
Neurosensory (%)	49	42	0.02
Neuropsychiatric (%)	22	14	0.001
Cardiac toxicity≥grade 3 (%)	4.1	7.6	0.02

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

… pero también mayor toxicidad

Wakelee HA, et al. J Thorac Oncol 2006;1:441–6.

Enfermedad avanzada. Estudio Pemetrexed-CDDP

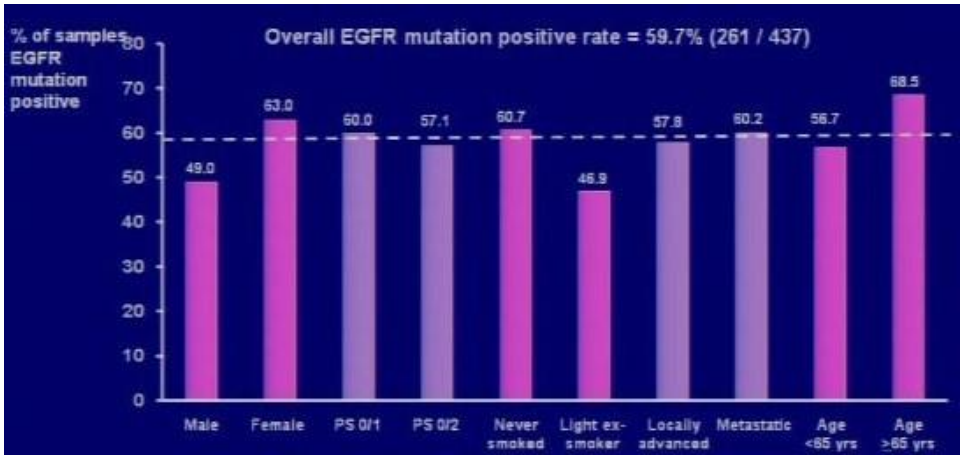
Mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en mujeres

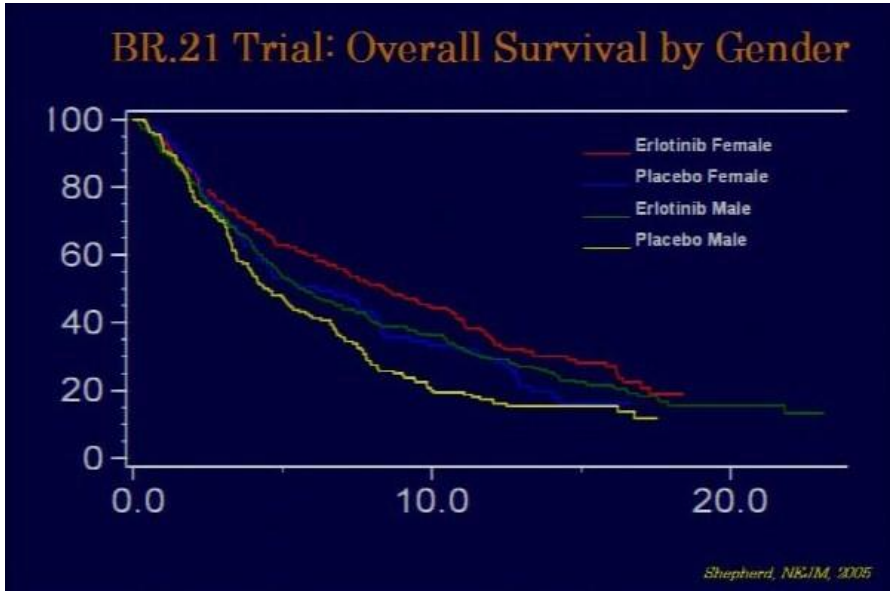
Subgroup	HR (95% CI)	Superiority *P*-value
Females vs Males	0.76 (0.67, 0.86)	<0.001
Ever/Former vs Never-smoker	1.74 (1.44, 2.09)	<0.001
Age (continuous)	1.00 (0.99, 1.00)	0.656
Caucasian vs Others	1.36 (1.18, 1.57)	<0.001
E/SE Asian vs Others	0.65 (0.54, 0.78)	<0.001
ECOG PS 0 vs 1	0.65 (0.58, 0.73)	<0.001
Stage IIIB vs IV	0.82 (0.71, 0.93)	0.003
Histo vs Cyto Dx	1.02 (0.91, 1.15)	0.693
Adeno vs Others	0.75 (0.67, 0.84)	<0.001
Squamous Cell vs Others	1.12 (0.98, 1.27)	0.088

Scagliotti, JCO 2008

Enfermedad avanzada. Estudio BR.21 erlotinib

Mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en mujeres





Shepherd, NEJM 2005

Enfermedad avanzada. En la mayoría de estudios aleatorizados de quimioterapia primera línea, mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en mujeres

GRUPO COOPERATIVO (Nº DE PACIENTES)	ESTADIO	INFLUENCIA DEL GÉNERO FEMENINO
ENSAYOS EN CNMP		
RTOG29 (1.999)	Localmente avanzado	Aumento de la supervivencia
ECOG73 (893)	Avanzado	Aumento de la supervivencia*
ECOG34 (3.398)	Avanzado	Aumento de la supervivencia
ELCWP35 (1.052)	Avanzado	Aumento de la supervivencia*
SWOG36 (2.531)	Avanzado	Aumento de la supervivencia*
SWOG37 (1.334)	Avanzado	Aumento de la supervivencia*
NCCTG38 (1.053)	Avanzado	No predictivo de aumento de la supervivencia*
ENSAYOS EN CMP		
SWOG60 (2.580)	Limitado/extendido	Aumento de la supervivencia en EL*
ELCWP62 (763)	Limitado/extendido	Aumento de la supervivencia*
NCIC61 (1.006)	Limitado/extendido	Aumento de la supervivencia

ABREVIATURAS: RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ELCWP: European Lung Cancer Working Party; SWOG: Southwestern Oncology Group; NCCTG: North Central Cancer Treatment Group; NCIC: National Cancer Institute Canada.

*Análisis multivariante.

MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)				
ESTUDIO	TRATAMIENTO	% DE MUJERES	HOMBRES	MUJERES
ECOG 1594[39]	Cisplatino/paclitaxel	36	7,6	9,2
	Cisplatino/gemcitabina	38	7,4	9,4
	Cisplatino/docetaxel	37	6,7	9,2
	Carboplatino/paclitaxel	38	7,7	9,0
TAX 326[42]	Cisplatino/docetaxel	28	11,0	12,2
	Carboplatino/docetaxel	28	9,2	10,8
	Cisplatino/vinorelbina	25	9,9	11,3
ECOG 4599[43]	Carboplatino/paclitaxel	42	8,7	13,1
	Carboplatino/ paclitaxel/bevacizumab	50	11,7	13,3
STELLAR3[70]	PPX/carboplatino	24	7,9	7,9
	Paclitaxel/carboplatino	22	7,9	8,3
STELLAR4[71]	PPX	26	208 d	312 d
	Vinorelbina o gemcitabina	29	190 d	209 d
Scagliotti et al[72]	Cisplatino/gemcitabina	30	9,9	11,4
	Cisplatino/pemetrexed	30	9,6	13,3
JBR.21[49]	Placebo	34	4,5	6,2
	Erlotinib	35	5,7	8,4

ABREVIATURAS: CNMP: carcinoma no microcítico de pulmón; ECOG: Easter Cooperative Oncology Group; PPX: paclitaxel poliglumex.

