

УДК 616.34/.35-006.6: 575/24(470/6)
DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-124-129

Гендерная специфика в интерпретации результатов лечения больных колоректальным раком в Республике Татарстан

Б.И. Гатауллин^{1,3}, Р.Ш. Хасанов¹, А.А. Савельев², И.Г. Гатауллин¹

Аннотация

Цель – выявить специфические гендерные особенности моделирования прогноза результатов лечения больных колоректальным раком (КРР).

Материал и методы. В исследование включены 654 пациента с колоректальным раком, находившиеся на лечении с 2013 по 2015 годы, из них мужчин – 434 человека, женщин – 220 человек. Средний возраст больных составлял 64,1±10,2 года. Всем пациентам проведен генетический анализ на наличие мутации в гене K-ras из первичной опухоли.

Результаты. Гендерный подход к оценке отдаленных результатов лечения больных КРР показал, что у мужчин, больных колоректальным раком, наиболее благоприятные результаты лечения наблюдаются у пациентов с опухолями в стадии T1-2 N0 M0 независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически неблагоприятным следует считать у мужчин низкодифференцированные опухоли с любым T, с наличием регионарных метастазов и мутацией гена K-ras, даже при отсутствии отдаленных метастазов: 5 лет не прожил ни один пациент. У женщин на основе построения дерева решений наиболее благоприятные результаты лечения наблюдаются с опухолями в стадии T1-2-3 N0 M0 в возрасте до 70 лет (пятилетняя выживаемость 90%), с опухолями T1-2 N0 M0 – в возрасте старше 70 лет (пятилетняя выживаемость 81,8%) независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически неблагоприятными для женщин являются опухоли любой дифференцировки стадии T3-4 N0 с наличием отдаленных метастазов (5 лет прожили 6% пациентов) и низкодифференцированные опухоли T4 N0 M0 (пятилетняя выживаемость 8%).

Заключение. Исследование гендерно- и возраст-ассоциированных особенностей развития и течения КРР актуально для онкологов при выборе эффективных диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: колоректальный рак, гендер, мутация гена K-ras, региональные особенности, отдаленные результаты.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Гатауллин Б.И., Хасанов Р.Ш., Савельев А.А., Гатауллин И.Г. Гендерная специфика в интерпретации результатов лечения больных колоректальным раком в Республике Татарстан. *Наука и инновации в медицине*. 2020;5(2):124-129. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-124-129

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Казань, Россия)

²ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Казань, Россия)

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань, Россия)

Сведения об авторах

Гатауллин Б.И. – ассистент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, врач-онколог. ORCID: 0000-0003-1695-168X

Хасанов Р.Ш. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины. E-library (SPIN-код): 9198-5889 AuthorID: 583867

Савельев А.А. – к.ф.-м.н., д.б.н., профессор, профессор кафедры моделирования экологических систем Института экологии и природопользования. ORCID: 0000-0002-6270-7744

Гатауллин И.Г. – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины. ORCID: 0000-0001-5115-6388

Автор для переписки

Гатауллин Булат Ильгизович

Адрес: Казанская государственная медицинская академия, ул. Бутлерова, 34, г. Казань, Россия, 420015.

E-mail: bulatg@list.ru

Тел.: +7 (962) 553 31 07.

КРР – колоректальный рак; ОС – общая выживаемость;

KCB – канцероспецифическая выживаемость.

Рукопись получена: 10.04.2020

Рецензия получена: 30.04.2020

Решение о публикации принято: 06.05.2020

Работа проведена при поддержке Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ.

Gender specificity in the interpretation of treatment results for patients with colorectal cancer in the Republic of Tatarstan

Bulat I. Gataullin^{1,3}, Rustem Sh. Khasanov¹, Anatolii A. Savelev², Ilgiz G. Gataullin¹

Аннотация

Objective – to identify the gender-specific features of modeling the prognosis of treatment outcomes for patients with colorectal cancer (CRC).

Materials and methods. The study included 654 patients with colorectal cancer (CRC) who were treated from 2013 to 2015, of which 434 were men, 220 were women. The average age of the patients was 64.1±10.2 years. All patients underwent genetic analysis for the presence of a mutation in the KRAS gene from the primary tumor.

