

Оценка влияния гендерных и возрастных различий на общую выживаемость больных колоректальным раком

Б.И. Гатауллин^{1,2}, И.Г. Гатауллин², Р.Г. Биктемирова¹, Я.А. Эрперт², Н.Ф. Дидакунан³

¹Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420012 Казань, ул. К. Маркса, 74;

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Булат Ильгизович Гатауллин bulatg@list.ru

Введение. Исследования последних лет приводят к выводу о значимости пола как важного фактора, влияющего на прогноз выживания больных колоректальным раком (КРР).

Цель исследования – анализ показателей 5-летней общей выживаемости больных КРР разного пола и в различных возрастных группах.

Материалы и методы. В исследование включено 1593 пациента, из них 720 (45,2 %) мужчин и 873 (54,8 %) женщины. Больных разделили на 3 возрастные группы: до 50 лет, 50–70 лет и старше 70 лет. Проводился подсчет общей выживаемости с последующим сравнением между группами пациентов с учетом пола и стадий заболевания. **Результаты.** Анализ результатов лечения с учетом гендерного подхода показал, что прогноз заболевания наиболее благоприятен у женщин. При практически одинаковой 5-летней выживаемости у мужчин и женщин (54,9 и 52,7 % соответственно) этот показатель коррелировал с возрастом пациентов и был достоверно лучше, чем у мужчин в группе больных моложе 50 лет.

Заключение. Выявленные гендерные и возрастные особенности в развитии и течении КРР актуальны для онкологов при выборе диагностических, лечебных и реабилитационных стратегий.

Ключевые слова: колоректальный рак, гендер, отдаленные результаты лечения

Для цитирования: Гатауллин Б.И., Гатауллин И.Г., Биктемирова Р.Г. и др. Оценка влияния гендерных и возрастных различий на общую выживаемость больных колоректальным раком. Хирургия и онкология 2024;14(2):11–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-11-16>

Assessing the impact of gender and age differences on overall survival of patients with colorectal cancer

B.I. Gataullin^{1,2}, I.G. Gataullin², R.G. Biktemirova¹, Ya.A. Erpert², N.F. Didakunan³

¹Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 74 K. Marks St., Kazan 420012, Russia;

²Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 36 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

³Kazan State Medical University of Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Bulat Ilgizovich Gataullin bulatg@list.ru

Introduction. Recent studies have led to the conclusion that gender is an important factor influencing the prognosis of survival of patients with colorectal cancer.

Aim. To analyze 5-year overall survival rates in patients with colorectal cancer of different sexes and in different age groups.

Materials and methods. The study included 1593 patients, of whom 720 were men (45.2 %) and 873 women (54.8 %). Patients were divided into 3 age groups: under 50 years, 50–70 years and over 70. Overall survival rates were calculated, followed by comparison between groups of patients, taking into account gender and stage of the disease.

Results. Analysis of treatment results taking into account a gender approach showed that the prognosis of the disease was most favorable in women. With approximately the same 5-year survival rate in men and women (54.9 and 52.7 %), this indicator correlated with the age of the patients and was significantly better than in men in the group of patients under 50 years of age.

Conclusion. The identified gender and age characteristics in the development and course of colorectal cancer are relevant for oncologists when choosing diagnostic, treatment and rehabilitation strategies.

Keywords: colorectal cancer, gender, long-term treatment results

For citation: Gataullin B.I., Gataullin I.G., Biktemirova R.G. et al. Assessing the impact of gender and age differences on overall survival of patients with colorectal cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(2):11–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-11-16>

