

Elisabetta Abruzzese, UOC Ematologia Ospedale S. Eugenio, ASL Roma2

Tumori ematologici: il ruolo del genere nella clinica e nella risposta terapeutica

Dalla biologia alla tossicità, fino alle scelte di cura



Stesso tumore. Stessa terapia. Stesso risultato?

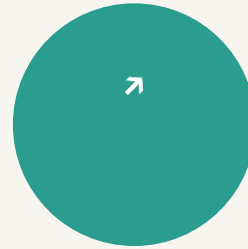
La medicina di precisione usa genoma, RNA, proteine, metabolismo e caratteristiche cliniche. Ma spesso dimentica una variabile evidente: il sesso biologico.

Il sesso biologico è una variabile prognostica e terapeutica spesso sottovalutata nelle neoplasie ematologiche.



INCIDENZA

Molte neoplasie ematologiche sono più frequenti negli uomini.



OUTCOME

A parità di diagnosi, prognosi e storia naturale possono differire.



TOSSICITÀ

Le donne mostrano più eventi avversi severi in grandi dataset oncologici.

La domanda non è “uomo o donna?” → è: “questa differenza deve cambiare ciò che facciamo?”

Sex ≠ Gender

Due dimensioni diverse, che possono interagire nello stesso paziente.

SESSO BIOLOGICO=variabile biologica

- cromosomi sessuali
- ormoni
- composizione corporea
- immunità
- farmacocinetica
- ematopoiesi



GENERE=dimensione socio culturale

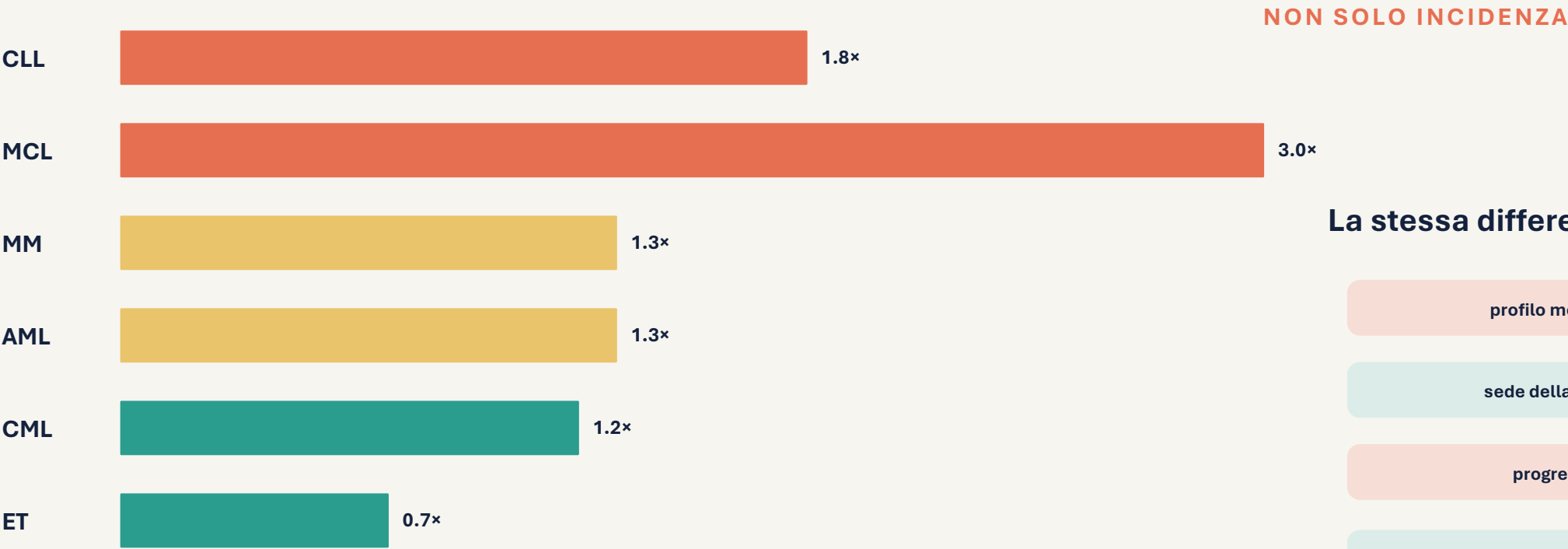
- ruoli sociali e caregiving
- accesso alle cure
- comportamenti di salute
- aderenza
- percezione e reporting dei sintomi
- fertilità e scelte riproduttive
- realtà culturali e religiose diverse