Trigo, J. Cáncer de pulmón en mujeres aspectos diferenciales. ICAPEM. ISBN-00: 000-00-0000-000-0

Enfermedad avanzada (1ª línea)
Paclitaxel-Carboplatino vs. Paclitaxel-Carboplatino-Bevacizumab

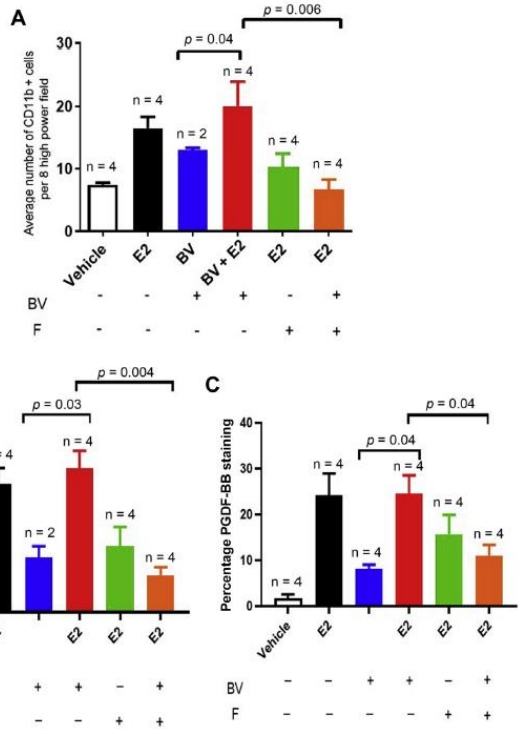
La supervivencia global de las mujeres es mayor que la de los hombres en ambos brazos, pero el brazo de bevacizumab no incrementa el beneficio en las mujeres

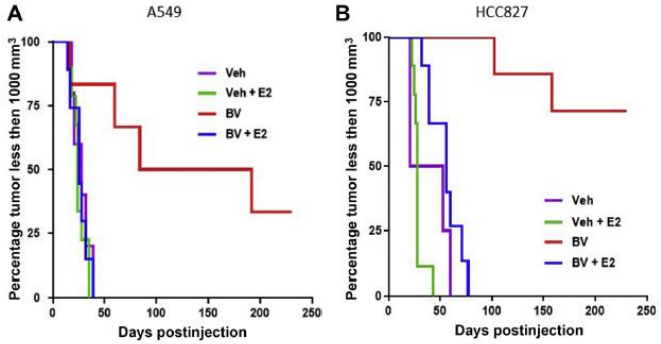
Parameter	Males		Females	
	PC (n=230)	PCB (n=191)	PC (n=162)	PCB (n=190)
OS, mo	8.7	11.7*	13.1	13.3
PFS, mo	4.3	6.3*	5.3	6.2*
RR, %	16	29*	14	41*

Wakelee HA, et al. J Thorac Oncol 2006;1:441–6.

El estrógeno promueve la Resistencia a bevacizumab en modelos murinos de cáncer de pulmón no microcítico

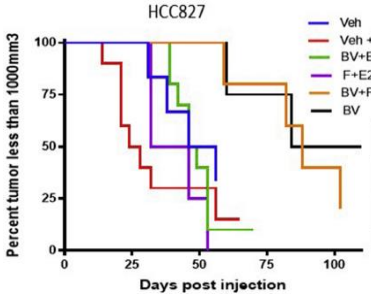
El bloqueo de los receptores de estrógeno provoca un aumento de la infiltración mieloide en el xenoinjerto de CPNM, asociado a un aumento de en VEGF y PDGF-BB





El estrógeno induce la resistencia al tratamiento con bevacizumab en xenoinjertos de CPNM.

Treatment group comparisons	P Value	
	HCC827	A549
Veh versus BV	0.0005	0.02
BV + E2 versus BV	0.0001	0.006



Treatment group comparison	P value
Veh vs. BV	0.05
Veh+E2 vs. BV+E2	0.349
BV+E2 vs BV+F+E2	0.006

El bloqueo de los receptores de estrógeno sensibiliza a los tumores de CPNM a la terapia anti-VEGF.

Patel SA, et al. J Thorac Oncol. 2021 Jul 24:S1556-0864(21)02320-0.

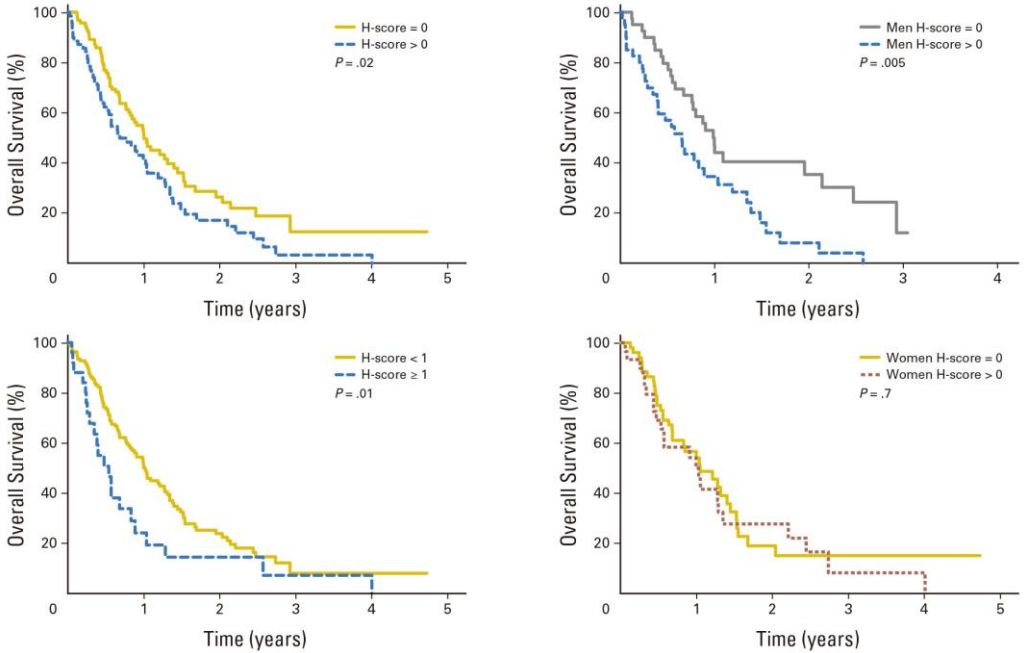
Diferencias por sexo en mecanismos de reparación del DNA

- Evaluación del mRNA de 22 genes de reparación de DNA en tejido tumoral
- El 71% de los genes de DSB tenían niveles de transcripción más altos en hombres que en mujeres, $p < 0,03$
- Los genes que se expresan con más potencia en varones fueron:
    - BRCA1 (p= 0.01)
    - BRCA2 (p= 0.005)
    - XRCC3 (P=0.004)

Conclusión: la quimioterapia puede ser más eficaz en mujeres

Novello S. ESMO 2008

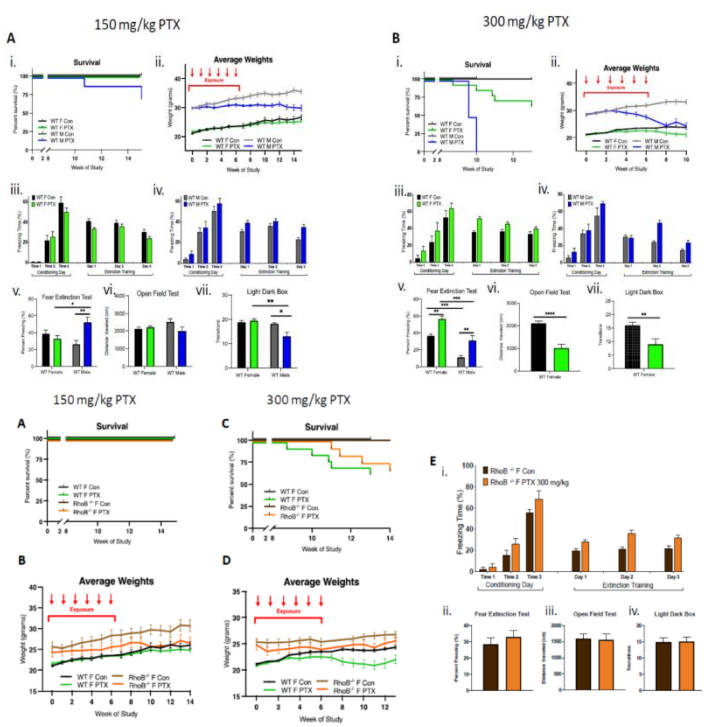
Impacto de la proteína reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1 (ERCC1) en la supervivencia de pacientes masculinos y femeninos con cáncer de pulmón no microcítico inoperable tratados con carboplatino y gemcitabina