Results. The gender approach to assessing the long-term results of treatment of patients with CRC showed that in men with colorectal cancer, the most favorable treatment results were observed in patients with tumors in stage T 1-2 N0 M0, regardless of the differentiation of the tumor and its mutational status. In men, poorly differentiated tumors with any T, with the presence of regional metastases and a mutation of the KRAS gene, even in the absence of distant metastases, should be considered prognostically unfavorable: not a single patient lived for 5 years. In women, based

on the decision tree analysis, the most favorable treatment results were observed in patients with tumors in the stage T 1-2-3 N0 M0 under the age of 70 years (five-year survival rate of 90%), with tumors T 1-2 N0 M0 – over the age of 70 years (five-year survival of 81.8%), regardless of the differentiation of the tumor and its mutational status. Tumors of any differentiation of the T3-4 N0 stage with the presence of distant metastases (5% of patients lived for 5 years) and poorly differentiated T4N0M0 tumors (five-year survival of 8%) are prognostically unfavorable for women.

Conclusion. The study of gender and age-related features of the development and course of CRC is relevant for oncologists to select effective diagnostic, therapeutic and rehabilitation measures.

Keywords: colorectal cancer, gender, KRAS gene mutation, regional features, long-term results.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Gataullin BI, Khasanov RSh, Savelev AA, Gataullin IG.

Gender specificity in the interpretation of treatment results for patients with colorectal cancer in the Republic of Tatarstan. *Science & Innovations in Medicine*. 2020;5(2):124-129. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-124-129

¹Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Kazan, Russia)

²Kazan (Volga Region) Federal University (Kazan, Russia)

³Republican Clinical Oncological Dispensary (Kazan, Russia)

Information about authors

Bulat I. Gataullin – assistant of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Care, oncologist. ORCID: 0000-0003-1695-168X

Rustem Sh. Khasanov – PhD, Professor, Corresponding Member RAS, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Care. E-library (SPIN-код): 9198-5889 Author ID: 583867

Anatolii A. Savelev – Cand. Sc. Physics and Mathematics, D.Sc. Biology, Professor, Department of Environmental systems modeling of the Institute of Ecology and Natural Resources Management. ORCID: 0000-0002-6270-7744

Ilgiz G. Gataullin – PhD, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Care. ORCID: 0000-0001-5115-6388

Corresponding Author

Bulat I. Gataullin

Address: Kazan State Medical Academy, 34 Butlerov st., Kazan, Russia, 420015.

E-mail: bulatg@list.ru

Phone: +7 (962) 553 31 07.

The study was conducted with support from the Kazan State Medical Academy – Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Received: 10.04.2020

Revision Received: 30.04.2020

Accepted: 06.05.2020

ВВЕДЕНИЕ

По данным Global Cancer Statistics 2018 [1], при анализе новых случаев и смертности от 36 видов рака в 2018 году в мире зафиксирован 1 096 601 новый случай рака толстой кишки и 551 269 смертей от него и 704 376 новых случаев рака прямой кишки и 310 394 смерти от этой патологии. В целом колоректальный рак (КРР) в мире занимает третье место по заболеваемости и второе по смертности.

«Грубый» показатель заболеваемости раком ободочной и прямой кишки в России в 2018 году составил у мужчин 27,52 и 22,91 случая на 100 тыс. населения, у женщин – 31,15 и 19,52 случая соответственно. На протяжении последних лет КРР стабильно остается в числе самых частых опухолей злокачественной природы, занимая пятое и шестое у мужчин и четвертое и седьмое ранговые места у женщин в структуре онкологической заболеваемости раком ободочной и прямой кишки соответственно. В значительном числе случаев КРР продолжает диагностироваться на IV стадии заболевания (27,2% при РТК и 22,5% при РПК) [2].

Эпидемиология злокачественных новообразований выявляет более высокий риск заболеваемости в целом среди мужчин по сравнению с женщинами в расчете на все локализации, что связано непосредственно с биологическими и социальными различиями полов.

Проведенный метаанализ для определения влияния пола на общую выживаемость (ОС) и канцероспецифическую выживаемость (КСВ) у пациентов с колоректальным раком показал, что у женщин они были значительно лучше. Результаты исследований позволяют предположить, что женский пол, по-видимому, является существенным фактором, влияющим на результаты выживания среди пациентов с колоректальным раком [3].

Непрекращающиеся исследования в области фундаментальной онкологии, появление гендерных подходов к диагностике

и лечению больных колоректальным раком, а также опыт наблюдения за такими больными обуславливают выделение новых факторов прогноза у пациентов разного пола в рамках даже одной и той же стадии заболевания.

