

ГЕНДЕРНІ ТА СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ У СКРИНІНГУ, ДІАГНОСТИЦІ Й ЛІКУВАННІ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королук

Колоректальний рак (КРР) є однією з найпоширеніших форм раку у світі. У жінок поширеність КРР посідає друге місце після раку молочної залози, у чоловіків – третє після раку простати й легень. Стандартизовані за віком показники захворюваності та смертності в чоловіків і жінок відрізняються: в чоловіків вищий рівень діагностики (23,4 проти 16,2 на 100 000) та смертності (11,0 проти 7,2 на 100 000) порівняно із жінками.

«Стать» і «гендер» не є взаємозамінними термінами. Стать стосується генетично зумовленої біологічної відмінності, що базується на хромосомах, репродуктивних органах, гормонах і складі тіла. Гендер стосується соціальної конструкції, яка визначає суспільні норми, ролі та поведінку, що очікуються від різних статей. Як стать, так і гендер впливають на результати лікування пацієнтів з КРР через біологічні механізми й відмінності в способі життя, поведінці, пов'язаній зі здоров'ям, і доступі до медичної допомоги. Метою цього огляду є вивчення впливу статі та гендеру на результати лікування пацієнтів з КРР.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ КРР

✓ Захворюваність/ризик

За даними світової статистики, в більшості вікових груп захворюваність на КРР вища в чоловіків, але у віковій групі 55-84 роки різниця найпомітніша (рис. 1). Потенційні причини таких відмінностей можуть бути пов'язані з факторами ризику, характерними для статі або гендеру.

✓ Стать

Однією з потенційних причин статевих відмінностей у захворюваності на КРР є склад тіла.

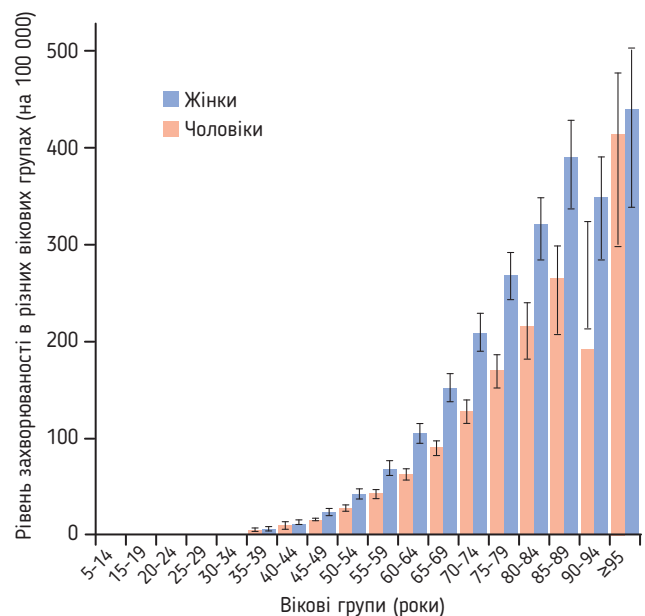
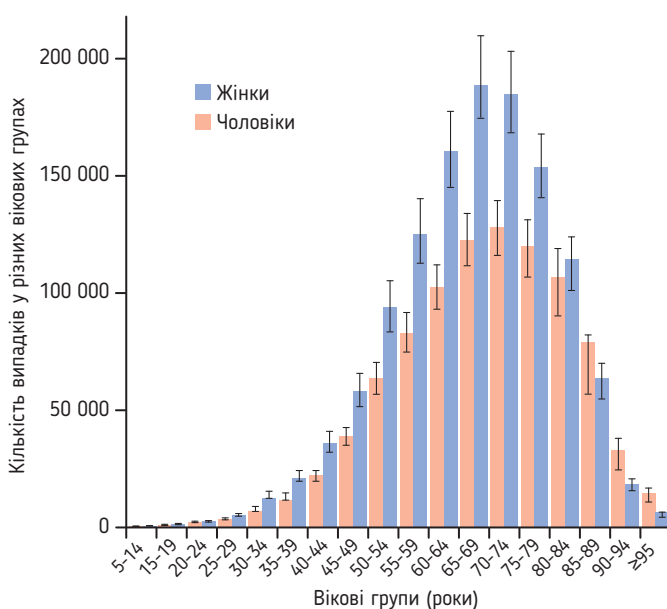


Рис. 1. Захворюваність на КРР у світі станом на 2019 р., стратифікована за віком на момент установлення діагнозу (doi: 10.1016/S2468-1253(22)00044-9)

Ожиріння є відомим фактором ризику КРР незалежно від статі. Індекс маси тіла (ІМТ) є фактором ризику КРР у чоловіків будь-якого віку. Проте в молодому віці ІМТ більше посилює ризик КРР у жінок, аніж у чоловіків. Дослідження здоров'я медичних сестер II (The Nurses' Health Study II) показало, що серед жінок ІМТ у віці 18 років і збільшення маси тіла після 18 років були факторами ризику появи КРР у віці до 50 років; збільшення ІМТ на кожні 5 кг/м² асоціювалося зі збільшенням ризику виникнення КРР на 20% (коефіцієнт ризику [КР] 1,20; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,05-1,38; P=0,01), а збільшення маси тіла після 18 років на кожні 5 кг підвищувало ризик КРР на 9% (КР 1,09; 95% ДІ 1,02-1,16; P=0,007). Ключовим фактором ризику може бути абдомінальне ожиріння, оскільки в дорослих жінок співвідношення талії до стегон є сильнішим предиктором ризику КРР, аніж ІМТ.