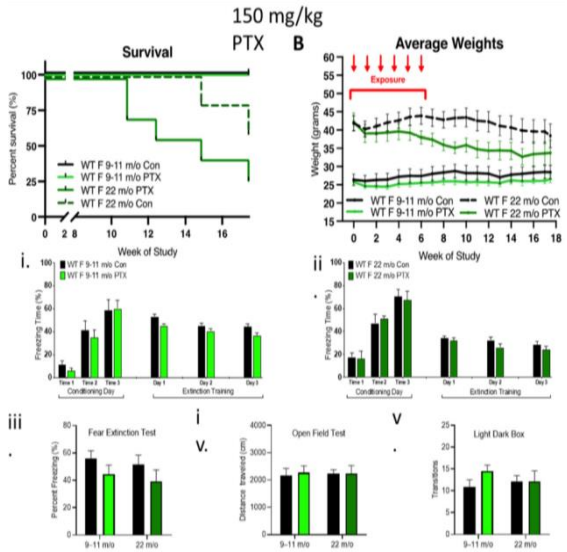


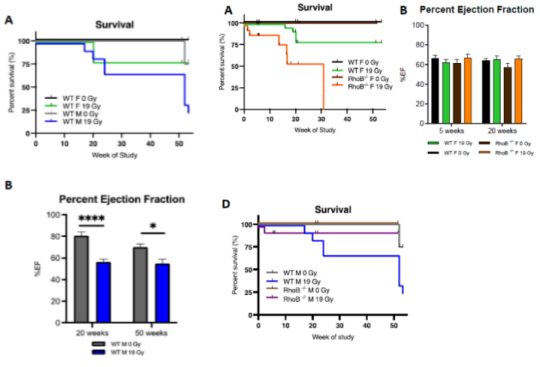
- 163 pacientes, 42% ERCC1 positivo.
- Los pacientes con ERCC1 negativo tuvieron una mejor SG respecto a los ERCC1 positivos (mediana de supervivencia, 12,0 meses frente a 8,2 meses; p = 0,02).
- Esta diferencia se observó principalmente en los hombres (mediana de supervivencia, 11,8 meses frente a 7,9 meses; p = 0,005).
- Por el contrario, las mujeres con ERCC1 negativo no tenían una ventaja de supervivencia sobre las mujeres con ERCC1 positivo

Holm B, et al. J Clin Oncol. 2009 Sep 10;27(26):4254-9.

Ratones machos y hembras *wild-type* (WT) fueron tratados con paclitaxel (150 y 300 mg/kg) administrado semanalmente durante 6 semanas o expuestos a una irradiación cardiaca de 19 Gy







Ese identificó a RhoB como un determinante molecular que impulsa la cardioprotección dependiente de los estrógenos en los ratones hembra, mientras que la neuroprotección no dependía de las hormonas sexuales.

- Los ratones WT hembra mostraron una mayor tolerancia en comparación con los ratones WT macho, independientemente del régimen de tratamiento.
- Animales con deficiencia de RhoB y ratones de edad avanzada (22 meses)
  - En las hembras, la deficiencia de RhoB y la edad avanzada no tuvieron ningún impacto en el deterioro neurocognitivo inducido por el paclitaxel, pero aumentaron la sensibilidad cardíaca a la radioterapia.
  - Por el contrario, la deficiencia de RhoB protegió a los machos de la toxicidad de la radiación.

Chmielewski-Stivers N, et al. Cancers (Basel). 2021 Aug 6;13(16):3973.

Predicción de la progresión a 5 años y de los resultados de supervivencia en el cáncer de pulmón no microcítico en estadio temprano tratado con radioterapia ablativa estereotáctica: Desarrollo y validación de nomogramas pronósticos robustos

Hazard ratios (with 95% confidence intervals) of nomogram parameters for OS, PFS, and TTP

	OS		PFS		TTP	
Parameter	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**
Age	1.0349 (1.0201-1.0499)	<0.001	1.0279 (1.0141-1.0418)	<0.001	—	—
Gender						
Male	1 (reference)	-	1 (reference)	-	—	—
Female	0.6994 (0.5481-0.8925)	0.004	0.7150 (0.5699-0.8969)	0.004		
ECOG score						
0-1	1 (reference)	-	—	—	—	—
2-3	1.4426 (1.0888-1.9113)	0.010				
CCI						
0-2	1 (reference)	-	1 (reference)	-	—	—
≥3	1.5913 (1.1942-2.1205)	0.002	1.4135 (1.0922-1.8294)	0.009		
DLCO, % of predicted	0.9806 (0.9735-0.9876)	<0.001	0.9869 (0.9811-0.9928)	<0.001	—	—
SII	1.0002 (1.0001-1.0003)	0.007	1.0002 (1.0001-1.0003)	0.001	—	—
Tumor size	1.1673 (1.0363-1.3148)	0.011	1.1632 (1.0449-1.2950)	0.006	1.2338 (1.0685-1.4248)	0.004
PTV D95 BED_{10}	—	—	—	—	0.9847 (0.9737-0.9958)	0.007

Abbreviations: OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTP = time to progression; HR = hazard ratio; CI = confidence interval. Other abbreviations as in Table 1.

Kang J, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Jan 1;106(1):90-99.

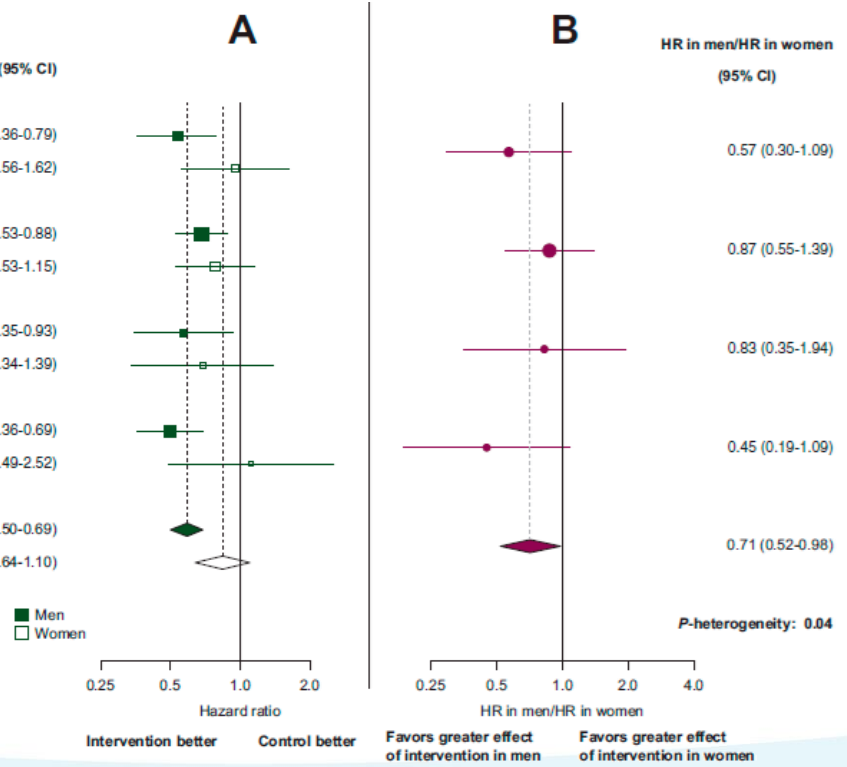
Efecto de la diferencia de género en la toxicidad pulmonar inducida por la radiación

- Diferencias en ATM, TGF-β1, XRCC1, XRCC3, SOD2 y HHR2L entre los grupos.
- La toxicidad pulmonar aguda, subaguda y crónica inducida por la radiación fue peor en las ratas macho.
- Los niveles de expresión de los genes evaluados fueron significativamente mayores en las hembras que en los machos del grupo de control, pero esta diferencia se perdió con el tiempo tras la radioterapia.
- La menor toxicidad en las hembras puede atribuirse al hecho de que la expresión de los genes evaluados era mayor en el tejido pulmonar normal de las hembras que en el de los machos y los cambios en los patrones de expresión génica en el periodo postradioterapia desempeñaron un papel protector en las mujeres