ЦЕЛЬ

Разработать индивидуальную модель прогноза результатов лечения больных КРР в зависимости от половой принадлежности пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе результатов клинического обследования и лечения 654 пациентов с колоректальным раком (КРР), находившихся на лечении в клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан с 2013 по 2015 годы, из них мужчин – 434 человека, женщин – 220 человек. Источником информации послужили данные историй болезней, протоколы оперативных вмешательств, результаты гистологических, молекулярных исследований. Всем больным была выполнена диагностическая программа, согласно клиническим рекомендациям по раку прямой и раку ободочной кишки.

Для проведения анализа прогностического значения пола и возраста пациентов на отдаленный результат лечения и определения возрастных морфологических и молекулярных особенностей колоректального рака больные разделены на три возрастные группы – до

Пол	До 50 лет		От 51 до 70 лет		Старше 70 лет		Всего
	Чел.	В % к общей численности	Чел.	В % к общей численности	Чел.	В % к общей численности	
Мужчины	56	12,9	266	61,3	112	25,8	434
Женщины	37	16,8	120	54,5	63	28,6	220
Всего	93	14,2	386	59,0	175	26,8	654

Таблица 1. Половозрастная структура выборочной совокупности пациентов
Table 1. Sex and age structure of a sample of patients

50 лет, 51–70 лет, старше 70 лет. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в **таблице 1**.

Таким образом, в возрастной группе 51–70 лет доля мужчин была существенно выше, чем у женщин, а в возрастной группе до 50 лет преобладали женщины.

По национальной принадлежности у мужчин более половины составляют русские (51,8%), татары – 43,1%, другие национальности – 5,1%, среди женщин 53,6% русских, татар – 38,6%, представителей других национальностей – 7,7%.

Данные о локализации КРР были указаны во всех 654 случаях. У мужчин опухолевый процесс был локализован в большей степени в прямой кишке – 45%, далее в ободочной кишке – 32%. На третьем месте по локализации был ректосигмоидный отдел и сигмовидная кишка – 23%. У женщин опухоль одинаково часто располагалась в прямой кишке и в ректосигмоидном отделе с сигмовидной кишкой – по 36%, в ободочной кишке – в 28% наблюдений.

Данное исследование базируется на использовании международной классификации TNM, опубликованной Международным Противораковым Союзом в 2017 году (восьмое издание). Самую малочисленную группу составили пациенты с опухолями в пределах слизистой и подслизистой оболочки кишки (T1), на них приходилось у мужчин и женщин по 2,7% наблюдений. Среди больных с опухолями T2 преобладали женщины (33,2%), у мужчин – 27,6%. Опухоли в стадии T3 чаще наблюдали у мужчин (49,1%), чем у женщин (44,1%). Пациенты с опухолями T4 распределились приблизительно поровну: 18,7% у мужчин и 18,6% – у женщин.

В прогностическом отношении для больных большое значение имеет наличие или отсутствие регионарных метастазов. Лимфатические узлы были поражены метастазами в 202 (46,5%) наблюдений у мужчин и в 107 случаев (48,6%) – у женщин. Морфологически во всех случаях определяли аденокарциному различной степени дифференцировки: высокодифференцированная аденокарцинома отмечена у мужчин в 13,6%, у женщин – в 14,1% случаев; умеренно дифференцированная аденокарцинома у мужчин – в 50,5%, у женщин – в 54,1% наблюдений; низкодифференцированная аденокарцинома выявлена в 21,4% у мужчин и в 19,5% наблюдений у женщин.

Материалом для генетического анализа на наличие мутации в гене K-ras послужили образцы опухолевой ткани из первичной опухоли, полученные в результате хирургического вмешательства. Анализ наличия мутаций K-ras в кодонах 12 и 13 экзона 2 проводили методом плавления с высоким разрешением с помощью ПЦР-анализатора LightCycler® 480 II реального времени (Roche, Германия) и программы сканирования генов версии 1.5 (Roche Diagnostics, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием приложений Microsoft Excel пакета обновления 2 для Office XP и Statistica (StatSoft) версии 6.0. Для сравнительного анализа полученных данных применялся t-критерий Стьюдента, а в случае несоответствия его условиям – критерий Манна – Уитни.

