УДК 616.33-006.6

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM622874>

© This work is licensed under CC BY 4.0

© Authors, 2024

Половая специфика онкологических заболеваний: рак желудка и колоректальный рак

И.Г. Гатауллин¹, Р.М. Динов¹, Б.И. Гатауллин^{1, 2}, Я.А. Эрперт¹¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Казань, Россия)²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Казань, Россия)

Аннотация

С каждым днем медицина стремится стать более персонализированной, ориентированной непосредственно на пациента. Немалая роль в этом направлении отводится половым особенностям человека, от которых зависит его физиология, патогенез развивающихся в нем заболеваний, а также его реакция на лечение.

Исторически сложилось так, что большинство исследований проводятся на мужских клетках, самцах мышей и мужчинах. Женщин детородного возраста исключали из исследований для их безопасности, считая их клетки идентичными мужским, и в результате медицинские исследования были сосредоточены только на мужской физиологии. Однако данный подход был в корне неверным, поскольку представители разных полов отличаются по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и прогрессированию заболеваний, а также реакциям на оказываемое лечение. Знание данных особенностей может помочь врачу-клиницисту в ведении пациентов в своей практике. Литературный обзор нацелен на изучение особенностей течения у мужчин и женщин рака желудка и колоректального рака.

Ключевые слова: пол, гендер, рак желудка, колоректальный рак.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Гатауллин И.Г., Динов Р.М., Гатауллин Б.И., Эрперт Я.А. Половая специфика онкологических заболеваний: рак желудка и колоректальный рак. Наука и инновации в медицине. 2024;9(1):XX-XX. <https://doi.org/10.35693/SIM622874>

Сведения об авторах

Гатауллин И.Г. – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины.

<https://orcid.org/0000-0001-5115-6388>

E-mail: ilgizg@list.ru

Динов Р.М. – ординатор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины.

<https://orcid.org/0000-0001-5610-4588>

E-mail: rishatdinov@mail.ru

Гатауллин Б.И. – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии Института фундаментальной медицины и биологии.

<https://orcid.org/0000-0003-1695-168X>

E-mail: bulatg@list.ru

Эрперт Я.А. – ординатор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины.

<https://orcid.org/0009-0007-0937-928X>

E-mail: yana.erpert@bk.ru

Автор для переписки

Гатауллин Булат Ильгизович

Адрес: Институт фундаментальной медицины и биологии КФУ, ул. Карла Маркса, 76, г. Казань, Республика Татарстан, Россия, 420012.

E-mail: bulatg@list.ru

Список сокращений

РЖ – рак желудка; КРР – колоректальный рак;

ЗНО – злокачественное образование.

Получено: 30.10.2023

Одобрено: 19.01.2024

Опубликовано: 06.02.2024

Gender-specific aspects of oncological diseases: focus on stomach cancer and colorectal cancer

Ilgiz G. Gataullin¹, Rishat M. Dinov¹, Bulat I. Gataullin^{1, 2}, Yana A. Erpert¹¹Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)²Kazan (Volga region) Federal University (Kazan, Russia)

Abstract

With each passing day, medicine strives to become more personalized, centered directly on the patient. A significant aspect of this dynamic involves the consideration of patients' gender, which influences their physiology, the pathogenesis of developing diseases, and their response to treatment.

Historically, most research has been conducted on male cells, male mice, and men, with women of childbearing age often excluded from studies for their safety. It was assumed that female cells were identical to male cells, leading medical research to be predominantly focused on male physiology. However, this approach was fundamentally flawed, as individuals of different sexes differ in terms of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, disease progression, and responses to treatment.

Knowledge of these gender-specific characteristics can aid clinicians in their patient management.

This literature review aims to examine the peculiarities of cancer progression in men and women, specifically in the cases of stomach and colorectal cancer.