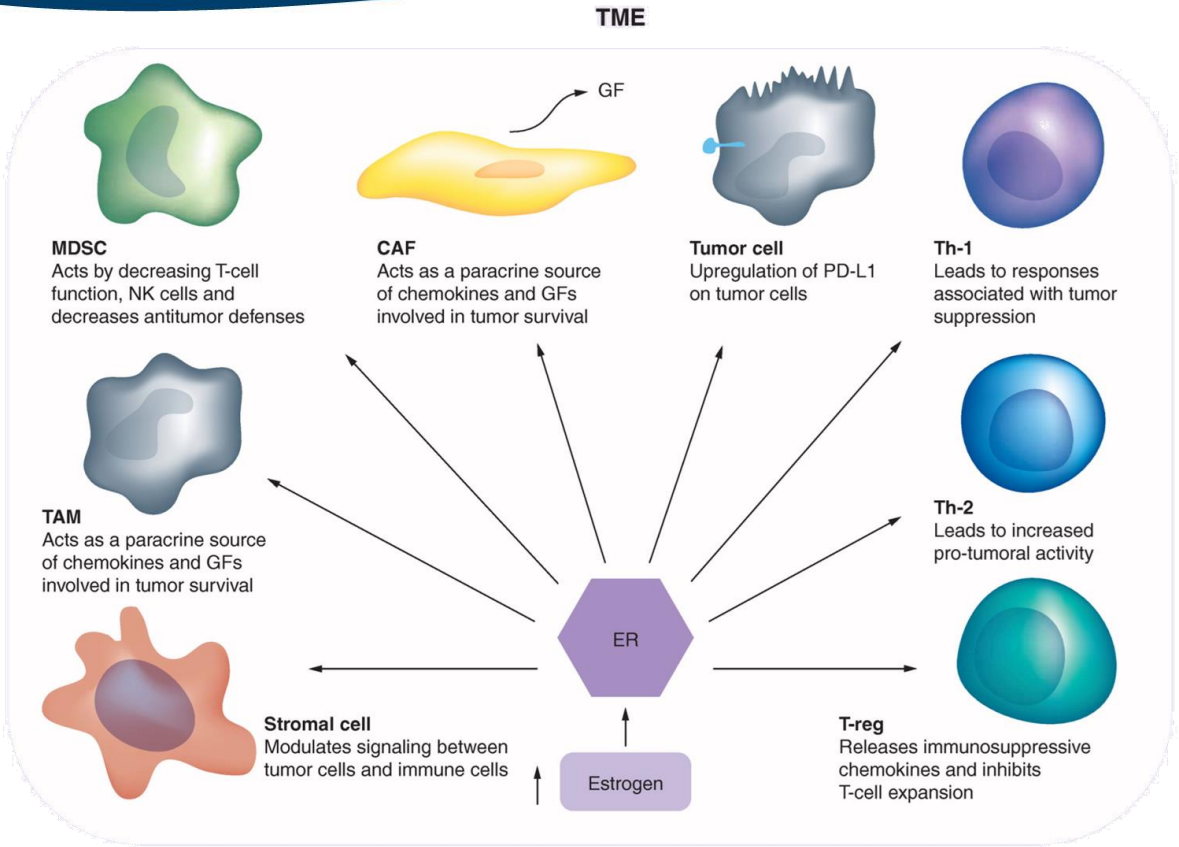
Cosar R, et al. Radiat Res. 2021 Nov 4. doi: 10.1667/RADE-21-00075.1.

En los ensayos aleatorizados de inmunoterapia vs QT en 1ª línea en PD-L1 > 50%, el beneficio de la inmunoterapia es mejor en hombres que en mujeres

Comparison	Study	Intervention (no. patients)	Control (no. patients)	HR (95% CI)
Pembrolizumab	KEYNOTE–024	92	95	0.54 (0.36-0.79)
versus chemotherapy	Reck et al. 2019	62	56	0.95 (0.56-1.62)
Pembrolizumab	KEYNOTE–042	205	210	0.68 (0.53-0.88)
versus chemotherapy	Mok et al. 2019	94	90	0.78 (0.53-1.15)
Atezolizumab	IMpower110	79	64	0.57 (0.35-0.93)
versus chemotherapy	Herbst et al. 2020	28	34	0.69 (0.34-1.39)
Cemiplimab	EMPOWER–Lung 1	248	231	0.50 (0.36-0.69)
versus chemotherapy	Sezer et al. 2021	35	49	1.11 (0.49-2.52)
		Pooled estimates in men		0.59 (0.50-0.69)
		Pooled estimates in women		0.84 (0.64-1.10)



Conforti F. ESMO open 2021



Los estrógenos / ER están relacionado con un microambiente inmunorrepresor

Velez MA, et al. Immunotherapy. 2019 Sep;11(13):1161-1176.

El beneficio de la asociación de QT + immunoterapia frente a QT es más favorable en mujeres respecto a los hombres

Table 1. Main features and results of studies included in the first meta-analysis*

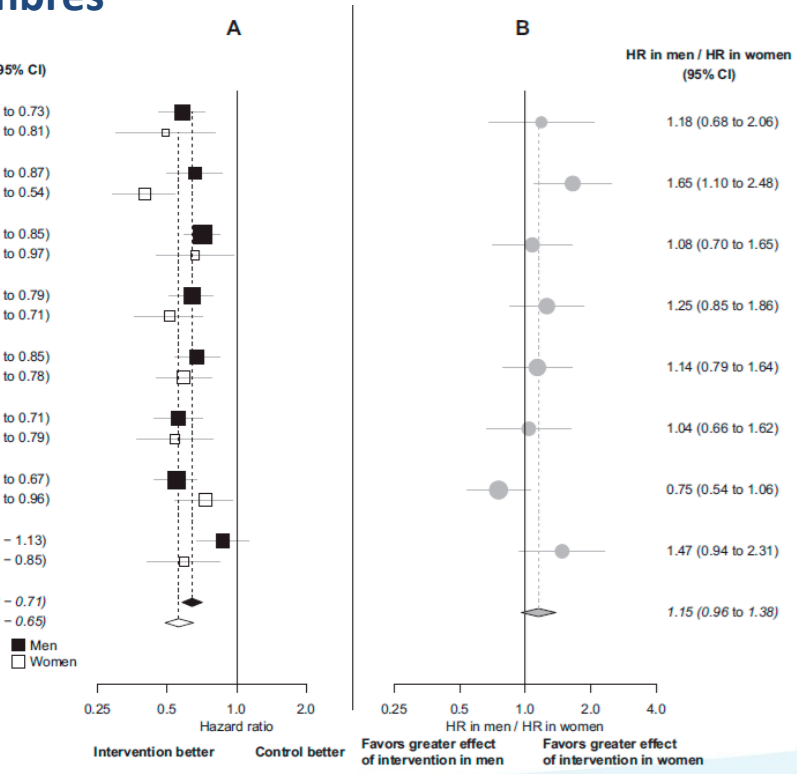
Trial	Men	Women	Histotype	PD-L1 status	Experimental arm	Control arm	PFS-HR (95% CI)			OS-HR (95% CI)		
							ITT population	Men	Women	ITT population	Men	Women
KEYNOTE 407, Paz-Ares et al., 2018 (14)	455	104	Only squamous NSCLC	Negative (194) 1%–49% (207) ≥50% (146)	Chemotherapy + pembrolizumab	CBDCA + Txl/nTxl	0.56 (0.45 to 0.7)	0.58 (0.66 to 0.73)	0.49 (0.3 to 0.81)	0.64 (0.49 to 0.85)	0.69 (0.51 to 0.94)	0.42 (0.22 to 0.81)
KEYNOTE 189, Gandhi et al., 2018 (13)	363	253	Only nonsquamous NSCLC	Negative (190) 1%–49% (186) ≥50% (202)	Chemotherapy + pembrolizumab	CDDP/CBDCA + Pem	0.52 (0.43 to 0.64)	0.66 (0.5 to 0.87)	0.40 (0.29 to 0.54)	0.49 (0.38 to 0.64)	0.70 (0.50 to 0.99)	0.29 (0.19 to 0.44)
IMpower 130, Cappuzzo et al., 2018 (17)	400	279	Only nonsquamous NSCLC	Negative (356) Low (TC1/2 or IC1/2) (193) High (TC3 or IC3) (130)	Chemotherapy + atezolizumab	CBDCA + nTxl	0.64 (0.54 to 0.77)	0.67 (0.54 to 0.85)	0.59 (0.45 to 0.78)	0.79 (0.64 to 0.98)	0.87 (0.66 to 1.15)	0.66 (0.46 to 0.93)
IMpower 131, Jotte et al., 2018 (15)	557	126	Only squamous NSCLC	Negative (331) Low (TC1/2 or IC1/2) (250) High (TC3 or IC3) (101)	Chemotherapy + atezolizumab	CBDCA + nTxl	0.71 (0.60 to 0.85)	0.71 (0.59 to 0.85)	0.66 (0.45 to 0.97)	NA	NA	NA
IMpower 132, Papadimitrakopoulou et al., 2018 (16)	384	194	Only nonsquamous NSCLC	Negative (163) Positive (415)	Chemotherapy + atezolizumab	CDDP/CBDCA + Pem	0.60 (0.49 to 0.72)	0.64 (0.51 to 0.79)	0.51 (0.36 to 0.71)	NA	NA	NA
IMpower 150, Socinski et al., 2018 (10)	425	267	Only nonsquamous NSCLC	Negative (338) Low (TC1/2 or IC1/2) (224) High (TC3 or IC3) (135)	Chemotherapy + bevacizumab + atezolizumab	CBDCA + Txl + bevacizumab	0.62 (0.52 to 0.74)	0.55 (0.44 to 0.67)	0.73 (0.54 to 0.96)	0.78 (0.64 to 0.96)	NA	NA
PACIFIC, Antonia et al., 2018 (11)	500	213	Squamous (326) and nonsquamous (387) NSCLC	<25% (292) ≥25% (159) Unknown (262)	Chemoradiotherapy + durvalumab	Chemoradiotherapy	0.55 (0.45 to 0.68)	0.56 (0.44 to 0.71)	0.54 (0.37 to 0.79)	0.68 (0.47 to 0.99)	0.78 (0.59 to 1.03)	0.46 (0.30 to 0.73)
IMpower 133, Horn et al., 2018 (12)	261	142	SCLC	NA	Chemotherapy + atezolizumab	CBDCA + VP16	0.77 (0.62 to 0.96)	0.87 (0.67 to 1.13)	0.59 (0.41 to 0.85)	0.70 (0.54 to 0.91)	0.74 (0.54 to 1.02)	0.65 (0.42 to 1.00)