Введение

В соответствии с данными Global Cancer Statistics 2020 [1] исследование 36 различных типов раковых заболеваний за 2020 г. в мире выявило более 1,9 млн новых случаев колоректального рака (КРР) (включая анус) и 935 тыс. случаев смерти от него, что составляет примерно 1 на 10 случаев заболеваемости и смертности от этой патологии. Согласно глобальной статистике КРР занимает 3-е место по распространенности среди всех онкологических заболеваний и 2-е место по летальности. Данные эпидемиологических исследований также указывают на то, что риск развития рака у мужчин выше, чем у женщин, хотя показатели сильно различаются в разных регионах [1]. Это связано с биологическими и социальными различиями между полами. Биологические отличия между мужчинами и женщинами частично определяются половыми гормонами, включая эстрогены и андрогены, однако на эти различия влияют не только биологические, но и социокультурные аспекты. Так как женщины и мужчины часто имеют разные условия жизни и работы, некоторые внешние риски могут в большей степени воздействовать на мужчин. Помимо этого, вредные привычки, например курение и употребление алкоголя, чаще встречаются среди мужчин, что может усиливать риск онкологических заболеваний. Мужчины и женщины имеют различную предрасположенность к определенным заболеваниям. К тому же отличия во взглядах на здоровье между полами часто приводят к разной степени готовности посетить врача для диагностики или лечения [2]. По данным научных исследований, для КРР различия между полами выражаются в патогенезе, течении и результатах лечения заболевания – женщины, как правило, имеют более благоприятный прогноз, чем мужчины [3]. Однако подобных исследований в Российской Федерации недостаточно, в связи с чем возникает потребность в продолжении изучения данного вопроса.

Цель исследования – анализ показателей 5-летней общей выживаемости больных КРР разного пола и в различных возрастных группах.

Материалы и методы

Проведено исследование на базе Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава

Татарстана с включением лиц, больных КРР. Суммарно выборка составила 1 593 человека, из них 720 (45,2 %) мужчин и 873 (54,8 %) женщины. Для исследования использовались данные из медицинских документов, записи хирургических операций, а также результаты гистологических и молекулярно-генетических анализов. Пациенты были разделены на 3 возрастные группы: до 50 лет, 50–70 лет и старше 70 лет. Проводился подсчет показателей общей выживаемости (ОВ) с последующим сравнением между группами пациентов с учетом пола и стадии заболевания методом Каплана–Майера, достоверность оценивали по *log rank*-тесту, статистический анализ проводили в программе MedCalcV. 22.0.14.

Результаты

Все пациенты прошли детальное диагностическое обследование в соответствии с установленными клиническими рекомендациями для КРР. Распределение больных по возрасту и полу представлено на рис. 1.

Таким образом, во всех возрастных категориях пациентов преобладали женщины. Данные о локализации опухоли были доступны для всех 1 593 пациентов. У мужчин наиболее часто опухоли располагались в прямой кишке (45 %), затем в левой половине ободочной кишки (32 %) и несколько реже в правой половине ободочной кишки (23 %). У женщин распределение опухолей по локализации было более равномерным:

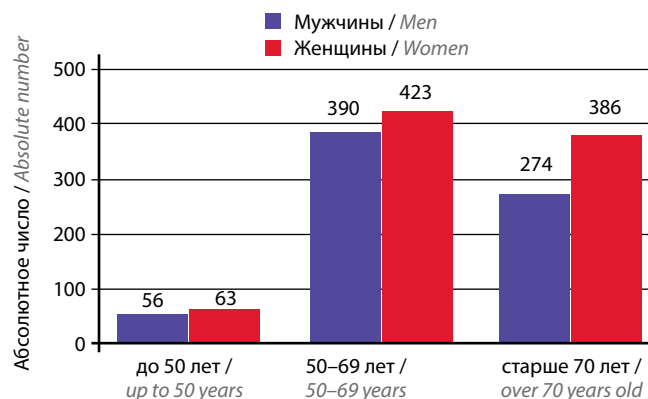


Рис. 1. Половозрастная структура выборочной совокупности пациентов
Fig. 1. Sex and age structure of the sample population of patients

36 % в прямой кишке, 36 % в левой половине и 28 % в правой половине ободочной кишки.

В нашем исследовании мы опирались на международную классификацию TNM Международного союза борьбы против рака (2017, 8-е издание). Наименьший процент случаев был у пациентов с опухолями, ограничившими слизистую и подслизистую оболочки кишечника (T1), как среди мужчин – 4,6 %, так и среди женщин – 4,1 %. Среди пациентов с опухолями стадии T2 доли мужчин и женщин составили 27,6 и 33,2 % соответственно. Опухоли стадии T3 встречались у 49,1 % мужчин и 44,1 % женщин. У пациентов с опухолями стадии T4 распределение было равномерным: 18,7 и 18,6 % среди мужчин и женщин соответственно.