Іншою причиною відмінностей можуть бути гормональні зміни, хоча результати досліджень взаємозв'язку між рівнями ендогенних статевих гормонів у крові й ризиком КРР неоднозначні. Ендогенні рівні тестостерону та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), були обернено пов'язані з ризиком виникнення КРР у чоловіків; аналогічна обернена залежність існувала між рівнями ендогенного естрадіолу або ГЗСГ та ризиком КРР у жінок після менопаузи. Проте нещодавній метааналіз не виявив жодного зв'язку між рівнями ендогенних статевих гормонів і ризиком КРР у чоловіків і жінок після менопаузи (Bouras E. et al., 2021).

Ендогенний естроген захищає молодих жінок від мікросателітної нестабільності, яка часто спричиняє пухлини після менопаузи; натомість замісна гормональна терапія демонструє захисний ефект. Імовірно, статеві гормони опосередковують вплив ожиріння на ризик раку, оскільки жирова тканина є ключовим джерелом утворення естрогену в чоловіків і жінок після менопаузи, що призводить до збільшення співвідношення естроген/тестостерон. Після корегування на ІМТ високе співвідношення естроген/тестостерон асоціювалося зі значним підвищенням ризику КРР у чоловіків, але значним зниженням ризику в жінок. Отже, ризик КРР зростає в чоловіків за умови втрати тестостерону та підвищення рівнів естрогену, а в жінок навпаки – за умови підвищення рівнів тестостерону та зниження рівнів естрогену.

Потенційно захисний ефект естрогену підтверджують дані, які демонструють імовірність того, що екзогенний естроген здатний захистити від виникнення КРР; отже, жінки, які використовували гормональні контрацептиви або замісну гормональну терапію після менопаузи, мають нижчий ризик розвитку КРР.

✓ Гендер

Різницю в захворюваності на КРР можна принаймні частково пояснити відмінностями в способі життя й поведінці, пов'язаній зі здоров'ям, між чоловіками та жінками. Зокрема, чоловіки частіше є завзятими курцями, більш схильні вести малорухливий спосіб життя, їсти більше м'яса та вживати більше алкоголю. Крім того, в чоловіків виявлено більший вплив на КРР прозапального способу життя, що охоплює особливості харчування (вищий запальний бал дієти), низький рівень фізичної активності й абдомінальне ожиріння. Наприклад, серед європейців 22% ризику КРР у чоловіків та 11% – у жінок можна пояснити недотриманням здорового способу життя або поведінки (на підставі маси тіла, фізичної активності, споживання алкоголю, куріння та здорового харчування). Встановлено, що західний тип харчування, багатий на жирні молочні продукти, готові м'ясні вироби, рафіновані злаки з недостатнім споживанням овочів і фруктів, підвищував ризик КРР у іспанських жінок, але не в чоловіків; натомість дотримання середземноморської дієти з високим споживанням риби, овочів, фруктів і бобових захищав від КРР чоловіків, але не жінок.

✓ Виживання

Рівень смертності від КРР у жінок здебільшого нижчий, аніж у чоловіків. Зокрема, в Іспанії скореговані за віком показники смертності від КРР у жінок нижчі, ніж у чоловіків, але тут є більше нюансів, аніж простий статевий диморфізм.

Дані двох іспанських реєстрів раку не виявили відмінностей у ранній виживаності (6 або 12 місяців) між чоловіками та жінками з КРР; у цьому аналізі наявність поліморбідності була важливішим прогностичним фактором, аніж стать. Важливим фактором виживання в пацієнтів з КРР виявився соціально-економічний статус. У США визначено географічні «гарячі точки» з високою смертністю та раннім початком КРР серед жінок; у цих районах велика кількість чорношкірих жителів, більша кількість людей з ожирінням, вищий рівень безробіття, низькі рівні освіти й фізичної активності, а також велика кількість дітей. Гендер є важливим фактором соціально-економічного становища. У країнах з гендерною нерівністю жінки перебувають у невигідному становищі щодо можливостей здобуття освіти, працевлаштування й оплати праці порівняно з чоловіками, але виконують непропорційно велику частку домашньої роботи, займаються доглядом і вихованням дітей, що негативно впливає на їхні соціально-економічний статус і спосіб життя.

