VII SIMPOSIUM
ICAPEM
Jerez de la Frontera
3 de noviembre 2022

Toxicidad de los tratatamientos en mujeres

José Manuel Trigo
HC Marbella Oncología Médica

Cáncer de pulmón: diferencias de sexo

- El cáncer de pulmón es el de **mayor tasa de mortalidad en las mujeres españolas**
- La **incidencia está decayendo en menor medida en mujeres frente a hombres**, y la tasa **mortalidad no cesa de incrementarse**
- El **tabaco sigue siendo el factor de riesgo más importante** en las mujeres:
    - **las mujeres fumadoras tienden a ser más jóvenes al diagnóstico, y parece que el tabaco tiene efectos más nocivos en ellas, por diferencias genéticas en los mecanismos redox y sistema del glutation**
    - **las mujeres no fumadoras tienen más probabilidades (x2,5)** de padecer cáncer de pulmón (principalmente adenocarcinoma) que los hombres no fumadores
- **Las mujeres suelen tener mejores tasas de respuesta al tratamiento, y una mayor supervivencia global** al comparar estadiajes y esquemas de tratamiento similares
- Pueden existir diferencias de sexo en **factores hormonales** (ie, estrógeno induce y progesterona protege), **ambientales y moleculares**.

MacRosty CR. Et al. Lung Cancer in Women: A Modern Epidemic. Clin Chest Med. 2020 Mar;41(1):53-6
Kiyohara C, Ohno Y. Sex difference in lung cancer susceptibility: a review. Gend Med 2010;7:381–401

Cáncer de pulmón: diferencias de sexo

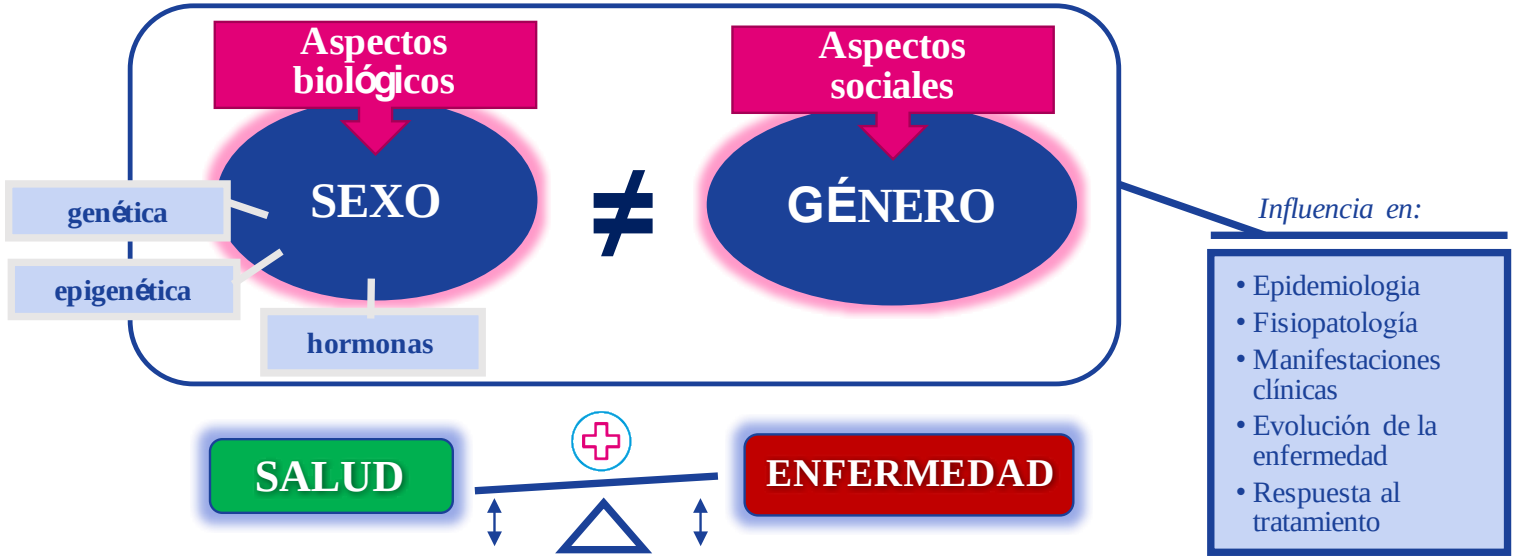
- En general, a las mujeres se les diagnostica Ca pulmón menos avanzado a que los hombres, y cuando se ajusta a la edad, y subgrupos histológicos, las mujeres muestran mejores resultados de supervivencia con la QT
- El aumento frecuencia de mutaciones de EGFR en mujeres con adenocarcinoma pulmonar puede explicar la mejora de la supervivencia global en mujeres con CPNM avanzado
- En contra, un reciente metaanálisis ha puesto de manifiesto la eficacia menor de la inmunoterapia en mujeres vs hombres con CPNM

MacRosty CR. Et al. Lung Cancer in Women: A Modern Epidemic. Clin Chest Med. 2020 Mar;41(1):53-6