Medicina personalizzata=“-omica”+sesso biologico+genere
Medicina di genere non significa medicina della donna: significa aggiungere informazioni utili alla medicina personalizzata.
Il risultato clinico nasce dalla loro interazione.

La maggior parte delle neoplasie ematologiche è più frequente nei maschi

Il pattern non è uniforme: ET è un'eccezione importante.

Rapporto approssimativo M:F



La stessa differenza si ritrova in:

- profilo molecolare
- sede della trombosi
- progressione
- sopravvivenza
- tossicità

Rapporti indicativi da letteratura epidemiologica; il rapporto varia con età, popolazione e sottotipo.

Quattro vie che possono creare differenze

Non un singolo meccanismo, ma una rete.



→ Fenotipo della malattia → risposta → tossicità → outcome

Il cromosoma X: una spiegazione biologica



Molti geni immunoregolatori sono localizzati sul **cromosoma X**



Le donne hanno un vantaggio **immunologico**



Maggiore sorveglianza immunitaria



Maggiore predisposizione alle **malattie autoimmuni**



La doppia dose di geni immunitari e la loro espressione mosaica conferiscono alle donne un **vantaggio immunitario**, ma le rendono anche più suscettibili alle **malattie autoimmuni**.

CROMOSOMA X



ESEMPI DI GENI IMMUNOREGOLATORI

TLR7

Riconoscimento e risposta antivirale

FOXP3

Regolazione dei linfociti T

CXCR3

Migrazione dei linfociti

CD40LG

Attivazione dei linfociti B

IL2RG

Segnalazione interleuchine

INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X (LYONIZZAZIONE)

DONNA (XX)



X attivo X inattivo



Mosaico di cellule con espressione di geni da entrambi gli X

Maggiore diversità e robustezza della risposta immunitaria

UOMO (XY)



X attivo Y



Un solo X attivo

Minore ridondanza genetica immunitaria

Sesso e immunità



DONNA



↑ risposta T

Maggiore attivazione e funzione dei linfociti T CD4+ e CD8+



↑ produzione anticorpi

Più alti livelli di immunoglobuline e risposta anticorpale



↑ immunità innata

Maggiore attività di cellule NK, dendritiche e macrofagi

Vantaggio immunologico complessivo:
maggiore sorveglianza e controllo delle infezioni e delle cellule anomale



Le differenze immunologiche tra i sessi possono influenzare la
risposta alle immunoterapie
e il rischio di tossicità immuno-correlata.



UOMO



↑ immunosoppressione relativa

Risposta immunitaria meno vigorosa, maggiore attività di cellule T regolatorie e citochine immunosoppressive



↑ rischio di alcune neoplasie

Maggiore incidenza di molte neoplasie ematologiche e di alcuni tumori solidi

Maggiore suscettibilità a infezioni severe
e a trasformazioni neoplastiche



Immunoterapia
(es. anti-PD-1)



Attivazione del sistema
immunitario



Risposta clinica
Efficacia



Tossicità immuno-
correlata

Tossicità: una differenza che possiamo misurare

23.296 pazienti, 202 trial SWOG: le donne avevano più eventi avversi severi.

+34%

**rischio di severe AEs
vs uomini**

+49%

**con immunoterapia
nel dataset analizzato**

Dose “standard” ≠ esposizione biologica identica

Perché può succedere?

- esposizione farmacologica
- metabolismo/clearance
- composizione corporea
- farmacogenomica
- differenze immunitarie
- reporting dei sintomi

La dose è uguale. Il viaggio del farmaco può non esserlo.