Іншим важливим чинником смертності є стадія КРР на момент установлення діагнозу. Дані з Канади

вказують, що психосоціальні фактори (наявність життєвого партнера) та харчові звички мали найбільший вплив на ранню діагностику КРР у чоловіків; натомість поведінка, пов'язана зі здоров'ям (регулярне проведення мазків Папаніколау), визначала ранню діагностику КРР у жінок. Усі вказані чинники є гендерними, а не пов'язаними зі статтю.

ДІАГНОСТИКА

Результати лікування КРР залежать від стадії пухлини на момент установлення діагнозу; 5-річна виживаність при виявленні КРР на локалізованій стадії сягає 90%, що підкреслює важливість ранньої діагностики.

Більшість розвинених країн пропонують популярційний скринінг КРР для виявлення пухлин на ранній стадії й оптимізації результатів. Порівняно з діагнозом на підставі симптомів скринінг підвищує ймовірність виявлення КРР I-II стадії. Програми скринінгу зазвичай використовують тести на приховану кров у калі або чутливіші та специфічніші фекальні імунохімічні тести (ФІТ), хоча вибір тесту, частота їх проведення та вікові групи відрізняються між країнами. Особам з позитивним тестом проводиться колоноскопія.

Є чіткі докази статевих відмінностей щодо участі в скринінгу. Зазвичай жінки частіше беруть участь у програмах скринінгу, ніж чоловіки. На участь у скринінгу також впливають соціально-демографічні та контекстуальні фактори, на які впливає гендер, зокрема прибутки (нижча участь серед людей з нижчим соціально-економічним статусом); поведінка, пов'язана зі здоров'ям, супутні хвороби, місце проживання (нижча участь серед міського населення) та підтримка сім'ї (вища участь за більшої підтримки сім'ї). Якісні дослідження показують, що чоловіки частіше, ніж жінки, мають «уникне зволікання з прихованим фаталізмом» стосовно скринінгу КРР (тобто ставлення «те, чого ви не знаєте, не може вам зашкодити») або вважають,

що немає потреби вдаватися до медичних утручань за відсутності симптомів.

Дані зі США свідчать про те, що усунення фінансових бар'єрів збільшує участь жінок, але не чоловіків, у програмах ендоскопічного скринінгу. Певний вплив також мають вікові та гендерні вподобання щодо статі ендоскопічної команди, особливо серед жінок і людей віком 50-60 років.

Окрім того, між чоловіками та жінками існують відмінності в ефективності скринінгу КРР (рис. 2). Зазвичай у жінок скринінг КРР менш чутливий (більше хибнонегативних результатів), але більш специфічний (менше хибнопозитивних результатів), ніж у чоловіків. Оскільки жінки рідше отримують позитивний результат, ніж чоловіки, вони також рідше проходять подальше обстеження. Дослідження, проведене в Іспанії, показало, що популярція пацієнтів, направлених на колоноскопію після позитивного скринінгового тесту, включала 61,2% чоловіків та 38,8% жінок. Утім, такі відмінності, пов'язані зі статтю, не були послідовно описані в інших літературних джерелах.

Однією з причин вищого рівня хибнонегативних результатів у жінок є нижчий рівень гемоглобіну в калі в жінок з КРР. Доведено, що під час інтерпретації результатів ФІТ слід застосовувати специфічні для статі пороги. У разі, коли для інтерпретації ФІТ використовувався однаковий поріг гемоглобіну, жінки частіше мали інтервальний рак (тобто випадки КРР, виявлені між скринінговими тестами), ніж чоловіки. Проте, якщо для жінок застосовувався нижчий поріг гемоглобіну, інтервальний рівень виявлення раку був вищим у чоловіків, що відповідає вищому порогу захворюваності на КРР.

Іншою причиною високого рівня хибнонегативних результатів серед жінок є вища частота виникнення раку правої половини товстої кишки, що асоціюється зі значно вищим рівнем хибнонегативних результатів ФІТ. Окрім того, в жінок аденома під час колоноскопії виявляється рідше, ніж у чоловіків, а виявлення аденоми суттєво

	Чоловіки	Жінки
Участь у скринінгу	↓	↑
Позитивність ФІТ	↑	↓
Клінічна чутливість ФІТ	↑	↓
Клінічна специфічність ФІТ	↓	↑
Рівень скринінгу ФІТ серед осіб з діагнозом КРР	↑	↓
Частота неповної ендоскопії	↓	↑

Рис. 2. Потенційні причини різниці в ефективності скринінгу КРР між чоловіками та жінками

пов'язане з позитивним результатом ФІТ. У фінсько-му дослідженні повідомлялося, що в осіб, яким проведено колоноскопію після позитивного скринінгу, рівень виявлення аденоми був значно нижчим (КР 0,94; 95% ДІ 0,89-0,99; $P=0,004$), а рівень виявлення муцинозної аденоми значно вищим (КР 1,98; 95% ДІ 1,22-3,25; $P=0,004$) у жінок, аніж у чоловіків.