Keywords: sex, gender, stomach cancer, colorectal cancer.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Gataullin IG, Dinov RM, Gataullin BI, Erpert YaA. Gender-specific aspects of oncological diseases: focus on stomach cancer and colorectal cancer. Science and Innovations in Medicine. 2024;9(1):XX-XX. <https://doi.org/10.35693/SIM622874>

Information about authors

Ilgiz G. Gataullin – PhD, Professor, Department of Oncology, Radiology and Palliative Care.

<https://orcid.org/0000-0001-5115-6388>

E-mail: ilgizg@list.ru

Rishat M. Dinov – oncologist and a Resident of the Department of Oncology, Radiology, and Palliative Medicine.
<https://orcid.org/0000-0001-5610-4588>
E-mail: rishatdinov@mail.ru

Bulat I. Gataullin – PhD, Associate professor, Department of Surgery at the Institute of Fundamental Medicine and Biology.
<https://orcid.org/0000-0003-1695-168X>
E-mail: bulatg@list.ru

Yana A. Erpert – resident of the Department of Oncology, Radiology, and Palliative Medicine.

<https://orcid.org/0009-0007-0937-928X>
E-mail: yana.erpert@bk.ru

Corresponding Author

Bulat I. Gataullin

Address: Institute of Fundamental Medicine and Biology,
Kazan Federal University, 76 Karl Marx st., Kazan,
Republic of Tatarstan, Russia, 420012.

E-mail: bulatg@list.ru

Received: 30.10.2023

Accepted: 19.01.2024

Published: 06.02.2024

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

С каждым днем медицина стремится стать более персонализированной, ориентированной непосредственно на пациента, и немалая роль в этом направлении отводится половым особенностям человека, от которых зависит его физиология, патогенез развивающихся в нем заболеваний, а также его реакция на лечение. Исторически сложилось так, что большинство исследований проводятся на мужских клетках, самцах мышей и мужчинах. Женщин детородного возраста исключали из исследований для их безопасности, считая их клетки идентичными мужским, и в результате медицинские исследования были сосредоточены только на мужской физиологии. Однако данный подход был в корне неверным, поскольку представители разных полов отличаются по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и прогрессированию заболеваний, а также реакциям на оказываемое лечение.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак желудка составляет 7,0%, ободочной кишки – 7,0%, прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса – 5,8%. У женщин злокачественные новообразования ободочной кишки составляют 7,2%, прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса – 4,6%, желудка – 4,2%. Соотношения показателей заболеваемости мужского и женского населения различаются в разных возрастных группах: 15–29 лет – 0,6; 30–39 лет – 0,4; 40–49 лет – 0,5; 50–59 лет – 1,0; 60–69 лет – 1,6; 70–79 лет – 1,9; 80 лет и старше – 1,7. Максимальное число заболеваний приходится на возрастную группу 65–69 лет (18,1%): у мужчин – 20,6%, у женщин – 15,9%. В возрастной группе 60 лет и старше диагностируются 73,2% случаев заболевания в мужской и 66,3% в женской популяциях [1]. С учетом разной распространенности опухолевых заболеваний у мужчин и женщин назревает вопрос о возможной взаимосвязи пола с уровнем заболеваемости и результатами лечения злокачественных новообразований. Знание данных особенностей может помочь врачу-клиницисту в ведении пациентов в своей практике.

■ ЦЕЛЬ

Изучение особенностей течения онкологических заболеваний у мужчин и женщин, в частности рака желудка (РЖ) и колоректального рака (КРР), а также зависимости результатов лечения злокачественных новообразований от пола пациента.

■ МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed и Cochrane Database of Systematic reviews с

использованием следующей стратегии поиска: (colon OR colorectal OR rectal) (stomach OR cardioesophageal) AND (cancer OR adenocarcinoma OR neoplasms OR carcinoma) AND (sex OR gender) AND (age). Ограничения по языку, году или статусу публикации не применялись.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА И КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Половой диморфизм у людей начинается еще до рождения и обусловлен наличием XX или XY кариотипа, который определит будущее развитие половых органов плода (примером зависимости онкологических заболеваний на данном этапе является наследование различных онкогенов с Y-хромосомой (RNA-binding motif on Y chromosome)). Далее гормоны, вырабатываемые в основном половыми железами, направляют развитие клеток и физиологические особенности в определенную сторону уже на эпигенетическом уровне и влияют на организм до момента прекращения их выделения. Так, половой диморфизм здесь проявляется протективным действием эстрогенов по отношению к раку печени и КРР, чего не было обнаружено у тестостерона [2].