*Numbers in parentheses in the PD-L1 status and histotype columns indicate the number of patients within each subgroup: Total number of patients with squamous tumor and number of patients with non-squamous tumors, etc. CBDCA = carboplatin; CDDP = cisplatin; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intention to treat; NA = not available; NSCLC = nonsmall-cell lung cancer; nTxl = nab-paclitaxel; OS = overall survival; PD-L1 = programmed death-ligand 1; Pem = pemetrexed; PFS = progression-free survival; SCLC = small-cell lung cancer; Txl = paclitaxel; VP16 = etoposide.

Conforti F. JNCI J Natl Cancer Inst (2019) 111(8): djz094

El beneficio de la asociación de QT + immunoterapia frente a QT es más favorable en mujeres respecto a los hombres

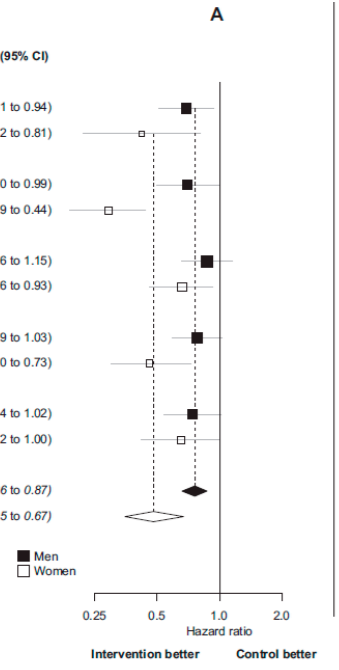
Comparison	Study	Intervention (No. pts)	Control (No. pts)	HR (95% CI)
Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy	KEYNOTE 407, Paz-Ares et al., 2018 (14)	220 58	235 46	0.58 (0.46 to 0.73) 0.49 (0.30 to 0.81)
	KEYNOTE 189, Gandhi et al., 2018 (13)	254 156	109 97	0.66 (0.50 to 0.87) 0.40 (0.29 to 0.54)
Atezolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy	IMpower 131, Jotte et al., 2018 (15)	92 62	95 56	0.71 (0.59 to 0.85) 0.66 (0.45 to 0.97)
	IMpower 132, Papadimitrakopoulou et al., 2018 (16)	450 187	452 185	0.64 (0.51 to 0.79) 0.51 (0.36 to 0.71)
	IMpower 130, Cappuzzo et al., 2018 (17)	266 185	134 94	0.67 (0.54 to 0.85) 0.59 (0.45 to 0.78)
Durvalumab plus chemoradiotherapy vs chemoradiotherapy	PACIFIC, Antonia et al., 2018 (11)	334 142	166 71	0.56 (0.44 to 0.71) 0.54 (0.37 to 0.79)
Atezolizumab plus Bev plus CT vs Bev plus CT	IMpower 150, Socinski et al., 2018 (10)	240 160	239 161	0.55 (0.44 to 0.67) 0.73 (0.54 to 0.96)
Atezolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy	IMpower 133, Horn et al., 2018 (12)	129 72	132 70	0.87 (0.67 – 1.13) 0.59 (0.41 – 0.85)
		Pooled estimates in men *Pooled estimates in women*		*0.64 (0.58 – 0.71)* *0.56 (0.49 – 0.65)*

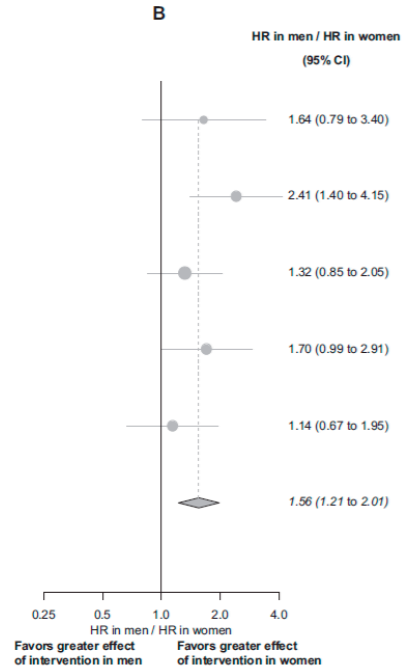


Conforti F. JNCI J Natl Cancer Inst (2019) 111(8): djz094

La asociación de QT + immunoterapia frente a QT es más favorable en mujeres

Comparison	Study	Intervention (No. pts)	Control (No. pts)	HR (95% CI)
Pembrolizumab plus chemotherapy	KEYNOTE 407,	220	235	0.69 (0.51 to 0.94)
vs chemotherapy	Paz-Ares, et al., 2018 (14)	58	46	0.42 (0.22 to 0.81)
	KEYNOTE 189,	254	109	0.70 (0.50 to 0.99)
	Gandhi et al., 2018 (13)	156	97	0.29 (0.19 to 0.44)
Atezolizumab plus chemotherapy	IMpower 130,	266	134	0.87 (0.66 to 1.15)
vs chemotherapy	Cappuzzo et al., 2018 (17)	185	94	0.66 (0.46 to 0.93)
Durvalumab plus chemoradiotherapy	PACIFIC,	334	166	0.78 (0.59 to 1.03)
vs chemoradiotherapy	Antonia et al., 2018 (11)	142	71	0.46 (0.30 to 0.73)
Atezolizumab plus chemotherapy	IMpower 133,	129	132	0.74 (0.54 to 1.02)
vs chemotherapy	Horn et al., 2018 (12)	72	70	0.65 (0.42 to 1.00)
		Pooled estimates in men		*0.76 (0.66 to 0.87)*
		Pooled estimates in women		*0.48 (0.35 to 0.67)*