З іншого боку, в жінок частіше, ніж у чоловіків, виявляються зубчасті ураження під час колоноскопії, які зазвичай не кровоточать, а отже, не виявляються ФІТ. Цікаво, що жінки, які проходили скринінг, значно рідше мали безсимптомний перебіг, аніж чоловіки (КР 0,75; 95% ДІ 0,60-0,93; $P=0,011$); у жінок значно частіше виникав біль у животі (КР 1,65; 95% ДІ 1,20-2,26; $P=0,002$). Тобто навіть за відсутності симптомів чоловіки можуть отримати більшу користь від скринінгу.

АНАТОМІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ ВІДМІННОСТІ

Як указано вище, в жінок частіше виникає проксимальний КРР, тоді як у чоловіків – дистальний КРР й аденоми; клінічні та молекулярні характеристики КРР зазначених локалізацій відрізняються (рис. 3). Відмінності в клітинних і молекулярних характеристиках зумовлюють різницю в перебігу та прогнозі, адже КРР правої половини демонструє агресивніший фенотип і меншу чутливість до хіміотерапії.

Вважається, що ключову роль у статевому диморфізмі виникнення КРР відіграють гормони. Естроген і мембранозв'язаний із G-білком естрогеновий рецептор (GPER) регулюють ключові

фізіологічні функції в кишківнику, включно з експресією естрогенових рецепторів (ER) β та дією специфічних калієвих каналів (KCNQ1:KCNE3), які контролюють трансепітеліальний транспорт електролітів у товстій кишці та діють як супресори пухлин. Різна експресія ER β у чоловіків і жінок може пояснити деякі епідеміологічні відмінності в частоті КРР, зокрема захисний ефект естрогену.

Відомо, що в чоловіків і жінок відрізняється мікрооточення пухлини. У жінок спостерігається вищий рівень CD4⁺-лімфоцитів у пухлинній тканині, лімфатичних вузлах і неураженій тканині товстої кишки порівняно з чоловіками; рівні CD8⁺ у пухлині та лімфатичних вузлах подібні в обох статей, але в жінок спостерігалася більша інфільтрація CD8⁺ у неураженій тканині навколо пухлини.

Крім того, в жінок пухлини демонструють відмінну від чоловіків експресію генів, задіяних у функції імунних клітин: 1) регуляторних Т-клітин (Treg) – вища експресія GOT1, GHR, нижча експресія DAB2, TNFRSF25, LRRC32; 2) відповіді Т-хелперів 1-го типу (Th1) – вища експресія IL18R1, GBP1, STAT4; 3) кистимуляторних Т-клітинних маркерів – вища експресія CD96, DPP4, GZMK, CCL14; 4) виснаження CD8⁺-клітин – вища експресія PD-L1, TIGIT. За даними програми «Атлас геному раку», 57 із 65 генів (87,7%) з різною експресією в чоловіків і жінок з КРР, розташовані на X- або Y-хромосомах.

Іншим фактором, який може пояснити клінічні та молекулярні відмінності КРР у чоловіків і жінок, є експресія мікроРНК, причому пухлини чоловіків демонструють значно вищу експресію miR-21-5p, miR-21-3p та miR-16-3p порівняно з пухлинами в жінок.

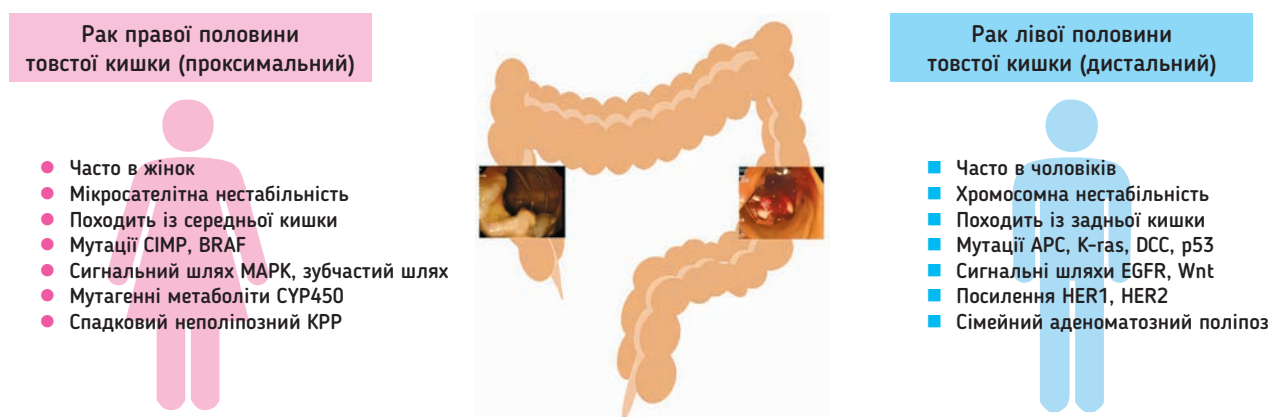


Рис. 3. Клінічні й молекулярні характеристики раку правої та лівої половин товстої кишки

(doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5167)

Примітки: APC – аденоматозний поліпоз кишки; BRAF – гомолог B1 вірусного онкогена саркоми мишей v-raf v-raf; CIMP – фенотип метилатора CpG-острівця; CYP450 – цитохром P450; DCC – делеція при КРР; EGFR – рецептор ендотеліального фактора росту; HER – рецептор епідермального фактора росту людини; MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа.