Для прогнозирования отдаленных исходов заболевания применен метод построения деревьев решений. Этот метод используется для решения задач классификации, возникающих в самых разных областях, и считается одним из самых эффективных. Среди задач, успешно решаемых в медицине с помощью этого метода, можно назвать диагностику, где по набору значений факторов (симптомов, результатов анализов) нужно поставить диагноз или сделать вывод о динамике процесса. Дерево решений – это схематическое представление проблемы принятия решений. Ветви дерева решений представляют собой различные события (решения), а его вершины – ключевые состояния, в которых возникает необходимость выбора. Чаще всего дерево решений является нисходящим, то есть строится сверху вниз [4].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами был использован гендерный подход к оценке пациентов по следующим критериям: возраст больного, локализация опухоли, морфологический вариант опухоли и степень ее дифференцировки, глубина поражения кишечной стенки, наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы, наличие отдаленных метастазов.

При исследовании общей 5-летней выживаемости всей группы обследованных больных по методу Каплана – Мейера она составила 54,3%. Достоверных различий в 5-летней выживаемости больных КРР в зависимости от пола не выявлено. У мужчин она составила 54,9%, у женщин – 52,7%. Различия результатов в группах оказались статистически незначимыми: $p > 0.05$.

Тем не менее нами установлены гендерные различия отдаленных результатов лечения больных колоректальным раком. При практически одинаковой пятилетней выживаемости мужчин и женщин (54,9% и 52,7%), этот показатель коррелирует с возрастом пациентов. В возрасте до 50 лет выживаемость женщин на 22% выше, чем у мужчин. В возрасте 51–69 лет она одинакова для обоих полов, в группе старше 70 лет у женщин она на 14% ниже, чем у мужчин.

Следующий этап исследования был посвящен изучению частоты мутаций гена K-ras в ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком и ее связи с клинико-патологическими характеристиками опухоли. Частота мутаций гена K-ras у больных колоректальным раком в Республике Татарстан составила 36,2%. Это несколько меньше, чем в целом по России, что, вероятно, связано с выраженной этнической гетерогенностью населения в данном регионе. Наши исследования показали, что у женщин частота мутаций в гене K-ras встречалась чаще – в 37,7%, чем у мужчин – 20,3%.

Были исследованы возрастные особенности статуса гена K-ras. В возрасте до 50 лет мутация гена K-ras наблюдалась у 58,3% пациентов, от 51 до 69 лет – в 56,8%. В старшей возрастной группе мутация гена наблюдалась только в 9,9% случаев.

Нами проанализирована выживаемость больных КРР со стратификацией случаев с выделением «целевой» группы – пола пациента. Также был проведен регрессионный анализ по общепринятой в медицин-

Сильная корреляция $r \geq 0.75$		Умеренная корреляция $0.25 \leq r \leq 0.75$		Слабая корреляция $r \leq 0.25$	
Критерий	r	Критерий	r	Критерий	r
Стадия	0.762	Показатель М	0.672	Локализация опухоли	0.221
		Показатель N	0.575	Пол	0.207
		Показатель Т	0.547		
		Возраст	0.522		
		Мутация гена K-ras	0.485		
		Степень дифференцировки опухоли (G)	0.439		

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа факторов, влияющих на 5-летнюю выживаемость

Table 2. The results of the correlation analysis of factors affecting 5-year survival

ской статистике методике — анализ пропорциональных рисков по Сох (1972). Этот анализ оценивает риск наступления события (в данном случае смерти пациента) в зависимости от заданных факторов и определяет силу этой зависимости (отношение риска).

В нашем исследовании была произведена оценка показателей зависимости результатов 5-летней выживаемости от ряда клиничко-морфологических критериев (пол, возраст, локализация опухоли, морфологический вариант, степень инвазии кишечной стенки, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах, стадия заболевания) и наличия или отсутствия мутации в гене K-ras. Согласно классификации, сила корреляции в зависимости от коэффициента корреляции r (принята условно), прогностическая значимость исследуемых параметров распределилась следующим образом (таблица 2).

У 7 параметров в свете их прогностического значения выявлена сильная ($r \geq 0.75$) и умеренная ($0.25 \leq r \leq 0.75$) корреляция с результатами 5-летней вы-

живаемости. Это стадия заболевания; показатели Т, N, М; статус гена K-ras; степень дифференцировки опухоли; возраст больного.