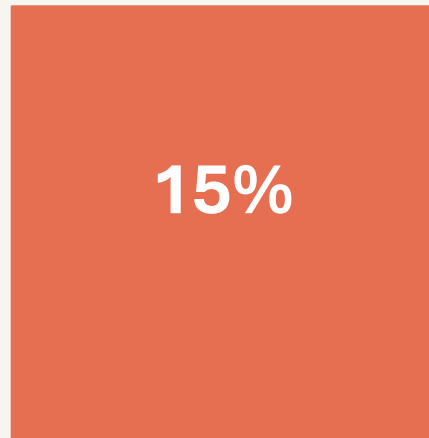
STESSA DOSE → diversa esposizione → diversa efficacia / tossicità

Concetto generale di farmacocinetica sesso-specifica; l'effetto varia per singolo farmaco.

CLL: il paradigma della differenza di genere

Nelle coorti classiche, le donne hanno mostrato biologia più favorevole e sopravvivenza più lunga.

10-year overall survival



UOMINI

27%

DONNE

Incidenza quasi doppia nei maschi
Prognosi peggiore nel sesso maschile
Progressione più rapida

Perché?

Nelle donne: più IGHV mutato, meno TP53/11q,
meno CD38/ZAP-70.

Migliore risposta al trattamento, ma più tossicità.

Biologia e farmacologia possono puntare in direzioni diverse.

MPN: stessa mutazione driver, malattia diversa?

Il sesso modifica fenotipo, mutational burden e tipo di complicanza.

DONNE

- ET più frequente
- più giovani alla diagnosi
- più trombosi splancniche
- symptom burden spesso maggiore
- outcome mediamente più favorevole

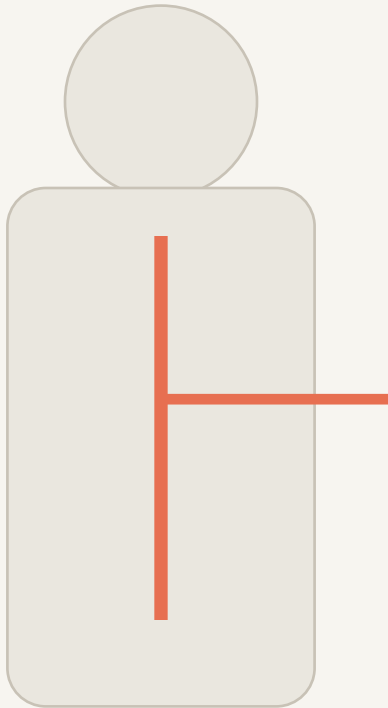
UOMINI

- PV/MF più frequenti
- più mutazioni somatiche
- più high-risk mutations
- più trasformazione MF/AML
- sopravvivenza inferiore

Stein et al. Hematologica 2010; Szuber et al. Am J Hematol 2025.

La trombosi racconta una storia diversa

Non conta solo “quanto” rischio: conta anche “dove”.



SPLANCNICO

NELLE DONNE CON MPN

Le sedi venose “inusuali” — splancniche, cerebrali, placentari — sono particolarmente rilevanti.

NELLA PRATICA

Una trombosi splancnica in una giovane donna può essere la prima manifestazione che porta alla diagnosi di MPN.

Il sesso può cambiare il fenotipo della complicanza, non solo la sua probabilità.