До того ж можливі гендерні відмінності, спричинені епігенетичними змінами у відповідь на зовнішні або поведінкові фактори. Наприклад, у жінок, пацієнтів із проксимальним КРР і низькодиференційованими пухлинами значно частіше виявляється метилювання p16INKa (епігенетичного маркера аберантного заглушення ДНК), ніж у чоловіків, пацієнтів з дистальним КРР і добре диференційованими пухлинами. Існують статеві відмінності в реакції кишкового мікробіому після виникнення КРР: у чоловіків мікробіом був стабільнішим, а в жінок зменшувалася різноманітність видів. Утім, не зрозуміло, якою мірою вказані зміни визначаються статтю, гендером або обома чинниками.

ВПЛИВ СТАТІ ТА ГЕНДЕРУ НА ВИКОРИСТАННЯ Й ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ КРР

Рішення щодо лікування КРР значною мірою залежать від стадії та локалізації пухлини, а також фізичного стану пацієнта. Схеми лікування відрізняються залежно від статі, оскільки в жінок частіше виявляють проксимальний КРР, пізніші стадії раку, метастази в лімфатичні вузли та старший вік.

Настанови Європейського товариства медичної онкології (ESMO) рекомендують хірургічне втручання при локалізованому КРР з подальшою ад'ювантною хіміотерапією за схемами, які включають фторпіримідин/оксаліплатин (лейковорин + 5-фторурацил + оксаліплатин [FOLFOX] або капецитабін + оксаліплатин [CAPOX]) для III стадії чи II стадії з високим ризиком. Для більшості пацієнтів з неоперабельним КРР IV стадії рекомендується хіміотерапія; вибір лікування визначається станом пацієнта та молекулярними характеристиками пухлини.

Серед пацієнтів з раком прямої кишки відмінності в анатомії таза між чоловіками та жінками можуть впливати на хірургічні параметри, причому стать і діаметр лобкової кістки вважаються значущими предикторами часу операції. Попереднє хірургічне втручання було значущим предиктором оперативних труднощів і потреби переходу від лапароскопічної до відкритої техніки лише в жінок.

Після операції з приводу КРР чоловіків госпіталізували значно частіше, ніж жінок, навіть після врахування віку та супутніх захворювань. Окрім того, витрати на лікування в чоловіків вищі, ніж у жінок, здебільшого через більші витрати на госпіталізацію на ранніх стадіях КРР і ширше використання цільової терапії на пізніх стадіях хвороби. Ці відмінності можуть відображати певну гендерну упередженість у відборі пацієнтів для госпіталізації/виписки та лікування або ж нерівність у доступі до дорогої терапії.

Інші дослідження показують, що в старших вікових групах жінки із запавненням КРР рідше, ніж чоловіки, отримують системне лікування (включно з ад'ювантною або неоад'ювантною терапією) та частіше отримують підтримувальну терапію чи помирають без лікування. Схоже, що жінки також рідше, ніж чоловіки, отримують будь-яку променеви терапію, навіть коли вона показана, чи адекватну променеви терапію, коли вона проводиться.

Хіміотерапія на основі фторпіримідину широко використовується для лікування КРР, але фармакокінетика препаратів значно залежить від статі, з нижчою елімінацією та більшою системною експозицією в жінок, аніж у чоловіків. Через більшу системну експозицію частота побічних ефектів у жінок вища, ніж у чоловіків. Метааналіз досліджень