С точки зрения прогноза для пациентов важным фактором было наличие или отсутствие регионарных метастазов. Лимфатические узлы были поражены метастазами у 46,5 % мужчин и 48,6 % женщин. Все случаи характеризовались наличием аденокарциномы различной степени дифференцировки: высокодифференцированная аденокарцинома была выявлена у 13,6 % мужчин и 14,1 % женщин.

Для анализа выживаемости учитывалась медиана периода наблюдения 6 лет 8 мес. По результатам анализа общая 5-летняя выживаемость всей группы больных, исследованных с использованием метода Каплана–Майера, составила 54,3 %. У мужчин этот показатель составил 54,9 %, а у женщин – 52,7 %. Статистически значимых различий в 5-летней выживаемости пациентов с КРР в зависимости от пола не обнаружено ($p = 0,072$).

В группу пациентов до 50 лет было включено 119 лиц: 56 (47,1 %) мужчин и 63 (52,9 %) женщины. Пятилетняя ОВ составила 53,6 и 60,3 % соответственно ($p = 0,034$) (рис. 2).

Проведен анализ 5-летней ОВ пациентов в зависимости от стадии заболевания: при I стадии заболевания достоверных различий в выживаемости у мужчин и женщин не обнаружено – 97,6 и 98,3 % ($p = 0,081$) соответственно, при II стадии – 63,6 и 90 % ($p = 0,003$), при III стадии – 50 и 66,7 % ($p = 0,034$), при IV стадии – 11,1 и 21,4 % соответственно ($p = 0,029$).

В возрастную группу 50–69 лет было включено 814 пациентов: 390 (47,9 %) мужчин и 424 (52,1 %) женщины. Пятилетняя выживаемость составила 50,1 и 59,9 % у мужчин и женщин соответственно ($p = 0,041$) (рис. 3).

Проведен анализ ОВ пациентов в возрасте 50–69 лет в зависимости от стадии заболевания. Пятилетняя выживаемость составила: при I стадии заболевания – 84,6 и 87,9 % у мужчин и женщин соответственно ($p = 0,076$), при II стадии – 75,9 и 80,0 % ($p = 0,062$), при III стадии – 53,0 и 64,0 % ($p = 0,042$), при IV стадии – 7,8 и 10,8 % ($p = 0,069$). Таким образом, в данной возрастной группе разница в показателях 5-летней вы-

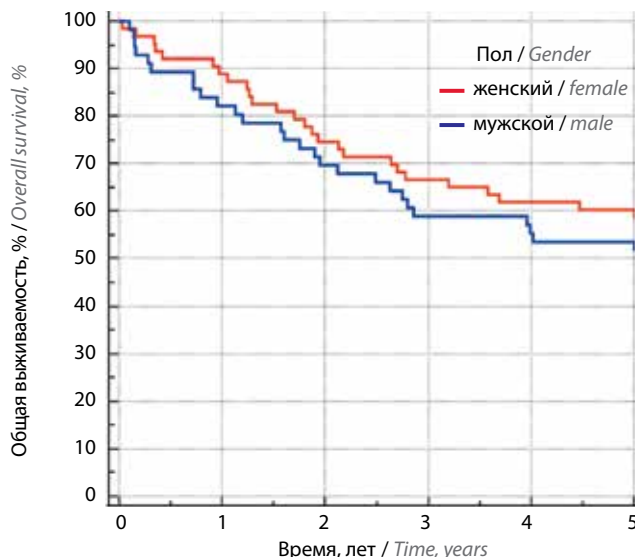


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость в группе больных в возрасте до 50 лет