К статистически значимой приближается зависимость между отдаленными результатами и локализацией опухоли и полом пациента (слабая корреляция $r \leq 0.25$). Используя регрессионный анализ, который позволяет отнести изучаемый объект к одной из нескольких групп на основе измерения у него некоторого числа признаков, произведено построение дерева решений.

Основные задачи, которые метод дерева решений решает в анализе данных и статистике, — использование данных для прогнозирования количественного признака с учетом влияния других признаков. Модели построены отдельно для мужского и женского пола (рисунок 1).

Как видно из рисунка 1, всего изучены отдаленные результаты 433 мужчин, больных колоректальным раком, находящихся на вершине дерева. Левая ветвь — наличие отдаленных метастазов (M+) — включает 100 человек. Вероятность прожить 5 лет у них составляет 10%. Этот прогноз нельзя улучшить, используя другие переменные (терминальная вершина). Правая ветвь — отсутствие отдаленных метастазов (M0) — включает 333 человека с вероятностью 5-летней выживаемости 68,4%.

Исходящая из этой вершины левая ветвь (N+) состоит из 131 пациента с вероятностью 5-летней выживаемости, равной 50,3%. Правая ветвь (N0) состоит из 202 пациентов, имеющих 80,2% вероятность 5-летней выживаемости. Эта ветвь может быть стратифицирована по стадии опухоли (Т) на две группы: первая — Т 1-2 — 80 пациентов с 5-летней выживаемостью 93,7%; вторая — Т 3-4 — 122 пациента с 5-летней выживаемостью 71,3%.

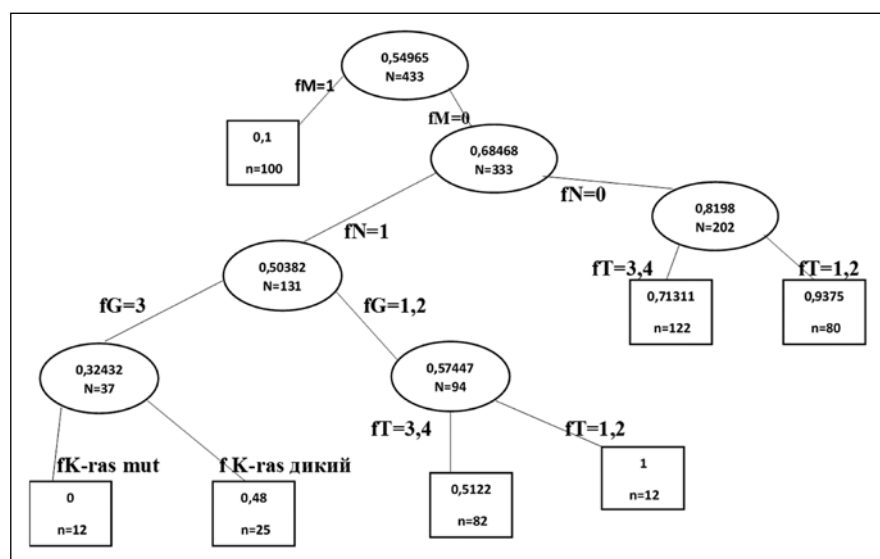
Продолжая анализ левой ветви (N+) и взяв ее за вершину, можно разделить ее на 2 ветви: первая — высо-

ко- и умеренно дифференцированные опухоли (G 1-2) — 94 пациента с 5-летней выживаемостью 57,4%; вторая — низко- и недифференцированные опухоли (G 3-4) — 37 пациентов с 5-летней выживаемостью 32,4%.

Низко- и недифференцированные опухоли также можно стратифицировать на две ветви в зависимости от статуса гена K-ras. Носители «дикого» типа гена (25 пациентов) прожили 5 лет и более в 48% наблюдений. При наличии мутантного типа гена (12 больных) 5 лет не прожил ни один пациент.

Таким образом, у мужчин, больных колоректальным раком, наиболее благоприятные результаты лечения наблюдались у пациентов с опухолями в стадии Т 1-2 N0 M0 независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса.