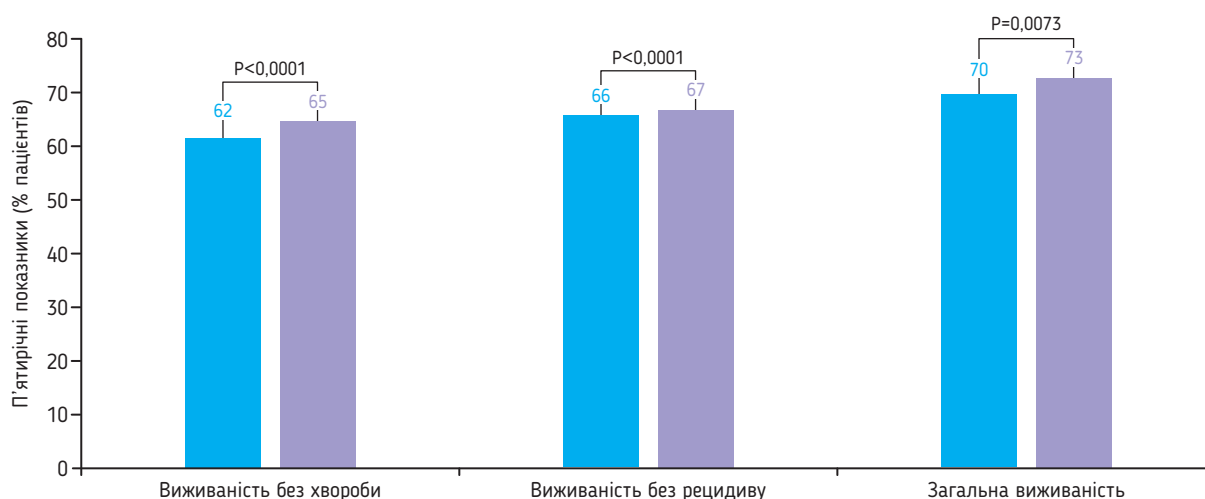


Рис. 4. П'ятирічні показники виживаності в чоловіків (n=18 224) та жінок (n=15 101) з ранніми стадіями раку товстої кишки, які отримували фторпіримідиновмісну хіміотерапію (з бази даних ACCENT; doi: 10.1016/j.clcc.2013.04.004)

хіміотерапії на основі 5-фторурацилу для лікування метастатичного KPP не виявив різниці в загальній виживаності й виживаності без прогресування між чоловіками та жінками; проте в жінок відзначено значно вищі показники багатьох побічних ефектів (алопеція, діарея, нудота, блювання, анемія, нейтропенія). Фармакокінетичні відмінності між статтями можна пояснити відмінностями у складі тіла, що є аргументом на користь дозування фторпіримідину на підставі безжирової маси, а не маси або площі поверхні тіла.

Вплив статі на ефективність ад'ювантної хіміотерапії незрозумілий. База даних ACCENT, яка охоплює 33 345 пацієнтів з раком товстої кишки, повідомила, що стаття не була значущим предиктором ефективності лікування, але порівняно із чоловіками жінки мали дещо кращі та статистично значущі 5-річні показники виживаності без хвороби, виживаності без рецидивів і загальної виживаності (рис. 4). Проте в дослідженні MOSAIC різниця між ад'ювантною терапією FOLFOX і лейковорином + 5-фторурацилом була значно вираженішою в чоловіків, аніж у жінок; чоловіча стаття виявилася прогностичним предиктором кращих результатів загальної виживаності.

Що стосується системної терапії метастатичного KPP, повідомлялося про відсутність різниці в результатах між чоловіками та жінками, які отримували бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією FOLFOX. Проте метааналіз показав, що в жінок користь від додавання бевацизумабу до хіміотерапії обмежується особами віком ≥ 60 років; натомість у чоловіків значне покращення загальної виживаності після додавання бевацизумабу спостерігалось в будь-якому віці.

У дослідженнях TRIBE стаття не впливала на об'єктивну частоту відповіді або виживаності без прогресування в пацієнтів, рандомізованих для лікування FOLFOX + іринотекан (FOLFOXIRI) + бевацизумаб або подвійною хіміотерапією + бевацизумаб. Натомість у дослідженні XELAVIRI в чоловіків відзначено кращу відповідь і раннє зменшення пухлини (РЗП) у разі застосування FOLFOXIRI + бевацизумаб порівняно з подвійною хіміотерапією + бевацизумаб, а в жінок обидва режими виявилися однаково ефективними. Внаслідок кращої відповіді на потрібну терапію в чоловіків загальна глибина відповіді та частота РЗП були істотно вищими в чоловіків ($P < 0,0001$ порівняно із жінками для обох показників), а РЗП асоціювалося зі значущою перевагою щодо виживаності, навіть після корегування на потенційні фактори, що впливають на результат.

У дослідженні II фази VALENTINO в чоловіків і жінок з метастатичним KPP з диким типом RAS, які отримували панітумумаб на додаток до FOLFOX

як індукційну терапію I лінії, спостерігалися подібні результати. Проте в дослідженні РапаМа вплив на виживаність без прогресування внаслідок додавання панітумумабу до 5-фторурацилу та лейковорину як підтримувальної терапії був значущим лише в чоловіків (відношення ризиків [BP] 0,63; 95% ДІ 0,45-0,88; $P = 0,006$; у жінок BP 0,85; 95% ДІ 0,53-1,35; $P = 0,491$), хоча вплив панітумумабу на загальну виживаність був подібним або дещо кращим у жінок. Схожі результати отримано в дослідженні III фази PARADIGM: кращі показники виживаності були в пацієнтів, які отримували панітумумаб порівняно з бевацизумабом на додаток до хіміотерапії FOLFOX як терапії I лінії для лікування метастатичного KPP, зокрема дистального з диким типом BRAF. Проте після стратифікації за статтю лише чоловіки отримали значну користь від панітумумабу щодо загальної виживаності (BP 0,77; 95% ДІ 0,63-0,93).