Разницу полов обуславливают не только биологические особенности. Важную роль играют социальные и психологические аспекты: мужчины чаще работают на вредных производствах, больше подвержены пагубным привычкам (алкоголь, курение, неправильное питание), менее охотно посещают врачей и менее комплаентны назначаемому лечению [3]. При этом маловероятно, что риск злокачественных новообразований (ЗНО) определяют только гендерные паттерны поведения, поскольку после соответствующей поправки на эти факторы у взрослых мужчин риск возникновения рака по-прежнему выше, чем у женщин [4]. Преобладание мужчин в онкологических заболеваниях, поражающих оба пола, очевидно во всем мире, среди представителей всех рас и всех возрастов [5].

ЗНО занимают второе место в числе причин смерти во многих странах, в том числе России, причем в структуре онкологических заболеваний в мире РЖ и КРР входят в первую десятку как по заболеваемости, так и по смертности для обоих полов.

Согласно данным GLOBOCAN 2020, РЖ занимает пятое место в структуре заболеваемости ЗНО: было обнаружено 1 089 103 новых случая РЖ, что составляет 5,6% от всех ЗНО, из них 719 523 (66%) заболевших – мужчины и 369 580 (34%) – женщины. Смертность от РЖ составила 768 793 случаев – 7,7% от всех ЗНО и четвертое место среди них; при этом 502 788 (65,4%) случаев составили мужчины и 266 005 (34,6%) – женщины. У мужчин РЖ

занимает четвертое место как по заболеваемости (7,1%), так и по смертности (9,1%); у женщин – 7 место по заболеваемости (4%) и пятое по смертности (6%). Следует отметить, что около 75% случаев заболеваемости и смертности регистрируются в Азии [6]. В России в 2022 году было обнаружено 29 830 (4,6% от всех ЗНО) случаев РЖ (из них на I стадии – 17,1%, II – 24,4%, III – 19,6%, IV – 37,9% и 1% с неустановленной стадией), пятилетняя выживаемость составила 58,5% [1].

Для КРР в мировой статистике значения были следующими: третье место по заболеваемости ЗНО, 1 931 590 новых случаев, что составляет примерно 10% от всех ЗНО. Среди них 1 065 960 (55,2%) – мужчины и 865 630 (44,8%) – женщины. По смертности КРР составил 935 173 (9,4%) случая и уступает в этом лишь раку легкого, причем из числа умерших 515 637 (55,1%) были мужчины и 419 536 (44,9%) – женщины. У мужчин КРР занимал третье место по заболеваемости (10,6%) и смертности (9,3%); у женщин – второе место по заболеваемости (9,4%) и третье по смертности (9,5%) [6]. В РФ в 2022 году зарегистрировано 40 266 случаев рака ободочной кишки (из них на I стадии – 15,1%, II – 35,4%, III – 22,6%, IV – 26,1% и 0,8% с неустановленной стадией), пятилетняя выживаемость составила 55,4% и 29 724 случая рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (из них на I стадии – 15,7%, II – 31,9%, III – 29,7%, IV – 21,9% и 0,9% с неустановленной стадией), пятилетняя выживаемость – 54,7% [1].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Несмотря на снижение общей заболеваемости РЖ, он остается одним из наиболее распространенных и смертоносных видов рака во всем мире. Заболеваемость и смертность от РЖ в мире сильно различаются. Одна из наиболее отличительных характеристик РЖ – географическая, расовая и половая дифференциация [7].