Fig. 2. Five-year survival rate in the group of patients under 50 years of age

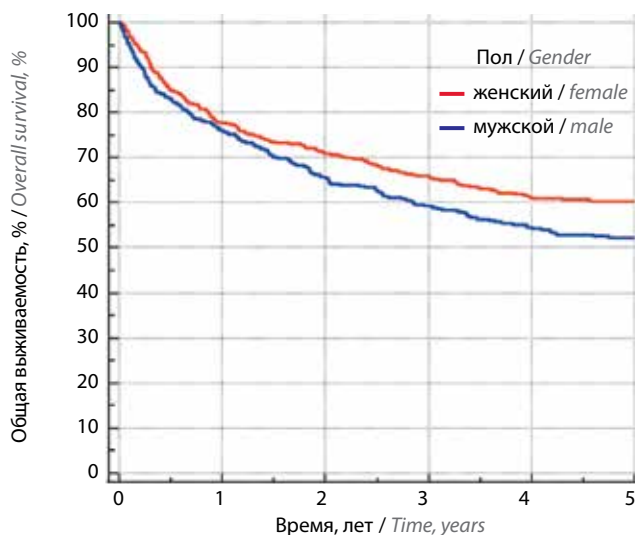


Рис. 3. Пятилетняя выживаемость в группе больных в возрасте 50–69 лет

Fig. 3. Five-year survival rate in the group of patients aged 50–69 years

живаемости была недостоверной, за исключением больных с III стадией заболевания.

В группу пациентов в возрасте 70 лет и старше было включено 660 человек: 274 (41,5 %) мужчины и 386 (58,5 %) женщины. Пятилетняя ОВ больных составила 29,9 и 42,5 % у мужчин и женщин соответственно ($p = 0,035$) (рис. 4).

Проведен анализ ОВ пациентов в возрасте 70 лет и старше в зависимости от стадии заболевания. Пятилетняя выживаемость составила: при I стадии

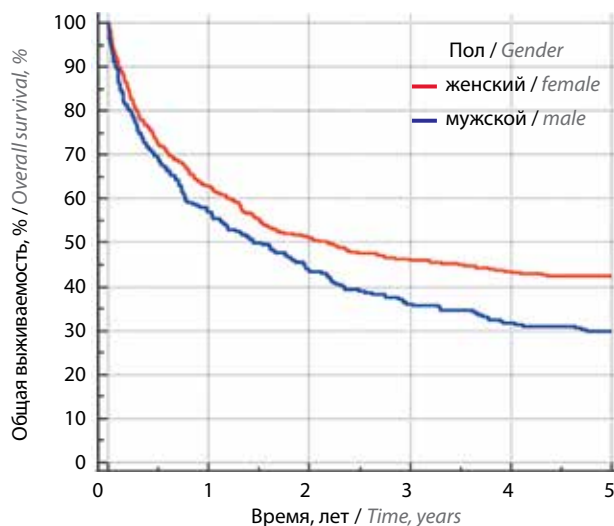


Рис. 4. Пятилетняя выживаемость в группе больных в возрасте 70 лет и старше

Fig. 4. Five-year survival rate in the group of patients aged 70 years and older

заболевания – 87,0 и 88,2 % у мужчин и у женщин соответственно ($p = 0,063$), при II стадии – 56,8 и 75,9 % ($p = 0,012$), при III стадии – 58,6 и 63,5 % ($p = 0,058$), при IV стадии – 6,9 и 11,3 % ($p = 0,061$). В данной группе пациентов разница в показателях 5-летней выживаемости была недостоверной, за исключением больных со II стадией заболевания.

В рамках нашего исследования была проанализирована зависимость результатов 5-летней выживаемости больных КРР от ряда клинично-морфологических критериев опухолевого процесса, таких как пол, возраст, локализация опухоли, морфологический тип, степень инвазии в стенку кишки, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах, а также стадии заболевания. Прогностическая значимость изучаемых показателей оценивалась согласно принятой классификации и с учетом коэффициента корреляции r (табл. 1).

Как видно из таблицы, выявлена сильная ($r \geq 0,75$) и умеренная корреляция ($0,25 \leq r \leq 0,75$) между изученными клинично-морфологическими показателями (стадия заболевания, показатели T, N, M, степень дифференцировки опухоли, пол и возраст пациента) и результатами 5-летней выживаемости.