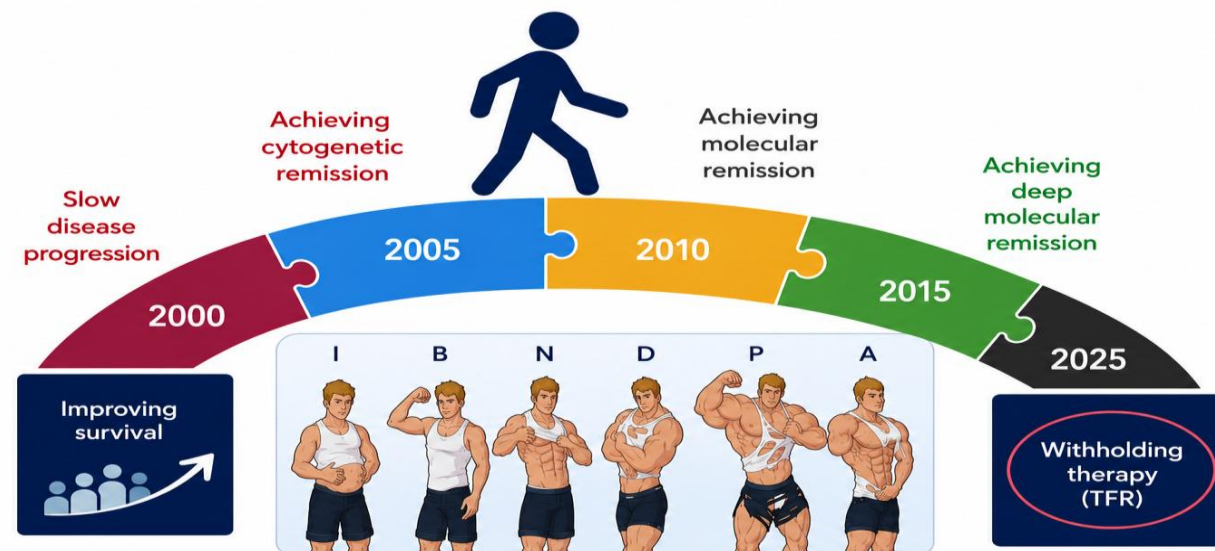
CML: quando la biologia incontra il progetto di vita

Qui il sesso non è soltanto prognosi: può cambiare la strategia terapeutica.



Imatinib
Bosutinib
Nilotinib
Dasatinib
Ponatinib
Asciminib

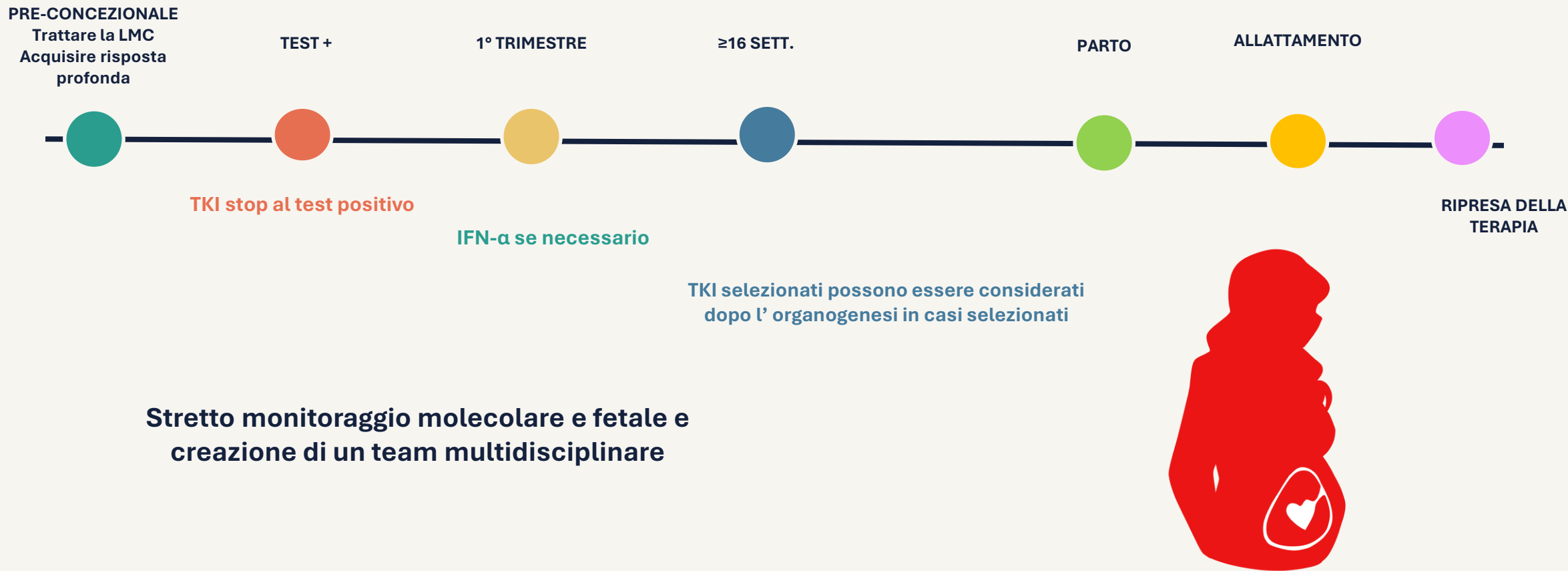
TREATMENT GOALS



La “migliore” terapia non è sempre quella con la massima potenza oggi:
può essere quella che preserva le opzioni di domani.