Большинство случаев РЖ составляют аденокарциномы (около 90%), в то время как остальные опухоли (саркомы, лимфомы, нейроэндокринные опухоли) довольно редки [8, 9]. Основными гистологическими вариантами аденокарциномы являются кишечный и диффузный типы, которые различаются по эпидемиологическим показателями, в том числе по полу [10, 11]. Так, диффузная аденокарцинома чаще встречается у женщин, а кишечная преобладает у мужчин [12].

Топографически РЖ подразделяется на кардиальный и некардиальный. Обе локализации имеют как общие факторы риска (курение, радиация, наследственность), так и более специфичные (ожирение и гастроэзофагельная болезнь желудка для кардиального рака и инфекция *H.pylori* для некардиального) [11, 13]. Как кардиальный, так и некардиальный РЖ чаще встречается у мужчин, чем у женщин, причем половые различия более заметно выражены при раке кардии [14]. Данные различия могут быть обусловлены большей инфицированностью *H.pylori* и приверженностью к табаку у мужчин, а также возможному протективному действию эстрогенов у женщин [15], однако убедительных и исчерпывающих данных по этому вопросу пока не предоставлено. Кроме того, защитное

действие эстрогенов преимущественно было показано для кардиального рака и кишечного типа аденокарциномы [16, 17], в то время как для некардиальной локализации и диффузного типа большее влияние оказывают другие факторы риска (*H.pylori*), особенно их воздействие в раннем возрасте. В пользу данного предположения свидетельствует отсутствие снижения половых различий в заболеваемости некардиальным раком желудка с возрастом [11].

В крупном метаанализе 2022 года с включением 76 исследований с 775 003 пациентами с РЖ были детально рассмотрены аспекты половых различий [18]. РЖ у женщин реже метастазировал в печень, однако не было выявлено различия в лимфоваскулярной инвазии и метастазировании в лимфоузлы и перинеурально [19, 20]. Мужчины чаще подвергались послеоперационным осложнениям, в частности, инфекционного характера, что может быть связано с распределением жировой ткани у мужчин и женщин, а также гормональными особенностями [18, 21, 22]. Кроме того, неоадьювантная химиотерапия имела эффективность у женщин выше, чем у мужчин [18]. Общая выживаемость у женщин средней возрастной группы и старше была выше, чем у мужчин, но обратная ситуация наблюдается в группе молодых лиц, где по данным нескольких исследований, женщины имели прогноз хуже, чем мужчины. Данный факт может быть связан с тем, что у молодых женщин с физиологически высоким уровнем эстрогенов наблюдается более высокий процент низкодифференцированного РЖ [21]. Также в некоторых странах Азии значимой разности в общей выживаемости между полами обнаружено не было, что требует продолжения исследований в данном регионе [18].

Эпидемиологически для КРР показатели заболеваемости и смертности на первый взгляд не сильно отличаются между мужчинами и женщинами, но это не так. Хотя во всем мире женщины с диагнозом КРР имеют в целом лучшую общую выживаемость по сравнению с мужчинами [6, 17], в некоторых странах, как сообщается, пятилетняя выживаемость среди женщин ниже, чем среди мужчин, особенно после 70 лет [23]. У женщин чаще встречаются правосторонние опухоли, что связано с большей распространенностью среди них BRAF-мутации, а опухоли правой части толстой кишки часто обнаруживаются на более поздней стадии диагностики и менее дифференцированы, что может частично объяснить более низкую пятилетнюю выживаемость [24].

Кроме того, высокая частота правостороннего КРР у женщин связана с половыми гормонами. Так, эстроген защищает от развития опухолей с микросателлитной нестабильностью (MSI), и его недостаток у пожилых женщин может увеличить риск развития КРР с высоким уровнем MSI [25]. Мужчины с высоким уровнем MSI имели значительно худший прогноз по сравнению с женщинами в трех независимых когортах [26]. Мутации PIK3CA, связанные с худшим прогнозом, и метилирование гена онкосупрессора p16 также происходят с большей частотой у женщин [27, 28]. У пациентов с КРР также сообщалось о половом диморфизме микробиома [29]. Предполагается, что мужской микробиом более стабилен, а в женском кишечнике может происходить потеря видов с развитием уязвимых микробных сообществ, что повышает риск КРР [30].

■ ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Возможные связи между полом и результатами лечения также не остались без внимания. Половые различия влияют на фармакокинетику цитотоксических химиотерапевтических препаратов из-за различий в составе тела [31], экспрессии ферментов, метаболизирующих лекарства, [32] и связывании лекарственного средства с эритроцитами [33]. Большой набор популяционных данных EUROCARE-4 продемонстрировал, что женский пол является независимым предиктором выживаемости при раке пищевода и желудка, а также при ряде других видов рака [34].

В отношении побочных эффектов от лекарственного лечения результаты до конца не ясны. Исследования показывают более высокие показатели токсичности у женщин для ряда различных цитотоксических препаратов, которая связана как с гематологической, так и с негематологической токсичностью [35–37], при этом существенных различий в выживаемости между мужчинами и женщинами не наблюдалось [37]. Фторпиримидины широко распространены в лечении как РЖ, так и КРР. Известно, что у женщин, получающих фторпиримидины, чаще и тяжелее развиваются лейкопения, стоматит, диарея, тошнота, рвота и алоpecia, чем у пациентов мужского пола [38–42]. Также сравнивались токсичность и эффективность схем SOX (S-1 содержащий дуплет с оксалиплатином) и CS (цисплатина) [43]. Токсичность, как и ожидалось, проявлялась у женщин чаще, чем у мужчин (за исключением тромбоцитопении, превалирующей у мужчин), при этом никаких существенных различий в эффективности в отношении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты ответа между полами в обеих группах лечения выявлено не было. У женщин также наблюдается сниженный по сравнению с мужчинами клиренс 5-фторурацила (5-ФУ). В отношении таргетной терапии оценить взаимосвязь безопасности и токсичности с полом пациента не представлялось возможным из-за частого сочетания таргетных препаратов с химиопрепаратами, однако в современной терапии стало возможным использование первых в монорежиме, что позволило провести необходимые исследования [30]. Результаты показали большую клиническую пользу

использования таргетных препаратов у женщин, но с более высокой токсичностью [44]. Данные по эффективности иммунотерапии на сегодняшний день неоднозначны [45–52] и требуют продолжения исследований в данном направлении [30, 53].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на огромное количество исследований, подтверждающих специфичность течения онкологических заболеваний в зависимости от пола, в эпоху точной медицины пол и гендерные различия в клинических исследованиях по-прежнему игнорируются.

Проведенный систематический обзор литературы за последние 10 лет показал, что женщины все еще меньше участвуют в клинических исследованиях, а влияние пола пациентов на заболеваемость и течение болезни все еще недостаточно исследовано по сравнению с другими факторами (возраст, питание, вредные привычки и т.д.). Однако изучение связанных с полом различий в развитии не только онкологических, но и многих других заболеваний не стоит на месте: появляются новые исследования в сфере эпидемиологии, патогенеза и лечения различных нозологий с учетом половой принадлежности исследуемых, что позволит сделать медицину более точной, ориентированной на конкретного пациента с учетом его биосоциальных особенностей.

■ ВЫВОДЫ

1. Описанные в обзорной статье методы и подходы к анализу данных могут быть использованы для диагностики и прогнозирования развития заболеваний, а также для персонализированного подхода к лечению РЖ и КРР.
2. Полученные результаты анализа литературы могут быть использованы в качестве основы для дальнейшего развития методов диагностики и лечения онкологических заболеваний у пациентов разного пола.
3. На основе проведенных исследований можно предложить такие направления для дальнейшего изучения и работы, как разработка персонализированного подхода лечения онкопатологии желудка и толстой кишки; изучение влияния различных факторов, в том числе и гормональных, на развитие РЖ и КРР и разработка мер по их профилактике. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.

Участие авторов. И.Г. Гатауллин – концепция и дизайн исследования; анализ, интерпретация данных; редактирование статьи. Р.М. Динов – литературный поиск, обработка материала; анализ и интерпретация данных. Б.И. Гатауллин – литературный поиск; написание текста. Я.А. Эрперт – статистическая обработка данных; редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Contribution of individual authors.