Introducción

MEDICINA DE PRECISIÓN

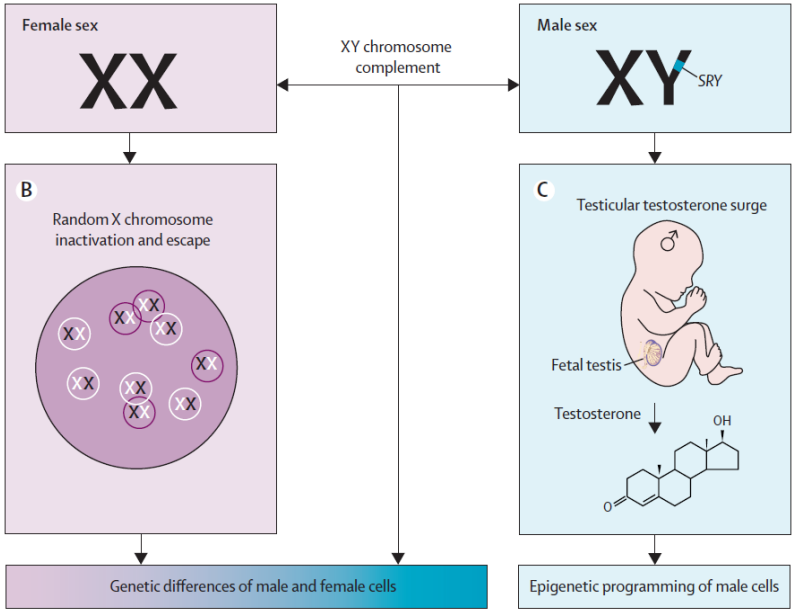
Las **diferencias en sexo y género** deben ser consideradas en la optimización de la prevención, diagnostico y tratamiento de las enfermedades



Mauvais-Jarvis F. et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. Lancet 2020 Sep 5;396(10252):668