Gravidanza: il tempo diventa una variabile terapeutica

La pianificazione conta.



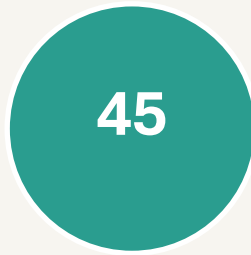
Abruzzese et al, Blood 2026.

Fertilità non è un “extra”: è un endpoint clinico

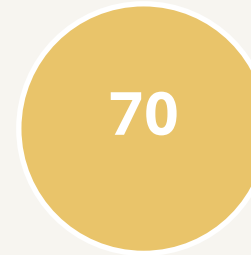
La stessa diagnosi può avere implicazioni diverse a 25, 45 o 70 anni.



**fertilità
contraccezione
gravidanza**



**famiglia
carriera
menopausa precoce**



**comorbidità
fragilità
caregiving**

**La medicina di genere è anche medicina del ciclo di vita.
La terapia deve inserirsi nella vita del paziente, non il contrario**

Linfomi: differenze reali, ma non una sola storia

Incidenza, immunità, farmacologia e survivorship si sovrappongono.

INCIDENZA

predominanza maschile in diversi sottotipi

OUTCOME

in alcuni setting le donne hanno outcome migliori

TOSSICITÀ

differenze ematologiche e non ematologiche

SURVIVORSHIP

fertilità, menopausa, sessualità, fatigue

Messaggio: non trasformare “sesso” in uno stereotipo. Va analizzato per sottotipo, farmaco ed endpoint.

Stiamo davvero analizzando il sesso biologico?

Analisi 2025 di 182 trial alla base di linee guida NCCN.

90.6%

NON riportava outcome disaggregati per sesso



POCHISSIMI DATI

Pochissimi trial riportano analisi per sesso

ANCORA PIÙ RARE ANALISI PROSPETTICHE

La valutazione sesso-specifica è raramente pianificata a priori

OPPORTUNITÀ PER LA MEDICINA DI PRECISIONE

Una variabile biologica semplice può aggiungere informazione

Cosa dovrebbe cambiare?



STRATIFICAZIONE PER SESSO

analisi e report per sesso



ANALISI FARMACOCINETICHE

esposizione e clearance



ENDPOINT DI FERTILITÀ

funzione riproduttiva



ENDPOINT DI GRAVIDANZA

outcome materni e fetali



QoL DIFFERENZIATA

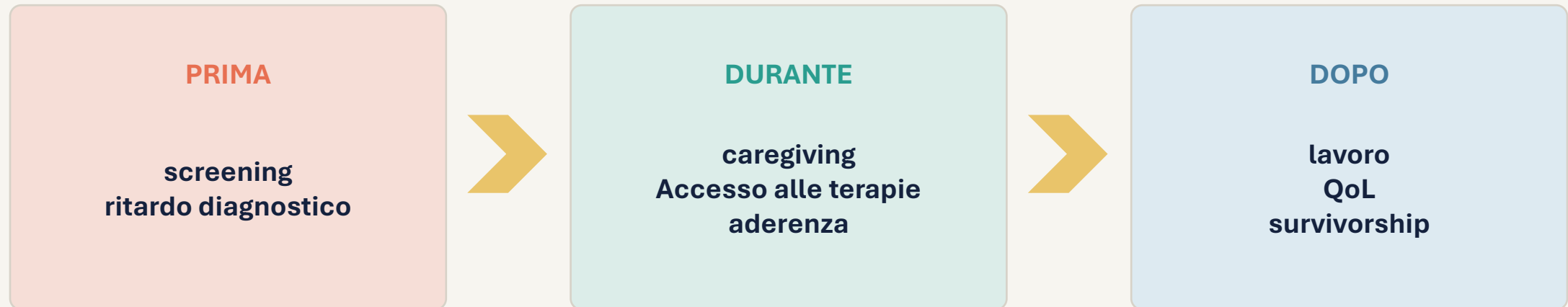
PROs e tossicità

Nei 41 trial che fornivano info, più di 1/3 (36.5%) riportava differenze di outcome.
Nessuno dei 182 trial riportava separatamente per sesso i dati di tossicità.