Обсуждение

Долгое время КРР не связывали с гендерными различиями, однако, согласно статистике, этим заболеванием чаще страдают мужчины [3]. Кроме того, женщины в пременопаузе гораздо реже заболевают КРР, чем женщины в постменопаузе [4].

В нашем исследовании были выявлены гендерные различия в отдаленных результатах лечения пациентов с КРР. Аналогичные результаты получены P. Losurdo и соавт. в 2022 г. В когорте исследуемых больных КРР

Таблица 1. Критерии, влияющие на 5-летнюю выживаемость больных КРР

Table 1. Criteria influencing 5-year survival of patients with colorectal cancer

Сильная корреляция Strong correlation $r \geq 0,75$		Умеренная корреляция Moderate correlation $0,25 \leq r \leq 0,75$	
Стадия заболевания Disease stage	0,762	Показатель M Index M	0,672
		Показатель N Index N	0,575
		Показатель T Index T	0,547
		Возраст Age	0,522
		Пол Sex	0,485
		Степень дифференцировки опухоли Tumor differentiation grade	0,439

женщины показали более высокую 10-летнюю выживаемость (5-летняя ОВ: 80,5 % у мужчин против 86,9 % у женщин, $p = 0,724$; 10-летняя ОВ: 73,3 % у мужчин против 80 % у женщин, $p = 0,002$). Преимущество женщин в выживаемости по сравнению с мужчинами более выражено у молодых пациентов, чем у пациентов старше 80 лет [5]. По данным О. Majek и соавт. (2013), 5-летняя относительная выживаемость с поправкой на возраст была выше у женщин (64,5 % против 61,9 %, $p < 0,0001$). Возрастная 5-летняя относительная выживаемость снижалась с увеличением возраста как у мужчин (65,5 % у самых молодых до 54,8 % у самых возрастных), так и у женщин (71,8 % у самых молодых до 56,7 % у самых возрастных). Преимущество выживаемости женщин было наибольшим у пациентов в возрасте до 45 лет (6,3 процентных пункта) и в возрасте от 50 до 64 лет (от 3,8 до 6,0 процентных пункта) [6].

На основании ряда исследований можно сделать вывод, что женский пол играет важную роль в прогнозе выживаемости больных КРР [7]. В наших ранних исследованиях мы обнаружили причинно-следственную связь между полом, возрастом и национальностью больных, с одной стороны, и наличием регионарных и отдаленных метастазов – с другой [8].

Современные исследования активно изучают роль пола и возраста в прогнозе выживаемости больных КРР. Многие исследования показывают, что прогноз рака у мужчин хуже, чем у женщин. Этот эффект, вероятно, обусловлен защитным действием эндогенных эстрогенов. Считается, что эти женские стероидные гормоны снижают риск развития КРР [9]. Гены *KRAS* и *BRAF*, регулирующие различные биологические процессы, включая адгезию, пролиферацию и апоптоз, относятся к сигнальному пути Ras/Raf/MAPK [10]. Повышенный уровень эстрогенов, более ранний возраст наступления первой беременности, использование оральных контрацептивов и заместительной

гормональной терапии эстрогенами связаны со снижением вероятности развития этого вида рака [11].

В настоящее время проводятся исследования, направленные на дальнейшее изучение профилактического влияния эстрогенов на развитие КРП у женщин. Эти исследования направлены на изучение влияния эстрогенов на активацию сигнального пути Ras/Raf/MAPK с помощью негеномных механизмов [12]. Опубликован метаанализ, направленный на оценку влияния гендерных различий на ОВ и раковоспецифическую выживаемость у больных КРП, который выявил более благоприятные показатели у женщин. На основании этих данных можно сделать вывод, что женский пол является важным фактором, влияющим на результаты выживаемости при КРП [13].