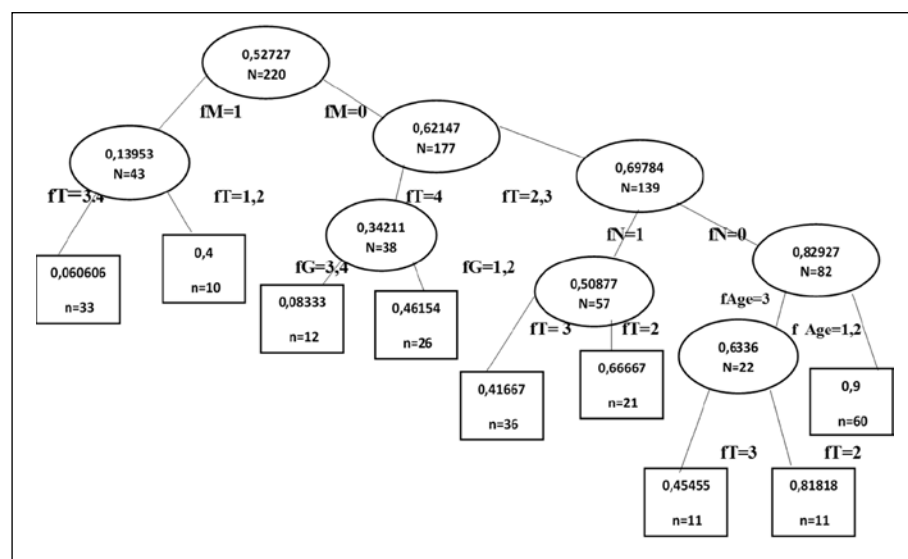
Прогностически неблагоприятными следует считать у мужчин низкодифференцированные опухоли с любым Т, с наличием



Примечание. fM=0 — отдаленные метастазы отсутствуют. fM=1 — наличие отдаленных метастазов. fN=0 — регионарные метастазы отсутствуют. fN=1 — наличие регионарных метастазов. fG=1 — высокодифференцированная аденокарцинома. fG=2 — умеренно дифференцированная аденокарцинома. fG=3 — низкодифференцированная аденокарцинома. fT=1, fT=2, fT=3, fT=4 — степень пенетрации опухоли в кишечную стенку. fMutStatus=1 — мутированный ген K-ras, fMutStatus=2 — «дикий» тип гена K-ras. fAge=1 — возраст пациентов до 50 лет, fAge=2 — возраст от 50 до 69 лет, fAge=3 — возраст старше 70 лет.

Рисунок 1. Экспертная система на основе дерева решений для прогноза выживания более 5 лет (мужчины).

Figure 1. Expert system based on a decision tree for predicting survival for more than 5 years (men).



Примечание. fM=0 – отдаленные метастазы отсутствуют. fM=1 – наличие отдаленных метастазов. fN=0 – регионарные метастазы отсутствуют. fN=1 – наличие регионарных метастазов. fG=1 – высокодифференцированная аденокарцинома. fG=2 – умеренно дифференцированная аденокарцинома. fG=3 – низкодифференцированная аденокарцинома. fT=1, fT=2, fT=3, fT=4 – степень пенетрации опухоли в кишечную стенку. fMutStatus=1 – мутированный ген K-ras, fMutStatus=2 – «дикий» тип гена K-ras. fAge=1 – возраст пациентов до 50 лет, fAge=2 – возраст от 50 до 69 лет, fAge=3 – возраст старше 70 лет.

Рисунок 2. Экспертная система на основе дерева решений для прогноза выживания женщин более 5 лет.

Figure 2. Expert system based on a decision tree for predicting the survival of women over 5 years.

регионарных метастазов, отсутствием отдаленных метастазов и мутацией гена K-ras: 5 лет не прожил ни один пациент. При этом носители «дикого» типа гена прожили 5 лет и более в 48% наблюдений. Даже при наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составила 10%.

На **рисунке 2** представлена экспертная система на основе дерева решений для прогноза выживания женщин более 5 лет.

Как видно из **рисунка 2**, всего изучены отдаленные результаты 220 женщин, больных колоректальным раком, с 5-летней выживаемостью 52,7%. Левая ветвь – наличие отдаленных метастазов (M+) – включает 43 человека. Вероятность прожить 5 лет у них составляет 13,9%. Эта ветвь может быть стратифицирована по стадии опухоли (T) на две группы: первая – T 1-2 – 10 пациентов с 5-летней выживаемостью 40%; вторая – T 3-4 – 33 пациента с 5-летней выживаемостью 6%.