БЕЗПЕКА

✓ Токсичність локорегіональних методів лікування (хірургічне лікування, променева терапія)

Дані щодо статевих відмінностей у несприятливих наслідках після операції з приводу KPP обмежені. Дослідження CAO/ARO/AIO-94 та CAO/ARO/AIO-04 показали, що жінки з раком прямої кишки мали менше післяопераційних ускладнень після операції зі збереженням сфінктера, ніж чоловіки. Дослідження, проведене в Саудівській Аравії, вказує на значно вищий рівень інфекцій місця хірургічного втручання серед чоловіків, які перенесли потенційно радикальну операцію з приводу KPP; багатовимірний регресійний аналіз показав, що в чоловіків інфекції значуще асоціювалися з IMT (відношення шансів [BШ] 1,42; 95% ДІ 1,13-1,78; $P = 0,002$), а в жінок – зі співвідношенням нейтрофіли/лімфоцити > 5 (BШ 2,92; 95% ДІ 1,09-7,81; $P = 0,033$) та шкалою Глазго на 4-й день після операції (BШ 2,22; 95% ДІ 1,47-3,34; $P < 0,001$).

Установлено, що в жінок спостерігалася вираженіша реакція кортизолу на операцію з приводу KPP навіть після врахування хірургічних факторів (час операції, відкритий чи лапароскопічний підхід). Дослідження, проведене в Японії, продемонструвало погіршення пов'язаної зі здоров'ям якості життя впродовж 1 місяця після операції зі збереженням сфінктера в чоловіків і жінок з раком прямої кишки з наступним покращенням і поверненням до початкового рівня через 12 місяців. Після операції в чоловіків відзначено значно гірше соціальне й сексуальне функціонування та проблеми із сечовипусканням; у жінок – більшу втрату апетиту. Відмінності щодо симптомів, які суттєво корелювали

ТАБЛИЦЯ. Кореляції (значення R) між статусом загального здоров'я та шкалами симптомів у чоловіків і жінок після операції з приводу раку прямої кишки зі збереженням сфінктера в Японії (doi: 10.1186/s12957-015-0485-x)

Симптом	До операції		Після операції					
			Через 1 місяць		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Втома	-0,604	-0,701	-0,642	-0,784	-0,692	-0,611	-0,692	-0,601
Нудота, блювання	-0,070	-0,017	-0,238	-0,175	-0,082	-0,132	-0,082	-0,405
Біль	-0,479	-0,418	-0,656	-0,354	-0,589	-0,168	-0,350	-0,128
Задишка	-0,351	-0,283	-0,309	-0,018	-0,252	-0,179	-0,252	-0,053
Безсоння	-0,561	-0,303	-0,524	-0,669	-0,456	-0,290	-0,456	-0,404
Втрата апетиту	-0,258	-0,365	-0,465	-0,590	-0,249	-0,294	-0,249	-0,470
Закреп	-0,270	-0,093	-0,082	-0,099	-0,414	-0,176	-0,414	-0,137
Пронос	-0,168	-0,393	-0,324	-0,183	-0,109	-0,031	-0,109	-0,091

Примітка: значуща кореляція виділена кольором.

з якістю життя, в різні проміжки часу ілюструє таблиця.

Гематологічна й гостра органна токсичність унаслідок хіміотерапії та променевої терапії в неоад'ювантному або ад'ювантному режимі значно тяжчі в жінок. Особливо вираженими є ефекти кишкової токсичності; токсичність щодо сечового міхура в чоловіків і жінок істотно не відрізнялася. Відновлення кишкової та сексуальної функцій залежало від передопераційної променевої терапії. Передопераційне опромінення уповільнювало відновлення кишкової та сексуальної функцій після повного мезоректального видалення й негативно впливало на сексуальну функцію в чоловіків і жінок. Навіть через 14 років після передопераційної променевої терапії пов'язана зі здоров'ям якість життя залишалася нижчою, ніж у загальній популяції; чоловіки та жінки продовжували відчувати сексуальну дисфункцію після опромінення.

✓ Токсичність системного лікування

Жінки, які отримують системну протиракову терапію, зазвичай мають вищу частоту симптоматичних побічних ефектів незалежно від типу лікування (хіміотерапія, імунотерапія або цільова терапія). У жінок з КРР, які отримують ад'ювантні схеми хіміотерапії на основі фторпіримідину, спостерігаються стабільно вищі частота та тяжкість гематологічних й інших побічних ефектів, аніж у чоловіків; імовірно, внаслідок більшого системного впливу через указані вище фармакокінетичні фактори. Жінки частіше, ніж чоловіки, припиняють хіміотерапію на основі фторпіримідину внаслідок побічних ефектів.