Introducción

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

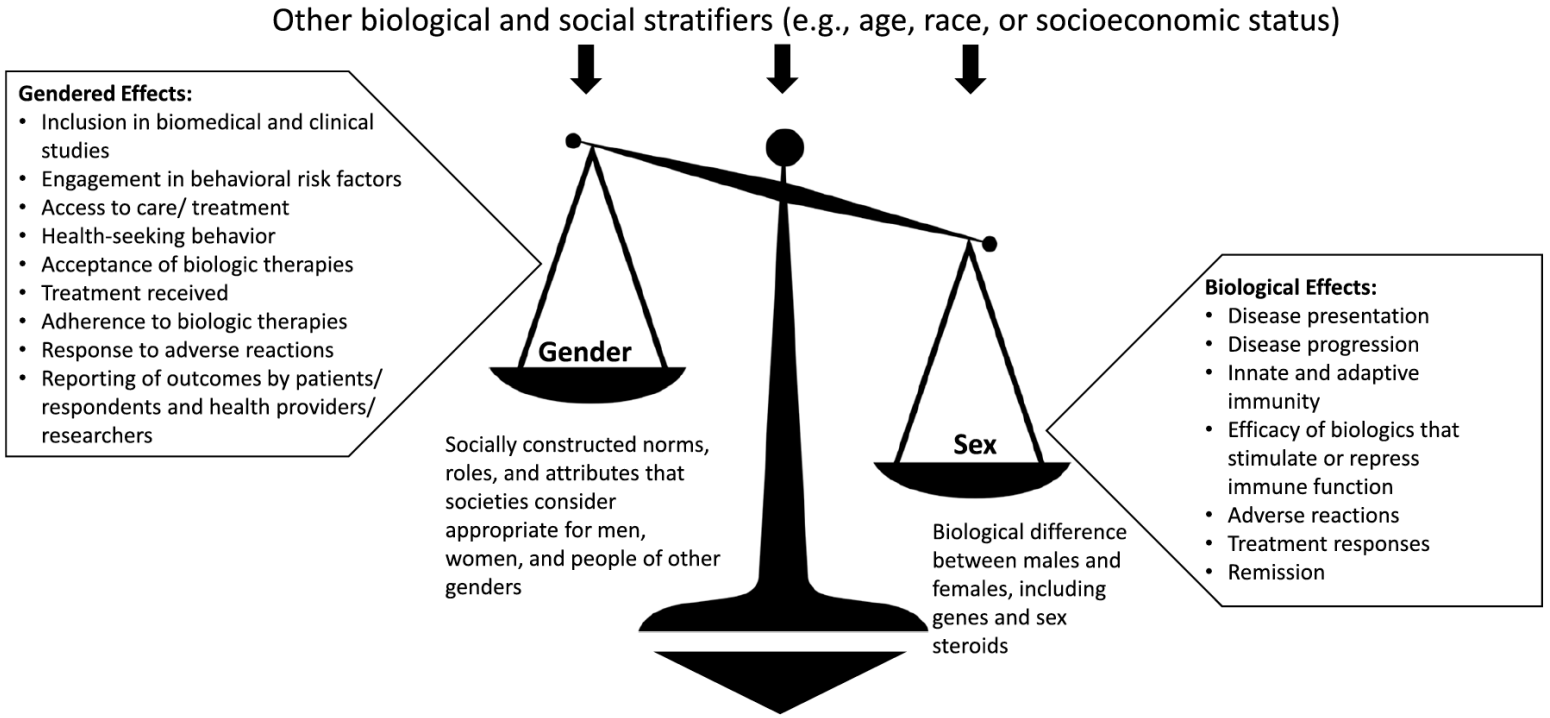


- Las diferencias de sexo fundamentales derivan de la heterogeneidad genética entre el cromosoma X y el Y
- La mayor fuente de diferencias entre hombres y mujeres provienen del gen SRY del cromosoma Y, responsable el desarrollo testicular en los hombres

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, la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios de los fármacos

Mauvais-Jarvis F. et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. Lancet 2020 Sep 5;396(10252):668

Factores que influyen en la toxicidad según sexo/género



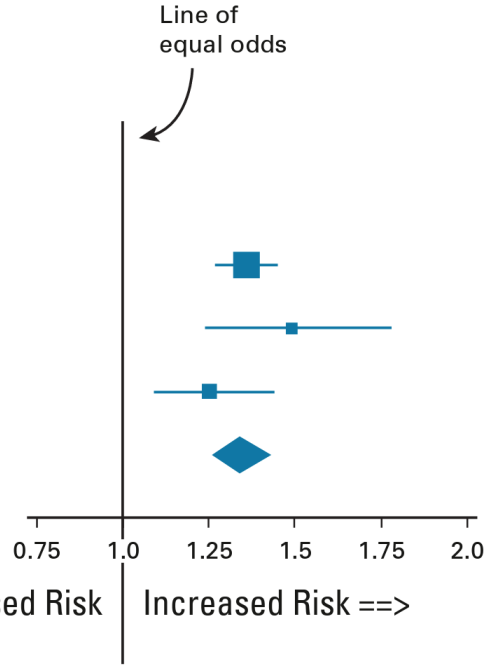
Toxicidad: diferencias de sexo

- Las mujeres están menos representadas que los hombres en los ensayos clínicos
- La mayoría de los ensayos clínicos no reportan la toxicidad de los fármacos según el género
- Diferencias de género en la percepción/reporte de los efectos secundarios
- Farmacogenómica: metabolismo
- Adherencia al tratamiento

Sex differences in risk of Severe Adverse Events

SWOG Cancer Research Network:
23,296 patients enrolled in 202 clinical trials from 1989 to 2019

Treatment Domain	Female *v* Male, % of Severe AEs	OR (95% CI)	*P*
Chemotherapy	73.9 *v* 67.6	1.36 (1.27 to 1.45)	< .001
Immunotherapy	56.6 *v* 48.8	1.49 (1.24 to 1.78)	< .001
Targeted therapy	50.0 *v* 44.8	1.25 (1.09 to 1.44)	.001
Overall	68.6 *v* 62.2	1.34 (1.27 to 1.42)	< .001



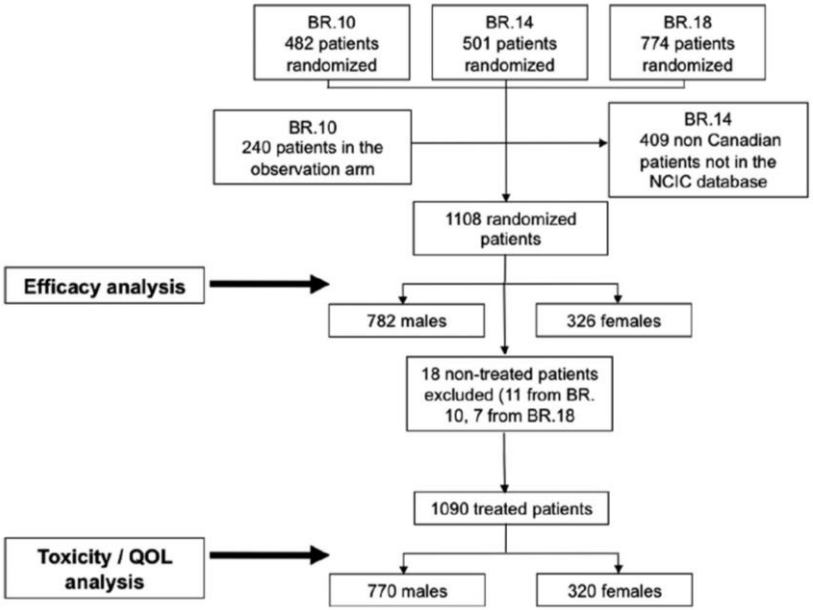
Unger JM et al. J Clin Oncol 2022: 40:1474-1486