Non possiamo personalizzare ciò che non misuriamo.

Dalla biologia alla realtà quotidiana

Il genere può influenzare ciò che accade prima, durante e dopo la terapia.



Questi fattori non sono “confondenti”: fanno parte dell’outcome reale del paziente.

Precision medicine: Cosa cambia nella pratica?

Cinque domande semplici da aggiungere alla medicina di precision nella pratica clinica.

1

Questa malattia ha un fenotipo sesso-specifico?

2

Il farmaco ha dati di efficacia/tossicità per sesso?

3

Fertilità o gravidanza possono cambiare la sequenza terapeutica?

4

Ci sono barriere di genere ad accesso o aderenza?

5

Sto misurando QoL e tossicità nello stesso modo?

Tre stereotipi da abbandonare

MITO

“Medicina di genere = medicina della donna”



REALTÀ

Studia differenze e interazioni che riguardano tutti.

MITO

“Se la dose è uguale, il trattamento è uguale”



REALTÀ

Esposizione e tossicità possono essere diverse.

MITO

“Gravidanza è una parentesi”



REALTÀ

Può richiedere pianificazione terapeutica anni prima.

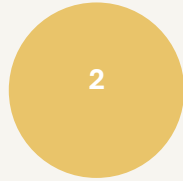
Precision medicine needs one more dimension

Sesso e genere non sostituiscono genomica, età o comorbidità: le completano.



BIOLOGIA

incidenza e fenotipo



TERAPIA

efficacia e tossicità



VITA

fertilità e ciclo di vita



EVIDENZA

trial sesso-disaggregati

**La domanda finale non è: “esistono differenze?”
È: “quando sono abbastanza importanti da cambiare una decisione?”**

Conclusioni

Sesso biologico e genere: due dimensioni diverse, entrambe necessarie alla medicina di precisione.

SESSO

biologia • malattia •
farmaco

GENERE

vita • accesso • scelte di
cura

1

Le neoplasie ematologiche mostrano importanti differenze legate al sesso.

2

Biologia, prognosi e tossicità non sono identiche nei due sessi.

3

CML e MPN sono modelli particolarmente evidenti dell'impatto clinico di sesso e genere.

4

I trial futuri dovrebbero includere sistematicamente analisi sesso-specifiche.

5

La medicina di precisione del futuro dovrà essere anche una medicina di genere.



SEX MATTERS.

Nelle neoplasie ematologiche, considerare il sesso e il genere non è più un'opzione, ma una componente essenziale della medicina di precisione.

PRECISION MEDICINE + SEX + GENDER

Per approfondire

1. Paltiel et al. Are we ignoring sex differences in haematological malignancies? Br J Haematol. 2025.
2. Unger JM et al. Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in patients receiving immunotherapy in cancer clinical trials. J Clin Oncol. 2022
3. Catovsky D et al. The clinical significance of patients' sex in CLL. Haematologica. 2014
4. Karantanos et al. Sex determines presentation and outcomes in MPN and is related to sex-specific differences in the mutational burden. Blood Adv. 2020
5. Szuber N et al. Topics of Interest in Women With Myeloproliferative Neoplasms. Am J Hematol. 2025.
6. Anasarian MA Sex and Gender in Myeloid and Lymphoblastic Leukemias and Multiple Myeloma: From Molecular Mechanisms to Clinical Outcomes. 2025.
7. Abruzzese et al. How I manage CML during pregnancy. Blood 2026
8. Stein et al. Sex differences in the *JAK2*^{V617F} allele burden in chronic myeloproliferative disorders.

Grazie