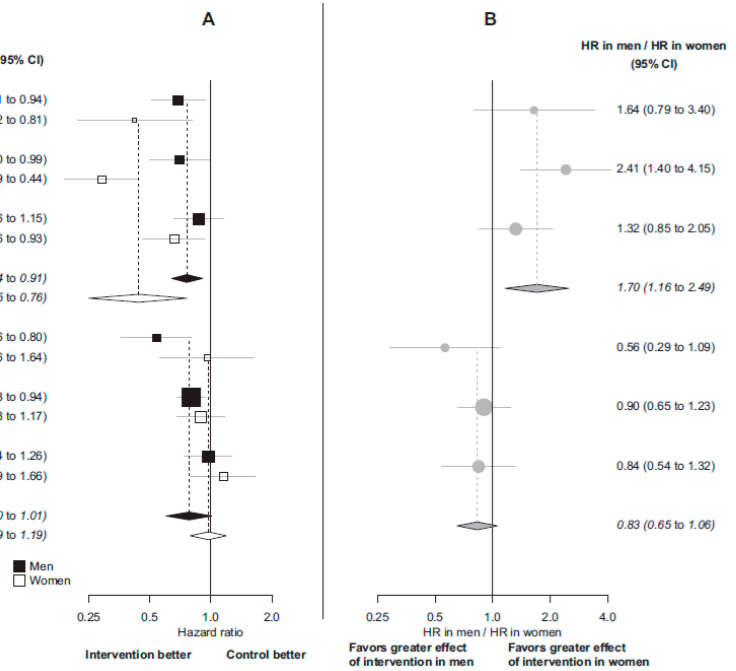


- Los cocientes de riesgo de supervivencia global agrupados (OS-HR) que comparan anti-PD-1/PD-L1 más quimioterapia frente a la quimioterapia fueron de 0,76 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,66 a 0,87) para los hombres y de 0,48 (IC 95%: 0,35 a 0,67) para las mujeres.
- El cociente combinado de los cocientes de riesgo de supervivencia global notificados en los hombres frente a las mujeres fue de 1,56 (IC 95%: 1,21 a 2,01), lo que indica un efecto estadísticamente significativo mayor para las mujeres

Conforti F. JNCI J Natl Cancer Inst (2019) 111(8): djz094

El beneficio de la inmunoterapia en monoterapia frente a QT es mejor en hombres que en mujeres, pero la asociación de QT + immunoterapia frente a QT es más favorable en mujeres

Comparison	Study	Intervention (No. pts)	Control (No. pts)	HR (95% CI)
Anti–PD-1/PD-L1 plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy	KEYNOTE 407, Paz-Ares et al., 2018 (14)	220 58	235 46	0.69 (0.51 to 0.94) 0.42 (0.22 to 0.81)
	KEYNOTE 189, Gandhi et al., 2018 (13)	254 156	109 97	0.70 (0.50 to 0.99) 0.29 (0.19 to 0.44)
	IMpower 130, Cappuzzo et al., 2018 (17)	266 185	134 94	0.87 (0.66 to 1.15) 0.66 (0.46 to 0.93)
		Pooled estimates in men *Pooled estimates in women*		*0.76 (0.64 to 0.91)* *0.44 (0.25 to 0.76)*
Anti–PD-1 vs chemotherapy	KEYNOTE 24, Reck et al., 2016 (18)	92 62	95 56	0.54 (0.36 to 0.80) 0.96 (0.56 to 1.64)
	KEYNOTE 42, Lopes et al., 2018 (19)	450 187	452 185	0.80 (0.68 to 0.94) 0.89 (0.68 to 1.17)
	CheckMate 026, Carbone et al., 2017 (20)	184 87	148 122	0.97 (0.74 to 1.26) 1.15 (0.79 to 1.66)
		Pooled estimates in men *Pooled estimates in women*		*0.78 (0.60 to 1.01)* *0.97 (0.79 to 1.19)*

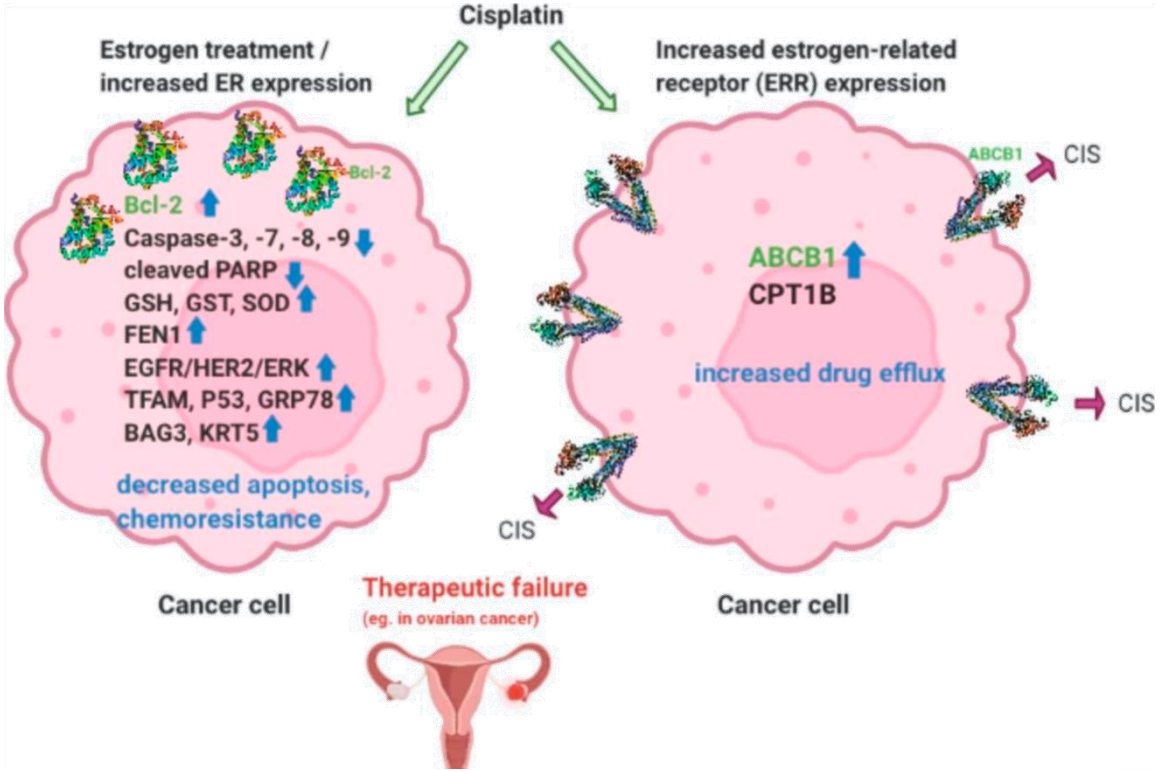


- Los cocientes de riesgo de supervivencia global agrupados fueron de 0,78 (IC 95% 0,60 a 1,00) en los hombres y de 0,97 (IC 95% 0,79 a 1,19) en las mujeres para el anti-PD-1 solo, en comparación con 0,76 (IC 95% 0,64 a 0,91) en los hombres y 0,44 (IC 95% 0,25 a 0,76) en las mujeres para el anti-PD-1/PD-L1 más quimioterapia.
- El cociente combinado de los cocientes de riesgo de supervivencia global fue de 0,83 (IC 95% 0,65 a 1,06) para el anti-PD-1 solo, lo que indica un mayor efecto en los hombres, y de 1,70 (IC 95% 1,16 a 2,49) para el anti-PD-1/PD-L1 más quimioterapia, lo que indica un mayor efecto en las mujeres.