Заключение

Понимание этого вопроса может привести к разработке более индивидуализированных методов скрининга и профилактики для мужчин и женщин. Не

следует упускать из виду и психосоциальные аспекты. Гендерные различия в восприятии болезни и готовности обратиться за помощью также могут играть роль в эффективности лечения и выживаемости пациентов. Исследования в этом направлении могут привести к фундаментальным изменениям в нашем понимании механизмов развития и прогрессирования КРП. Учет гендерных аспектов в клинических и лабораторных исследованиях может существенно улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность здравоохранения. Эти знания помогут выбрать наиболее эффективные методы диагностики, лечения и реабилитации. Гендерные особенности при КРП – сложный и многогранный вопрос, требующий дальнейших исследований. Учитывая все вышеперечисленные факторы, врачи и исследователи смогут разработать более эффективные и персонализированные подходы к профилактике, диагностике и лечению этого распространенного онкологического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. 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):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Available at: <http://www.socpolitika.ru/rus/conferences/3985/3989/index.shtml>
3. Kim S.E., Paik H.Y., 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
4. Limsu D., Vierkant R.A., Tillmans L.S. et al. Postmenopausal hormone therapy and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes among older women. *Gut* 2012;61(9):1299–305. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300719
5. Losurdo P., Mastronardi M., de Manzini N., Bortul M. Survival and long-term surgical outcomes after colorectal surgery: are there any gender-related differences? *Updates Surg* 2022;74(4):1337–43. DOI: 10.1007/s13304-022-01323-4
6. Majek O., Gondos A., Jansen L. et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One* 2013;8(7):e68077. DOI: 10.1371/journal.pone.0068077
7. Rutegard M., Shore R., Lu Y. et al. Sex differences in the incidence of gastrointestinal adenocarcinoma in Sweden 1970–2006. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1093–100. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.01.029
8. Гатауллин Б.И., Хасанов Р.Ш., Савельев А.А., Гатауллин И.Г. Гендерная специфика колоректального рака в Республике Татарстан. *Сибирский онкологический журнал* 2021;20(1):16–23. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-16-23>
9. Gataullin B.I., Khasanov R.Sh., Savelyev A.A., Gataullin I.G. Gender specificity of colorectal cancer in the Republic of Tatarstan. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2021;20(1):16–23. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-16-23>
10. Eli M., Mollayup A., Muattar J. 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. eCollection 2015. PMID: 26309716
11. 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:E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
12. Barzi A., Lenz A.M., Labonte M.J., Lenz H.J. Molecular pathways: estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:5842–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0325
13. Maingi J.W., Tang S., Liu S. et al. Targeting estrogen receptors in colorectal cancer. *Mol Biol Rep* 2020;47(5):4087–91. DOI: 10.1007/s11033-020-05414-6
14. Conti L., Cornò M.D., Gessani S. Revisiting the impact of lifestyle on colorectal cancer risk in a gender perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;145:102834. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.102834

Вклад авторов

Б.И. Гатауллин, И.Г. Гатауллин: сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста статьи;

Р.Г. Биктемирова: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материалов, написание текста статьи;

Я.А. Эрперт: сбор и обработка материалов;

Н.Ф. Дидакунан: статистическая обработка материалов.

Authors' contributions

B.I. Gataullin, I.G. Gataullin: collection and processing of materials, concept and design of the study, writing and editing the text of the article;

R.G. Biktemirova: concept and design of the study, statistical processing of materials, writing the text of the article;

Ya.A. Erpert: collection and processing of materials;

N.F. Didakunan: statistical processing of materials.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.И. Гатауллин / B.I. Gataullin: <https://orcid.org/0000-0003-1695-168X>

И.Г. Гатауллин / I.G. Gataullin: <https://orcid.org/0000-0002-6707-6750>

Р.Г. Биктемирова / R.G. Biktemirova: <https://orcid.org/0000-0002-0416-5342>

Я.А. Эрперт / Ya.A. Erpert: <https://orcid.org/0009-0007-0937-928X>

Н.Ф. Дидакунан / N.F. Didakunan: <https://orcid.org/0000-0002-9852-2071>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследования проведены без спонсорской поддержки.

Funding. The studies were performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights

The patients gave written informed consent to the publication of their data.