Toxicidad de la quimioterapia

Drug/Regimen	Pharmacokinetics		Toxicity		Efficacy	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
5-Fluorouracil	Higher clearance (26)					
5-FU + LV (27)				Higher		
5-FU + XX (6 NGCCT trials) (28)				Higher		
Adjuvant FOLFIRI (PETACC-3) (29)				Higher		
Adjuvant FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI (ACCENT database) (30)				Higher		
First line FOLFIRI/FOLFOX (ARCAD database) (31)				Higher		No difference in OS, PFS
First-line FOLFIRINOX (prospective trial) (32)				Higher		Higher OS
First-line FOLFIRI + bevacizumab/FOLFOX + bevacizumab/ FOLFOXIRI + bevacizumab (TRIBE trials) (33)				Higher		No difference in ORR, PFS
First-line FOLFOX + bevacizumab (SOFT trial) (34)				Higher		No difference in OS, PFS
Capecitabine						
Adjuvant capecitabine (BILCAP trial) (35)				Higher	Higher OS	
Paclitaxel	20% higher elimination (19)					
First-line paclitaxel + carboplatin (36)				Higher		Higher PFS
Oxaliplatin						
First-line S-1 + oxaliplatin (G-SOX trial) (37)				Higher		No difference in OS, PFS
First-line (?) S-1 + oxaliplatin + bevacizumab (SOFT trial) (34)				Higher		No difference in OS, PFS
Cisplatin						
Cisplatin-based therapy (prospective) (38)				Higher		
First-line ECF, ECX, EOF, EOX (4 UKNCRI trials) (39)				Higher		Higher OS
First-line S-1 + cisplatin (G-SOX trial) (37)						No difference in OS, PFS
First-line cisplatin-based therapy (ECOG 1594 trial) (40)				Higher		Higher OS and PFS
Doxorubicin	Higher clearance (21)			Higher (41-44)		
Irinotecan						
First-line FOLFIRI + bevacizumab (XELAVIRI trial) (45)			No difference		Higher OS and ORR	
Temozolomide						
Retrospective data (46)						Higher ORR
Adjuvant temozolomide (repository data) (47)						Higher OS

Özdemir BC et al. Endocrinology 2022, 163, 1-8

Toxicidad de la quimioterapia en cáncer de pulmón



Grade	Adverse Event Variable	Female	Male	*p*
Hematological parameters				
≥ Grade 1	Hemoglobin	291 (91%)	753 (98%)	<0.0001
	Platelets	172 (54%)	412 (54%)	0.72
	Neutrophils	273 (86%)	624 (81%)	0.14
≥ Grade 3	Hemoglobin	30 (9%)	78 (10%)	0.85
	Platelets	22 (7%)	46 (6%)	0.49
	Neutrophils	207 (65%)	465 (61%)	0.18
	Febrile neutropenia	22 (7%)	65 (8%)	0.42
Nonhematological parameters				
≥ Grade 1	Stomatitis	69 (22%)	139 (18%)	0.17
	Nausea/vomiting	249 (78%)	506 (66%)	0.0004
	Infection (nonneutropenic)	97 (30%)	217 (28%)	0.53
	Fatigue	261 (82%)	615 (80%)	0.57
	Renal	37 (12%)	117 (15%)	0.06
	Neuropathy	180 (56%)	452 (59%)	0.98
	Anorexia	151 (47%)	377 (49%)	0.78
≥ Grade 3	Stomatitis	4 (1%)	9 (1%)	0.84
	Nausea/vomiting	31 (10%)	48 (6%)	0.08
	Infection (nonneutropenic)	19 (6%)	66 (9%)	0.20
	Fatigue	56 (17%)	129 (17%)	0.67
	Renal	3 (1%)	16 (2%)	0.22
	Neuropathy	29 (9%)	92 (12%)	0.33
	Anorexia	13 (4%)	40 (5%)	0.35
Grade 5 adverse events (death) of all causalities		2 (1%)	15 (2%)	0.18

Wheatley-Price P et al. J Thorac Oncol. 2010;5: 640–648

Toxicidad de la quimioterapia en SCLC-EE

Sex-based retrospective analysis of four SCLC trials conducted by the NCI-C between 1987 and 1999: 1006 patients (648 males and 358 females)

Table 4. Comparison of Toxicity by Patient Sex

	Sex				
	Female (n = 358)		Male (n = 647)		
	No.	%	No.	%	*P*
Hematologic toxicity					
≥ grade 1					
Hemoglobin	200	55.9	250	38.6	< .0001
Platelets	134	37.4	231	35.7	.58
WBC	332	92.7	548	84.7	.0002
≥ grade 3					
Hemoglobin	58	16.2	49	7.6	< .0001
Platelets	39	10.9	53	8.2	.15
WBC	288	80.4	448	69.2	.0001
Nonhematologic toxicity					
≥ grade 1					
Stomatitis	60	16.8	54	8.3	< .0001
Emesis	275	76.8	435	67.2	.0014
Infection	50	14.0	92	14.2	.91
≥ grade 3					
Stomatitis	11	3.1	5	0.8	.0053
Emesis	69	19.3	95	14.7	.059
Infection	16	4.5	87	13.4	.40