Conforti F. JNCI J Natl Cancer Inst (2019) 111(8): djz094

Los receptores hormonales pueden estar relacionados con diferente sensibilidad a cisplatino

- Múltiples mecanismos moleculares que contribuyen a la resistencia al cisplatino en las células cancerosas.
- Efecto de los estrógenos, los receptores de estrógenos (ERs) y los receptores relacionados con los estrógenos (ERRs) en la resistencia al cisplatino en varios tipos de cáncer.
- El tratamiento con estrógenos o el aumento de la expresión de los RE o de los RRE se asocian generalmente a una mayor resistencia al cisplatino en el cáncer in vitro, debido sobre todo a:
  - disminución de la actividad de las caspasas
  - aumento de los niveles de proteínas antiapoptóticas como BCL-2
  - mayor eflujo de fármacos y mayores niveles de enzimas antioxidantes

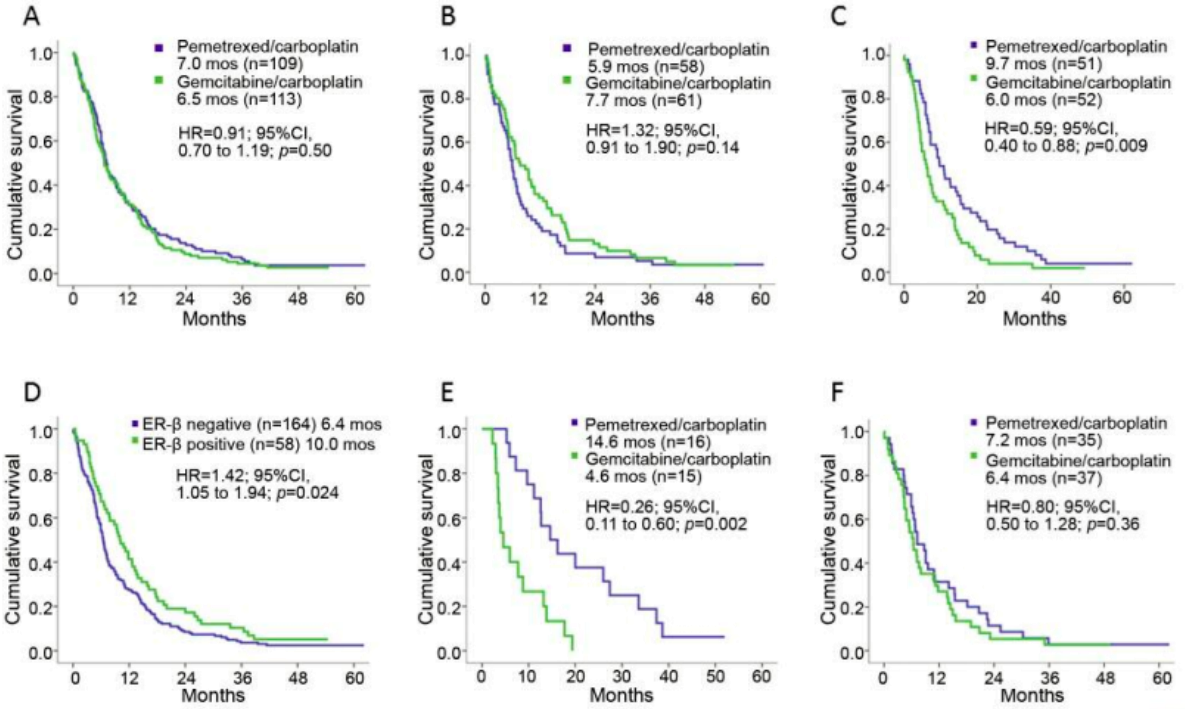


Berkel C, et al. Life Sci. 2021 Oct 8;286:120029.

El ER-α es un factor pronóstico independiente en el CPNM avanzado y podría ser también un factor predictivo de la respuesta a la QT en las mujeres

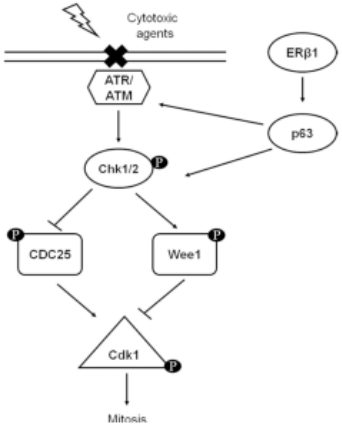
- Biopsias de 222 pacientes. 23% ER-α positivo. 54% hombres. 46% adenocarcinomas.
- 109 pacientes (49%) pemetrexed y carboplatino y 113 (51%) gemcitabina y carboplatino.
- Las mujeres con tumores ER-α positivos que recibieron pemetrexed y carboplatino tuvieron un beneficio de supervivencia sustancial sobre todos los demás grupos (20 vs. 4,6 meses; p=0,003).

El ER-α es un factor pronóstico independiente en el CPNM avanzado y podría ser también un factor predictivo de respuesta a la QT en mujeres

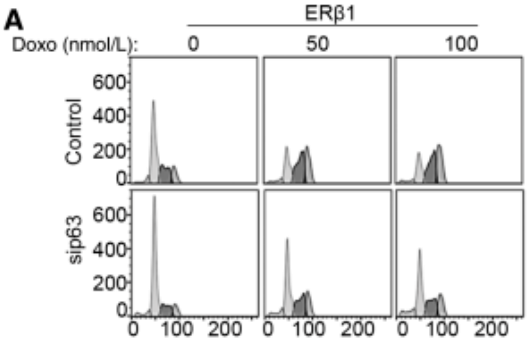


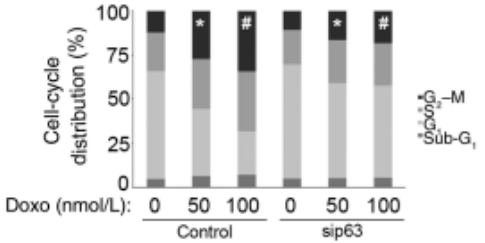
Lund-Iversen M, et al. Anticancer Res. 2018 Apr;38(4):2261-2269.

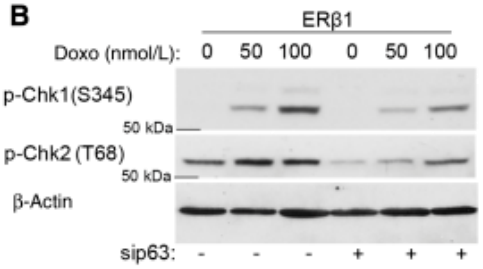
ERb sensibiliza el CPNM a la QT regulando la respuesta al daño del ADN

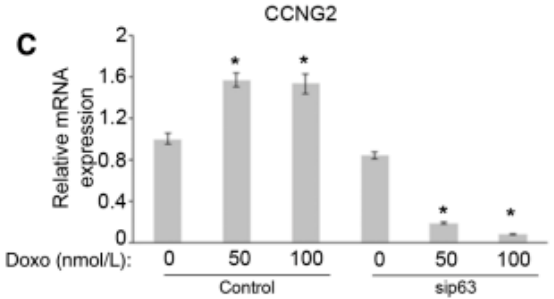


- ERb1 sinergiza con p63 para aumentar la quimiosensibilidad de las células de CPNM.
- ERb1 induce la detención del ciclo celular G2-M en respuesta al tratamiento con quimioterapia en las células del CPNM.
- ERb1 aumenta la actividad de Chk1 y Chk2 que prolonga la detención del ciclo celular G2-M inducida por la quimioterapia.