Підвищений ризик побічних ефектів хіміотерапії спостерігається й у жінок з метастазами. У дослідженні РапаМа поява нудоти й алопеції будь-якого ступеня була значно частішою в жінок, рандомізованих

для лікування панітумумабом і хіміотерапією, порівняно з чоловіками.

Дослідження, проведене в Канаді, виявило, що в пацієнтів з КРР чоловіча стать є фактором ризику виникнення будь-якої тромбоемболічної події (ВШ 1,20; 95% ДІ 1,08-1,34) та коронарної тромбоемболії (ВШ 2,15; 95% ДІ 1,74-2,64). Дослідження включало будь-яку тромбоемболічну подію, а не лише ті, що виникали під час системного лікування. Лікування бевацизумабом або фторпіримідинами значно підвищувало ризик будь-якої тромбоемболії та венозної тромбоемболії.

Проведений у Таїланді 5-річний аналіз у реальних умовах виявив підвищений ризик появи реакцій гіперчутливості до оксалиплатину в чоловіків (ВШ 2,628; 95% ДІ 1,450-4,763; $P=0,001$).

У пацієнтів з метастазами час уведення іринотекану може впливати на виникнення побічних ефектів, особливо в жінок. Зокрема, частота побічних ефектів 3-4-го ступеня в жінок була нижчою, коли іринотекан вводили вдень, а не вранці або вночі; в чоловіків токсичність мінімізувалася при ранковому введенні.

Не всі розбіжності в токсичності хіміотерапії між чоловіками та жінками є наслідками біологічних відмінностей; деякі пов'язані з гендером. Гендерні стереотипи, стигма та соціальні норми впливають як на поведінку пацієнтів, спрямовану на пошук медичної допомоги, так і на ставлення медичних працівників до пацієнта. Наприклад, чоловіки менш охоче повідомляють про побічні ефекти або обговорюють їх з лікарем через гендерні норми щодо «мужності» та «терплячості». Гендер може впливати ще й на те, чи сприймає пацієнт побічний ефект як «небажаний», а також на рівень стресу, який пацієнт відчуває щодо певного побічного ефекту. Жінки особливо вразливі до дистресу через сприйняття власного тіла, що впливає на їхнє ставлення до таких побічних ефектів, як алопеція або збільшення

маси тіла. Жінки частіше, ніж чоловіки, відчувають психологічний дистрес (тривогу, депресію), що може вплинути на їхній досвід побічних ефектів з боку кишківника; і навпаки, побічні симптоми з боку кишківника чи сечовивідних шляхів можуть погіршити психологічний дистрес. Усі вказані фактори можуть впливати на повідомлення про побічні ефекти в клінічних випробуваннях і клінічній практиці.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Зважаючи на відмінності KPP, пов'язані зі статтю, автори рекомендують низку заходів для поліпшення бази знань і кращих результатів для пацієнтів.

1. Потрібно коректно застосовувати терміни, пов'язані зі статтю та гендером, у медичних записах, клінічних дослідженнях, реєстрах пацієнтів і клінічних базах даних. Це важливо для виявлення проблем, пов'язаних зі статтю або гендером, у наданні та наслідках онкологічних послуг, зокрема в перехресних дослідженнях для виявлення потенційної упередженості в доступі до послуг. Інші сфери досліджень охоплюють потребу специфічних для статі порогових значень гемоглобіну в калі під час скринінгу.
2. Потрібно більше лонгітюдних досліджень для визначення впливу статі та гендеру на результати, зокрема на поведінку, пов'язану зі здоров'ям

(участь у скринінгу, звітність про побічні ефекти). Доцільно проводити когортні дослідження, що вивчають вплив статі та гендеру на результати лікування, токсичність і досвід пацієнтів під час лікування. Іншим предметом дослідження є визначення оптимальних параметрів складу тіла для дозування хіміотерапії (маси тіла, площі поверхні тіла, маси без жиру тощо).

3. Потрібно підвищити обізнаність клініцистів про потенційну упередженість за статтю та гендером у рішеннях щодо лікування й дозування за допомогою освітніх ініціатив на національному, регіональному та місцевому рівнях. Такі освітні ініціативи варто посилити даними, отриманими з досліджень. Тільки вичерпне розуміння відмінностей впливу KPP на чоловіків і жінок дасть змогу індивідуалізувати рішення щодо лікування для кожного пацієнта.

ВИСНОВКИ

Існують чіткі відмінності між чоловіками та жінками в епідеміології, проявах і наслідках KPP. Певні відмінності можуть бути пов'язані зі статтю (через притаманні біологічні механізми), інші – з гендером (через спосіб життя, доступ або досвід). Для їх уточнення потрібні подальші дослідження, щоб індивідуалізувати лікування відповідно до потреб пацієнта.

Література

González-Flores E., García-Carbonero R., Élez E., Redondo-Cerezo E., Safont M.J., Vera García R. Gender and sex differences in colorectal cancer screening, diagnosis and treatment. *Clin. Transl. Oncol.* 2025 Jan 17. doi: 10.1007/s12094-024-03801-0.