Table 5. Logistic Regression: Grade 1 or Higher Toxicity

	Hgb		Platelets		WBC		Stomatitis		Emesis		Infection	
	Odds Ratio	*P*	Odds Ratio	*P*	Odds Ratio	*P*	Odds Ratio	*P*	Odds Ratio	*P*	Odds Ratio	*P*
Sex	0.42	.0001	0.71	.15	0.52	.0002	0.39	< .0001	0.60	.0020	0.97	.87
Age	0.78	.27	0.42	.0002	0.95	.77	0.98	.94	1.45	.017	0.91	.63
BSA	1.42	.34	1.32	.44	1.03	.89	0.76	.38	0.92	.68	0.77	.30
ECOG	0.69	.18	0.78	.40	1.20	.37	0.79	.43	0.94	.74	0.81	.37
Study												
BR.3 *v* BR.6	0.32	.0054	0.71	.39	5.26	< .0001	0.06	< .0001	5.69	< .0001	0.22	< .0001
BR.4 *v* BR.8	0.33	.0066	0.35	.018	4.37	< .0001	0.085	< .0001	2.65	< .0001	0.38	.0016
BR.6 *v* BR.8	0.36	.0010	1.38	.18	3.7	< .0001	0.23	< .0001	3.63	< .0001	0.75	.29
LDH												
Elevated *v* normal	1.21	.47	1.41	.20	1.04	.81	0.93	.78	0.72	.055	1.15	.51
Unknown *v* normal	3.02	< .0001	1.74	.066	1.92	.0063	1.42	.27	0.89	.58	1.17	.56

Abbreviations: Hgb, hemoglobin; BSA, body surface area; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactic dehydrogenase.

Singh S et al. J Clin Oncol 2005;23:850-856

Stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiotherapy

Toxicity	Grade	Female ($n = 44$)		Male ($n = 160$)		P value
		N	%	N	%	
Leukopenia	3	23	52	79	49	0.44
	4	9	21	33	21	
Neutropenia	3	13	30	49	31	0.19
	4	15	34	51	32	
Thrombocytopenia	3	1	2	5	3	0.97
	4	0		1	1	
Febrile neutropenia	3	9	21	37	23	0.59
	4	1	2	1	1	
Esophagitis	3	2	5	14	9	0.79

Sekine I et al. Jpn J Clin Oncol 2009;39(11):707–712

Toxicidad de los TKIs

Drug classification, *trial name* (indication)	n	Starting dose	Grade 3-4 AEs	Dose reduction rate	Discontinuation rate (for toxicity)	ORR	Sex moderation	
							Male	Female
ALK inhibitors								
ALEX, Phase III (ALK-positive NSCLC; First line treatment [1L]) (70)	303							
Alectinib vs		600 mg bid	41%	16%	11%	83%	45%	55%
Crizotinib		600 mg bid	50%	21%	13%	76%	42%	58%
BRAF + MEK inhibitors								
COMBI-d, Phase III (BRAF V600- positive melanoma, 1L) (71)	423							
Dabrafenib + placebo vs		150 mg bid	30%	NR	7%	53%	54%	46%
Dabrafenib + trametinib		150 mg bid + 2mg qd	32%		11%	69%	53%	47%
COLUMBUS, Phase III (BRAF V600-positive melanoma, 1L) (72)	577							
Encorafenib + binimetinib vs		450 mg qd + 45 mg bid	34%	48%	6%	63%	60%	40%
Encorafenib vs		300 mg qd	34%	70%	10%	51%	56%	44%
Vemurafenib		960 bid	37%	61%	14%	40%	58%	42%
EGFR inhibitors								
LUX-Lung 3, Phase III (EGFR mutant NSCLC; 1L) (73)								
Afatinib vs chemotherapy	345	40 mg qd	49%	NR	8%	56%	36%	63%
EURTAC, Phase III (EGFR mutant NSCLC; 1L) (74)								
Erlotinib vs chemotherapy	174	150 mg qd	45%	21%	13%	58%	33%	67%
FLAURA, Phase III (EGFR mutant NSCLC; 1L) (75)	556							
Osimertinib vs		80 mg qd	34%	4%	13%	80%	36%	63%
Erlotinib/Gefitinib		140 mg qd/250 mg qd	45%	5%	18%	76%	38%	62%

Özdemir BC et al. Endocrinology 2022, 163, 1-8

EGFR TKIs: Interstitial Lung Disease

Table 1. Relationship Between Clinical Variables and ILD, Antitumor Response, and Survival in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib

	ILD					Antitumor Response				Survival			
		Patients With ILD					Responders						
Variable	Total No. of Patients	No.	%	*P*		Total No. of Patients	No.	%	*P*	Total No. of Patients	Median Survival (days)	*P*	
Age, years													
< 70	1,047	39	3.7	.446		1,042	230	22.1	.024	1,044	296.4	18	
≥ 70	672	30	4.5			671	118	17.6		669	333		
Sex													
Female	631	6	1.0	< .001		627	222	35.4	< .001	631	499	< .001	
Male	1,088	63	5.8			1,086	126	11.6		1,082	230		
Smoking status													
No smoking history	658	5	0.8	< .001		653	225	34.5	< .001	658	467	< .001	
Positive	1,013	63	6.2			1,012	116	11.5		1,008	227		