Правая ветвь – отсутствие отдаленных метастазов (M0) – включает 177 человек с вероятностью 5-летней выживаемости 62,1%. Эта ветвь может быть стратифицирована по стадиям опухоли (T) на две группы: T 1-2-3 – 139 пациентов с 5-летней выживаемостью 69,7%; T 4 – 38 пациентов с 5-летней выживаемостью 34,2%.

Группу пациентов с опухолями стадии T4 можно также разделить на 2 ветви: высоко- и умеренно дифференцированные опухоли (G 1-2) – 26 пациентов с 5-летней выживаемостью 46,1%; низко- и недифференцированные (G 3-4) – 12 пациентов с 5-летней выживаемостью 8,1%.

Группа пациентов со стадией опухоли T 1-2-3 N0 M0 (139 пациентов) может быть стратифицирована на две ветви: N0 – 82 пациента с 5-летней выживаемостью 82,1%; N+ – 57 пациентов с 5-летней выживаемостью 50,8%.

Пациенты с наличием регионарных метастазов могут быть подвергнуты терминальной стратификации по стадии T: T 1-2 – 21 пациент с 5-летней выживаемостью 66,6%; T 3 – 36 пациентов с 5-летней выживаемостью 41,6%.

Пациентов с отсутствием регионарных метастазов (82 человека) можно разделить на 2 группы по возрастным группам: первая (до 50 лет) и вторая (от 51 до 70 лет) – 60 пациентов с 5-летней выживаемостью 90%; третья (старше 70 лет) – 22 пациента с 5-летней выживаемостью 63,6%.

Пациенты третьей возрастной группы могут быть подвергнуты терминальной стратификации по стадии опухоли (T): T 2 – 11 пациентов с 5-летней выживаемостью 81,8%; T 3 – 11 пациентов с 5-летней выживаемостью 45,4%.

Таким образом, при анализе на основе дерева решений для прогноза выживаемости более 5 лет у

женщин наиболее благоприятные результаты лечения наблюдались у пациентов с опухолями в стадии T 1-2-3 N0 M0 в возрасте до 70 лет (90%), с опухолями T 1-2 N0 M0 в возрасте старше 70 лет (81,8%) независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса.

У женщин прогностически неблагоприятными являются опухоли любой дифференцировки T 3-4 N0 M+ (5 лет прожили 6% пациентов), в то же время при опухолях в стадии T 2-3 N0 M+ 5 лет и более прожили 40% больных. Также неблагоприятный прогноз у женщин был при низкодифференцированных опухолях T4N0 M0 (5-летняя выживаемость – 8%).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное время КРР не рассматривался как гендерно-стратифицированная опухоль. Однако имеются половые различия в заболеваемости – мужчины более подвержены этой патологии.

Исходя из нашего опыта гендерного подхода к анализу заболеваемости КРР и клинико-морфологическим особенностям патологии и исходов заболевания, можно сделать ряд заключений. Это прежде всего наличие региональных, характерных для Республики Татарстан, особенностей мутации гена K-ras: частота мутаций в опухолях у мужчин встречалась реже (20,3%), чем у женщин (37,7%). Частота мутаций в опухолях обоих полов составила 36,2%, что несколько отличается от результатов ряда исследований. Так, по данным Смагуловой К.К., Кайдаровой Д.Р., Чичуа Н.А. и др. (2019), из 332 включенных в исследование больных с КРР в Республике Казахстан мутации гена K-ras были выявлены у 149 (44,9±4,0%), а у 183 (55,1±3,6%) пациентов имели «дикий» тип [5]. Частота мутаций гена K-ras у пациентов с КРР на юге России была ближе к данным по

Татарстану и составила 38,7%. Результаты проведенного исследования в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте Минздрава РФ свидетельствуют о статистически значимой более высокой частоте проявления мутаций в гене K-ras при КРР у женщин по сравнению с мужчинами [6].

Выявленные нами регионарные особенности мутаций гена K-ras позволяют с большей вероятностью ожидать мутации у женщин русской национальности в возрасте до 70 лет. Мутация гена K-ras в опухоли не влияет на отдаленные результаты лечения у женщин, но в то же время существенно отягощает прогноз у мужчин, имеющих регионарные метастазы. В этой группе больных ни один пациент не прожил более 5 лет. Эти сведения помогут врачу-онкологу в планировании адекватной адъювантной терапии и послеоперационной диспансеризации пациентов.