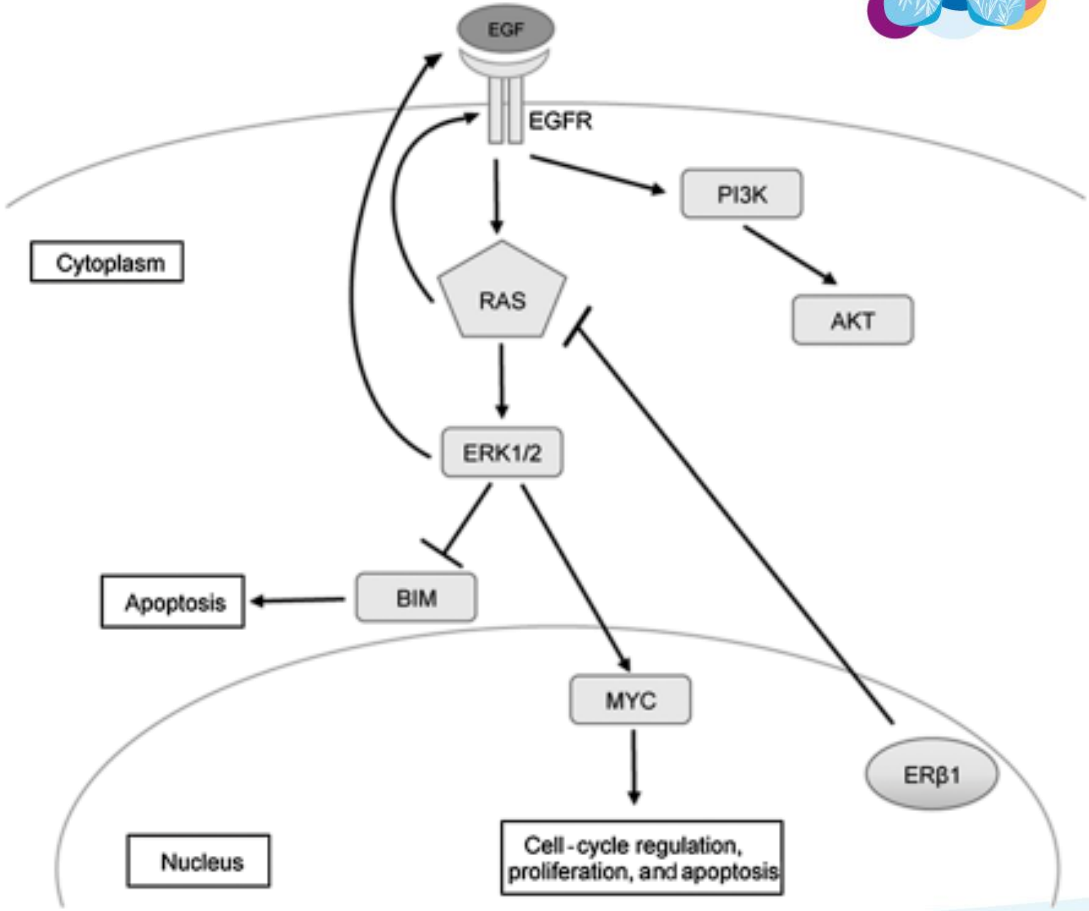




Nikolos F, et al. Mol Cancer Res. 2018 Feb;16(2):233-242.

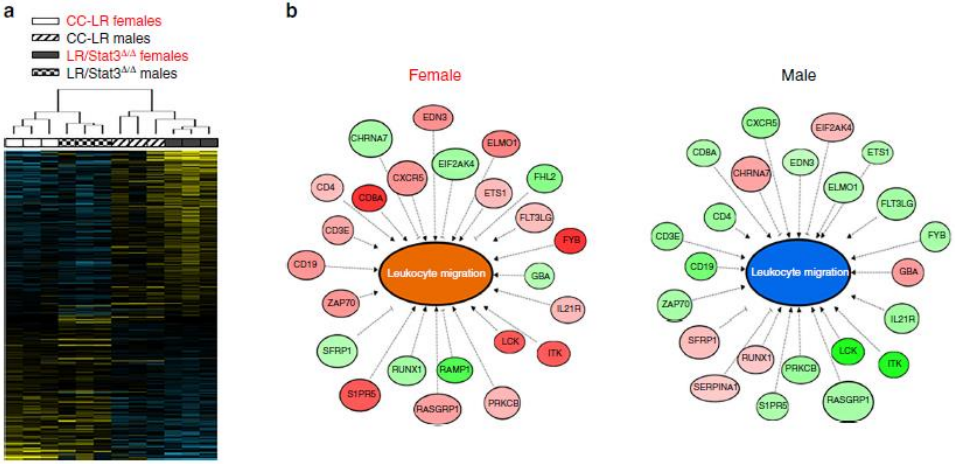
Mecanismo utilizado por ERb1 para regular el crecimiento y la apoptosis de las células de CPNM

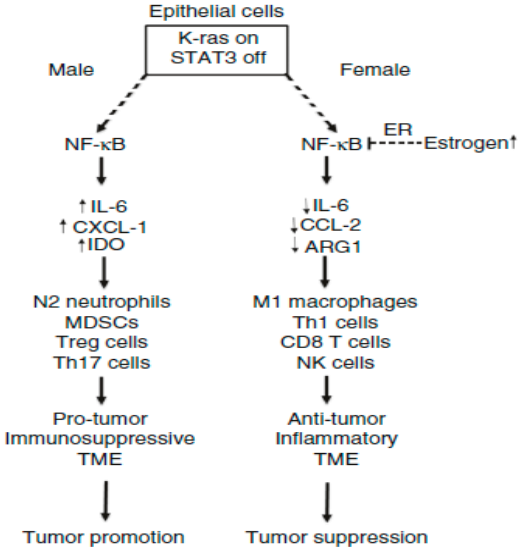
- Al disminuir la actividad de RAS, ERb1 regula a la baja las formas activas de ERK1/2, reduce la expresión de c-MYC y regula al alza BIM, lo que resulta en la inhibición del crecimiento celular y la inducción de la apoptosis. crecimiento celular y la inducción de la apoptosis.
- El ERb1 también puede regular a la baja el EGFR al bloquear el RAS oncogénico en las células del CPNM.



Nikolos F, et al. Mol Cancer Res. 2014 Jun;12(6):843-54.

Función específica del sexo de la señalización STAT3 epitelial en la patogénesis del cáncer de pulmón mutante K-ras





Programas de expresión inmunológica diferenciados por sexo en los pulmones de ratones con deficiencia de Stat3 mutante K-ras específica.
Las redes de interacción gen-gen muestran una inhibición significativamente predicha de la migración de leucocitos y conjuntos de genes asociados en los machos con deficiencia de Stat3 con el patrón opuesto en las hembras.

Mecanismos que subyacen a la función asociada al sexo de la señalización STAT3 epitelial en el cáncer de pulmón mutante K-ras.

- Existe una regulación diferencial de la activación de NF-κB en el epitelio pulmonar deficiente en STAT3 mutante en K-ras. epitelio pulmonar deficiente dentro del sexo, la señalización por estrógenos desempeña un papel protector en las mujeres al reducir la activación de la vía NF-κB y la subsiguiente inducción de una respuesta inmunitaria antitumoral.
- También sugiere que la activación de la vía NF-κB en el pulmón de los ratones machos impulsa el efecto promotor de tumores de la deficiencia de STAT3 probablemente por la inducción de IL-6 y CXCL1, y el subsiguiente reclutamiento de neutrófilos e inducción de una respuesta inmunosupresora

Caetano MS, et al. Nat Commun. 2018 Nov 2;9(1):4589.

CONCLUSIONES

- La quimioterapia en mujeres tienen más beneficio en supervivencia global tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada en cáncer de pulmón.
- La diferencia del beneficio de la radioterapia por género en cáncer de pulmón está menos estudia. Algunos estudios sí muestran beneficio favorable a las mujeres.
- La inmunoterapia en monoterapia en primera línea es mas eficaz en varones.
- La combinación de quimioterapia + inmunoterapia en primera línea es mas eficaz en mujeres.
- "*Estrogen receptor B*" (ERb) activa MAPK, cAMP y AKT,(apoptosis, metástasis, biogénesis mitocondrial, progresión del ciclo celular y angiogénesis. Esto afecta el beneficio de la quimioterapia: inmunoterapia, terapia dirigida.
- ERb sensibiliza al NSCLC a la quimioterapia regulando la respuesta al daño del ADN.
- Receptores hormonales pueden estar relacionados con diferente sensibilidad a cisplatino.
- ER-α es un factor pronóstico independiente en el CPCNP avanzado y también podría ser un factor predictivo de la respuesta a la quimioterapia en mujeres