Ando M et al. J Clin Oncol 2006;24:2549-56

EGFR TKIs: Interstitial Lung Disease

Table 2. Risk Factors for Interstitial Lung Disease Identified by Multivariate Logistic Regression Analysis (n = 1,586*)

Variable	Odds Ratio	95% CI	*P*
Male	3.10	1.15 to 8.36	.025
Positive smoking history	4.79	1.69 to 13.54	.003
Coincidence of IP	2.89	1.06 to 7.84	.038
BSA of < 1.5 m^2	1.67	0.98 to 2.83	.059

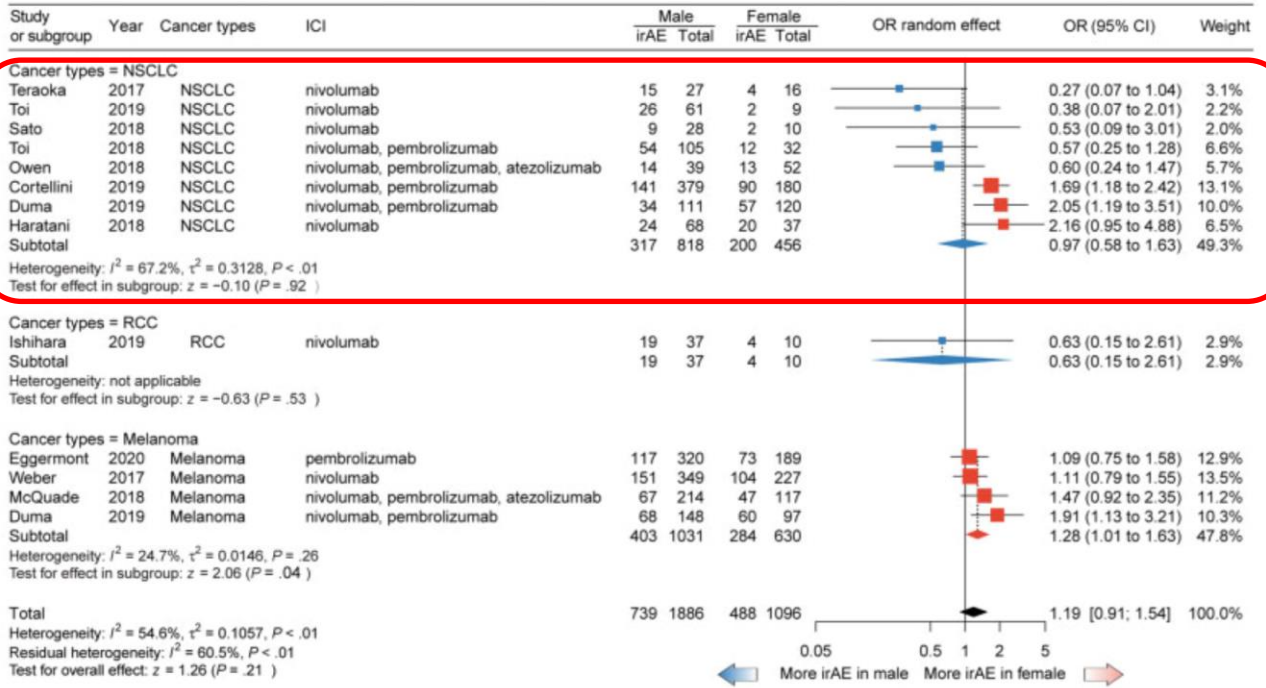
Abbreviations: IP, interstitial pneumonia; BSA, body-surface area.

*Including 66 patients with gefitinib-induced interstitial lung disease.

Ando M et al. J Clin Oncol 2006;24:2549-56

Association between sex and immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitor therapy