В настоящее время активно проводятся исследования, посвященные изучению прогностической роли пола и возраста пациентов в отношении выживаемости больных КРР. В ряде исследований показано влияние пола при злокачественных заболеваниях на худший прогноз у мужчин, чем у женщин [7]. Это подтверждено и нашими исследованиями, которые показали, что в возрасте до 50 лет (до менопаузы) выживаемость женщин на 22% выше, чем у мужчин. В возрасте 51–69 лет она одинакова для обоих полов, а в группе старше 70 лет у женщин она на 14% ниже, чем у мужчин. Скорее всего, это связано с защитным эффектом эндогенных эстрогенов, так как именно к данному пути передачи сигналов относятся гены KRAS и BRAF, регулирующие адгезию, пролиферацию, апоптоз и др. [8]. Женские

стероидные гормоны считаются защитным фактором, поскольку их высокий уровень, ранний возраст при первой беременности, использование оральных контрацептивов и заместительная гормональная терапия эстрогенами связаны со снижением риска развития КРР [9, 10, 11].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы позволяют сделать предположение о прогностической роли пола в отношении выживаемости больных КРР. Выделение новых факторов прогноза в рамках даже одной и той же стадии заболевания у пациентов разного пола, а также опыт наблюдения за ними обуславливают поиск новых подходов к диагностике и лечению больных колоректальным раком.

Учитывая лучшие отдаленные результаты лечения у женщин в предменопаузе, можно предположить эффективность применения заместительной гормонотерапии у женщин, получивших радикальное лечение по поводу КРР в постменопаузе, при тщательном динамическом наблюдении. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, учитывая половые различия в результатах лечения даже одних и тех же стадий колоректального рака, можно разработать гендерные стратегии для протоколов лечения и профилактики, чтобы снизить смертность и улучшить качество жизни пациентов. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. (In Russ.). [Статистика по раку за 2018 г. ГЛОБОКАН. Оценки заболеваемости и смертности во всем мире по 36 видам рака в 185 странах]. doi: 10.33 22/caac.21492
- Kaprin AD. State of cancer care for the population of Russia in 2018. Russian center for information technologies and epidemiological research in oncology. (In Russ.). [Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии].
- Kim SE, Paik HY, Yoon H, et al. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5167–75. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5167
- Zharkova OS, Sharopin KA, Seidova AS, et al. Building decision support systems in medicine based on a decision tree. *Modern science-intensive technologies*. 2016;6–1:33–37. (In Russ.). [Жаркова О.С., Шаропин К.А., Сеидова А.С. и др. Построение систем поддержки принятия решений в медицине на основе дерева решений. *Современные наукоемкие технологии*. 2016;6–1:33–37]. doi: 10.17513/snt.37918
- Smagulova KK, Kaidarova DR, Chichua NA, Ishkinin EI. Study of the frequency and spectrum of KRAS gene mutations in patients with colorectal cancer (CRR) depending on the prevalence of the process. *Electronic journal "Modern problems of science and education"*. 2019;3. (In Russ.). [Смагулова К.К., Кайдарова Д.Р., Чичуа Н.А., Ишкинин Е.И. Изучение частоты и спектра мутаций гена KRAS у больных колоректальным раком (КРР) в зависимости от распространенности процесса. *Электронный журнал*
- «Современные проблемы науки и образования». 2019;3. doi: 10.17513/spno.28909
- Vodolazhsky DI, Antonets AV, Dvadenko KV, et al. Association of KRAS gene mutations with clinical and pathological features of colorectal cancer in patients of the South of Russia. *Medical journal of international education*. 2014;1:65–68. (In Russ.). [Водолазский Д.И., Антонет А.В., Двадненко К.В. и др. Связь мутаций гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов юга России. *Медицинский журнал международного образования*. 2014;1:65–68]. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e18534
- Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, et al. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:1193–1197. doi: 10.1002/gcc.10125
- Selcukbiricik F, Erdamar S, Ozkurt CU, et al. The role of K-RAS and B-RAF mutations as biomarkers in metastatic colorectal cancer. *J BUON*. 2013;18:116–123. doi: 10.1007/s13277-013-0763-6
- Eli M, Mollayup A, Muattar J, Liu C, et al. K-ras genetic mutation and influencing factor analysis for Han and Uygur nationality colorectal cancer patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):10168–77. doi: 10.1097/md.00000000000010234
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:359–86. doi: 10.1002/ijc.29210
- Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:5842–5848. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-13-0325