I.G. Gataullin – developed the study concept and design, provided scientific data systematization and analysis, detailed manuscript editing. R.M. Dinov – has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis. B.I. Gataullin – was engaged in scientific data collection, wrote the first draft of the manuscript. Ya.A. Erpert – provided statistical processing of the scientific data and manuscript editing.

All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *The state of cancer care for the population of Russia in 2022*. М., 2022. (In Russ.). [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М., 2022].
- Rubin JB. The spectrum of sex differences in cancer. *Trends Cancer*. 2022;8(4):303-315. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.01.013>
- McCartney G, Mahmood L, Leyland AH, et al. Contribution of smoking-related and alcohol-related deaths to the gender gap in mortality: evidence from 30 European countries. *Tob Control*. 2011;20:166-68. <https://doi.org/10.1136/tc.2010.037929>
- Clocchiatti A, Cora E, Zhang Y, Dotto GP. Sexual dimorphism in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:330-39. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.30>
- Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol*. 2019;30:1912-1924. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz414>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Abolfazl A, Sara A, Seidmir PT, et al. Overview of epidemiological characteristics, clinical features, and risk factors of gastric cancer in Asia-Pacific region. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022;18(6):493-505. <https://doi.org/10.1111/ajco.13654>
- Deng W, Jin L, Zhuo H. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact*. 2021;336:109365. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109365>
- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2015, 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Waldum HL, Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):4109. <https://doi.org/10.3390/ijms19124109>
- Yao Q, Qi X, Xie SH. Sex difference in the incidence of cardia and non-cardia gastric cancer in the United States, 1992-2014. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):418. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01551-1>
- Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*. 2022;28(12):1187-1203. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>
- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700-713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
- Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881-1888. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308915>
- Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2397-2403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.07.031>
- Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, et al. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut*. 2009;58(1):16-23. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.161331>
- Rutegard M, Shore R, Lu Y, Lagergren P, et al. Sex differences in the incidence of gastrointestinal adenocarcinoma in Sweden 1970-2006. *Eur J Cancer*. 2010;46(6):1093-1100. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.01.029>
- Luan X, Niu P, Wang W, et al. Sex Disparity in Patients with Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol*. 2022:1269435. <https://doi.org/10.1155/2022/1269435>
- Hsu LW, Huang KH, Chen MH, et al. Genetic alterations in gastric cancer patients according to sex. *Aging*. 2020;13(1):376-388. <https://doi.org/10.18632/aging.202142>
- Kohlruess M, Ott K, Grosser B, et al. Sexual difference matters: females with high microsatellite instability show increased survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Cancers*. 2021;13(5):1048. <https://doi.org/10.3390/cancers13051048>
- Kalff MC, Wagner AD, Verhoeven RHA, et al. Sex differences in tumor characteristics, treatment, and outcomes of gastric and esophageal cancer surgery: nationwide cohort data from the Dutch Upper GI Cancer Audit. *Gastric Cancer*. 2022;25(1):22-32. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01225-1>
- Lee SS, Ryu SW, Kim IH, Sohn SS. Impact of gender and body mass index on surgical outcomes following gastrectomy: an Asia-Pacific perspective. *Chinese Medical Journal*. 2012;125(1):67-71. PMID: 22340468
- Park HC, Shin A, Kim BW, et al. Data on the characteristics and the survival of Korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. *Ann Coloproctol*. 2013;29(4):144-149. <https://doi.org/10.3393/ac.2013.29.4.144>
- Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211-219. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4227>
- Slattery ML, Potter JD, Curtin K, et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res*. 2001;61(1):126-130. PMID: 11196149
- Quaas A, Biesma HD, Wagner AD, Verheij M, et al. Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer – A pooled analysis of three European cohorts. *Eur J Cancer*. 2022;173:95-104. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.025>
- Phipps AI, Makar KW, Newcomb PA. Descriptive profile of PIK3CA-mutated colorectal cancer in postmenopausal women. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(12):1637-1642. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1715-8>
- Wiencke JK, Zheng S, Lafuente A, et al. Aberrant methylation of p16INK4a in anatomic and gender-specific subtypes of sporadic colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(6):501-506. PMID: 10385139
- Liao H, Li C, Ai Y, Kou Y. Gut microbiome is more stable in males than in females during the development of colorectal cancer. *J Appl Microbiol*. 2021;131(1):435-448. <https://doi.org/10.1111/jam.14943>