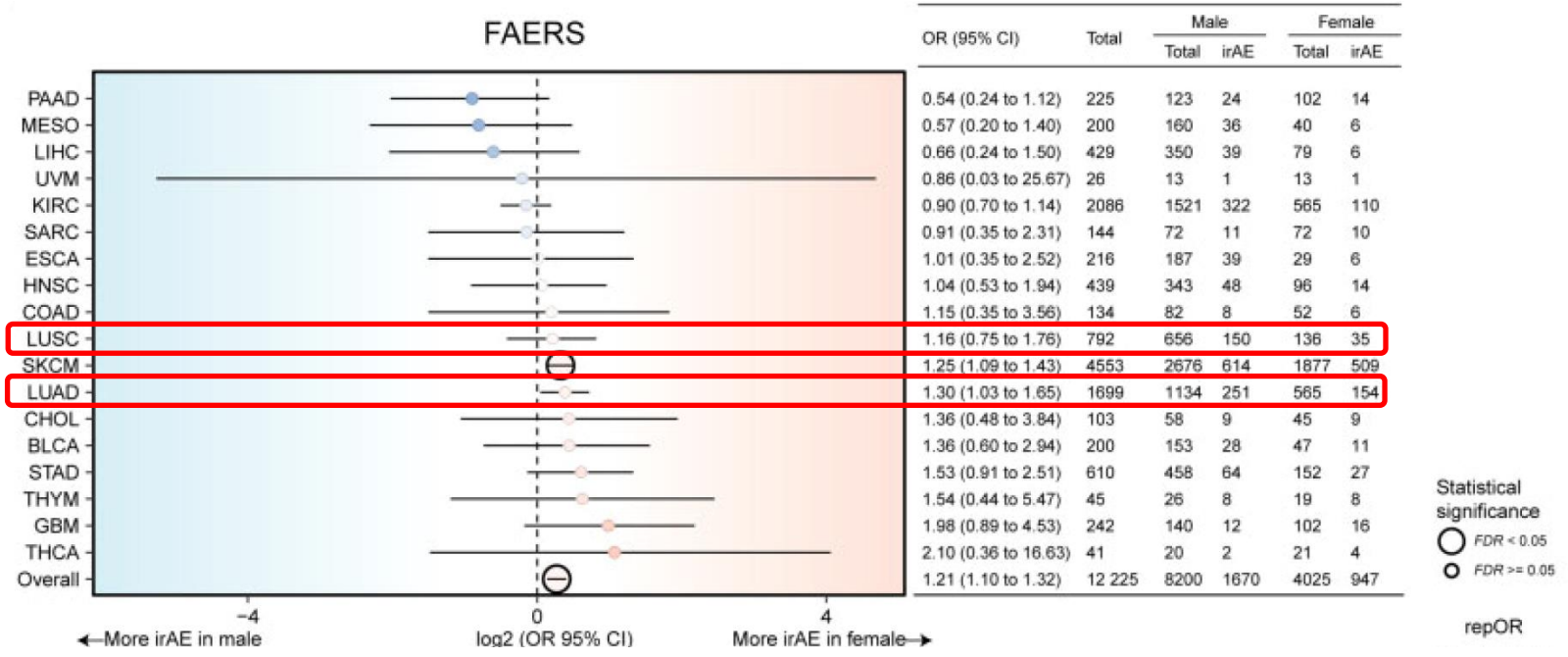
A meta-analysis using 13 clinical studies that reported on 1096 female patients and 1886 male patients



Jing Y et al. JNCI J Natl Cancer Inst (2021) 113(10): djab035

Association between sex and irAE based on Real-World Pharmacovigilance Data

Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)