30. Baraibar I, Ros J, Saoudi N, et al. Sex and gender perspectives in colorectal cancer. *ESMO Open*. 2023;8(2):101204. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101204>
31. Prado CMM, Baracos V, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3264-3268. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3067>
32. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol*. 1992;44:275-283. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90010-g](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90010-g)
33. Schrijvers D. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:779-791. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342090-00001>
34. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, et al. EURO CARE Working Group. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO CARE-4 data. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):1017-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.008>
35. Wheatley-Price P, Blackhall F, Lee SM, et al. The influence of sex and histology on outcomes in non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of five randomized trials. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2023-2028. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq067>
36. Cristina V, Mahachie J, Mauer M, et al. Association of Patient Sex With Chemotherapy-Related Toxic Effects: A Retrospective Analysis of the PETACC-3 Trial Conducted by the EORTC Gastrointestinal Group. *JAMA Oncol*. 2018;1;4(7):1003-1006. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1080>
37. Davidson M, Wagner AD, Kouvelakis K, et al. Influence of sex on chemotherapy efficacy and toxicity in oesophagogastric cancer: A pooled analysis of four randomised trials. *Eur J Cancer*. 2019;121: 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.010>
38. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguiier E, et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol*. 1992;10:1171-1175. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.7.1171>
39. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;15:1491-1498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1491>
40. Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol*. 2010;10:4086-4093. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0579>
41. Schwab M, Zanger UM, Marx C, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-fluorouracil Toxicity Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:2131-2138. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4182>
42. Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer*. 2005;103:1165-1171. <https://doi.org/10.1002/cncr.20878>
43. Yamada Y, Koizumi W, Nishikawa K, et al. Sex differences in the safety of S-1 plus oxaliplatin and S-1 plus cisplatin for patients with metastatic gastric cancer. *Cancer Sci*. 2019;110(9):2875-2883. <https://doi.org/10.1111/cas.14117>
44. Ros-Montana FJ, Navarro V, Comas C, et al. Influence of sex on safety and efficacy in BRAF-V600E mutated metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with encorafenib-cetuximab +/-binimetinib. *Ann Oncol*. 2022;33(7): S136-S196. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.512>
45. Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, et al. Association of patient sex with efficacy of immune checkpoint inhibitors and overall survival in advanced cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):529-536. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5904>
46. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):737-746. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30261-4)
47. Ye Y, Jing Y, Li L, et al. Sex-associated molecular differences for cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2020;11(1):1779. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15679-x>
48. Unger JM, Vaidya R, Albain KS, et al. Sex Differences in risk of severe adverse events in patients receiving immunotherapy, targeted therapy, or chemotherapy in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2022;40(13):1474-1486. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02377>
49. Duma N, Abdel-Ghani A, Yadav S, et al. Sex Differences in Tolerability to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy in Patients with Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All Equal? *The Oncologist*. 2019;24(11):e1148-e1155. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0094>
50. Valpione S, Pasquali S, Campana LG, et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16:94-94. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1467-x>
51. Jing Y, Zhang Y, Wang J, et al. Association Between Sex and Immune-Related Adverse Events During Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JNCI*. 2021;113(10):1396-1404. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab035>
52. Owen DH, Wei L, Bertino EM, et al. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2018;19(6):e893-e900. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2018.08.008>
53. Wilcox NS, Rotz SJ, Mullen M, et al. Sex-Specific Cardiovascular Risks of Cancer and Its Therapies. *Circ Res*. 2022;130(4):632-651. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319901>