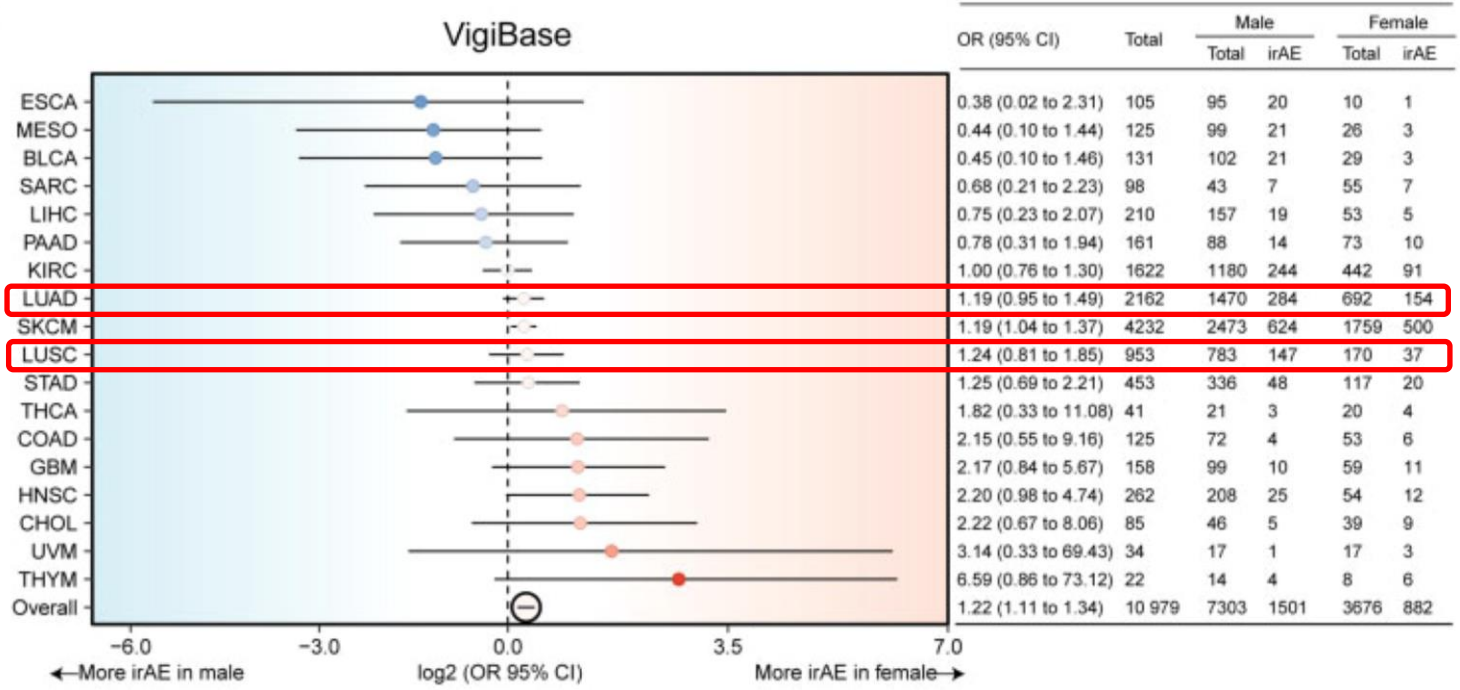


	OR (95% CI)	Total	Male		Female	
			Total	irAE	Total	irAE
PAAD	0.54 (0.24 to 1.12)	225	123	24	102	14
MESO	0.57 (0.20 to 1.40)	200	160	36	40	6
LIHC	0.66 (0.24 to 1.50)	429	350	39	79	6
UVM	0.86 (0.03 to 25.67)	26	13	1	13	1
KIRC	0.90 (0.70 to 1.14)	2086	1521	322	565	110
SARC	0.91 (0.35 to 2.31)	144	72	11	72	10
ESCA	1.01 (0.35 to 2.52)	216	187	39	29	6
HNSC	1.04 (0.53 to 1.94)	439	343	48	96	14
COAD	1.15 (0.35 to 3.56)	134	82	8	52	6
LUSC	1.16 (0.75 to 1.76)	792	656	150	136	35
SKCM	1.25 (1.09 to 1.43)	4553	2676	614	1877	509
LUAD	1.30 (1.03 to 1.65)	1699	1134	251	565	154
CHOL	1.36 (0.48 to 3.84)	103	58	9	45	9
BLCA	1.36 (0.60 to 2.94)	200	153	28	47	11
STAD	1.53 (0.91 to 2.51)	610	458	64	152	27
THYM	1.54 (0.44 to 5.47)	45	26	8	19	8
GBM	1.98 (0.89 to 4.53)	242	140	12	102	16
THCA	2.10 (0.36 to 16.63)	41	20	2	21	4
Overall	1.21 (1.10 to 1.32)	12 225	8200	1670	4025	947

Jing Y et al. JNCI J Natl Cancer Inst (2021) 113(10): djab035

Association between sex and irAE based on Real-World Pharmacovigilance Data

VigiBase (OMS)



	OR (95% CI)	Total	Male		Female	
			Total	irAE	Total	irAE
ESCA	0.38 (0.02 to 2.31)	105	95	20	10	1
MESO	0.44 (0.10 to 1.44)	125	99	21	26	3
BLCA	0.45 (0.10 to 1.46)	131	102	21	29	3
SARC	0.68 (0.21 to 2.23)	98	43	7	55	7
LIHC	0.75 (0.23 to 2.07)	210	157	19	53	5
PAAD	0.78 (0.31 to 1.94)	161	88	14	73	10
KIRC	1.00 (0.76 to 1.30)	1622	1180	244	442	91
LUAD	1.19 (0.95 to 1.49)	2162	1470	284	692	154
SKCM	1.19 (1.04 to 1.37)	4232	2473	624	1759	500
LUSC	1.24 (0.81 to 1.85)	953	783	147	170	37
STAD	1.25 (0.69 to 2.21)	453	336	48	117	20
THCA	1.82 (0.33 to 11.08)	41	21	3	20	4
COAD	2.15 (0.55 to 9.16)	125	72	4	53	6
GBM	2.17 (0.84 to 5.67)	158	99	10	59	11
HNSC	2.20 (0.98 to 4.74)	262	208	25	54	12
CHOL	2.22 (0.67 to 8.06)	85	46	5	39	9
UVM	3.14 (0.33 to 69.43)	34	17	1	17	3
THYM	6.59 (0.86 to 73.12)	22	14	4	8	6
Overall	1.22 (1.11 to 1.34)	10 979	7303	1501	3676	882

Jing Y et al. JNCI J Natl Cancer Inst (2021) 113(10): djab035

Conclusiones

- Los tratamientos con quimioterapia producen mayor toxicidad en mujeres que en hombres, principalmente toxicidad hematológica y náuseas
- Toxicidad variable de los TKIs (EGFR TKI: ILD mayor en hombres)
- Similar toxicidad de la inmunoterapia con anti-PD1/PD-L1
- Se necesita un mayor incremento de la representación de la mujeres en los ensayos clínicos y reportar los datos de toxicidad de forma separada
- Diseñar los ensayos para permitir análisis de subgrupos por sexo, tanto para respuesta como para toxicidad, fundamentalmente en ensayos tempranos
- El diseño de estudios específicos para mujeres permitirían una mayor comprensión de la biología y el curso del cáncer de pulmón, así como el desarrollo de programas de soporte específicos para mejorar la eficacia de los tratamientos