

Для цитирования: *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: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-16-23

For citation: *Gataullin B.I., Khasanov R.Sh., Savelyev A.A., Gataullin I.G.* Gender specificity of colorectal cancer in the Republic of Tatarstan. *Siberian Journal of Oncology.* 2021; 20(1): 16–23. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-16-23

## ГЕНДЕРНАЯ СПЕЦИФИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

**Б.И. Гатауллин<sup>1,2</sup>, Р.Ш. Хасанов<sup>1</sup>, А.А. Савельев<sup>3</sup>, И.Г. Гатауллин<sup>1</sup>**

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия<sup>1</sup>

Россия, 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 34. E-mail: ilgizg@list.ru<sup>1</sup>

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Россия<sup>2</sup>

Россия, 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29<sup>2</sup>

ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия<sup>3</sup>

Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18<sup>3</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – разработать экспертную систему на основе построения «дерева решений» для прогноза 5-летней выживаемости больных колоректальным раком. **Материал и методы.** В исследование включены 654 пациента с колоректальным раком, находившихся на лечении с 2013 по 2015 г., из них – 434 мужчины и 220 женщин. Средний возраст больных составлял  $64,1 \pm 10,2$  года. Всем пациентам проведен генетический анализ на наличие мутации в гене K-ras из первичной опухоли. **Результаты.** В Республике Татарстан имеются региональные особенности мутации гена K-ras: частота мутаций в опухолях у мужчин встречалась реже (20,3 %), чем у женщин (37,7 %), у пациентов славянской национальности мутации встречались несколько чаще, чем у татар, – 39 % и 21 % соответственно. Гендерный подход к оценке отдаленных результатов лечения показал, что у мужчин, больных колоректальным раком, наиболее благоприятные результаты лечения наблюдали у пациентов с опухолями в стадии T1–2N0M0 независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически неблагоприятными 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 наблюдали у пациенток с опухолями в стадии T1–2–3N0M0 в возрасте до 70 лет (5-летняя выживаемость – 90 %), с опухолями T1–2N0M0 – в возрасте старше 70 лет (5-летняя выживаемость – 81,8 %) независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически неблагоприятными для женщин являются опухоли любой дифференцировки стадии T3–4N0 с наличием отдаленных метастазов (5 лет прожили 6 % пациенток) и низкодифференцированные опухоли T4N0M0 (5-летняя выживаемость – 8 %). **Заключение.** Исследование гендерно- и возраст-ассоциированных особенностей колоректального рака актуально для выбора эффективных диагностических и лечебных мероприятий.

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

## GENDER SPECIFICITY OF COLORECTAL CANCER IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

B.I. Gataullin<sup>1,2</sup>, R.Sh. Khasanov<sup>1</sup>, A.A. Savelyev<sup>3</sup>, I.G. Gataullin<sup>1</sup>

Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia<sup>1</sup>

34, Butlerova str., Kazan, 420015, Russia. E-mail: ilgizg@list.ru<sup>1</sup>

Republican Clinical Cancer Center of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia<sup>2</sup>  
29, Sibirsky trakt, Kazan, 420029, Russia<sup>2</sup>

Kazan Federal University, Kazan, Russia<sup>3</sup>

18, Kremlevskaya str., Kazan, 420008, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**The purpose of the study:** to develop an expert system based on the construction of a «decision tree» for predicting the 5-year survival rate of patients with colorectal cancer. **Material and Methods.** The study included 654 patients with colorectal cancer (CRC) who were treated from 2013 to 2015, including 434 men and 220 women. The average age of patients was  $64,1 \pm 10,2$  years. All patients underwent genetic analysis for the presence of a mutation in the K-ras gene from the primary tumor. **Results.** For the Republic of Tatarstan, there are regional features of mutation of the K-ras gene: the frequency of mutations in tumors in men was less frequent (20.3 %) than in women (37.7 %), in patients of Slavic nationality, mutations were slightly more frequent – 39 % than in Tatars – 21 %. The gender approach to assessing long-term treatment results showed that in men with colorectal cancer, the most favorable treatment results were observed in patients with tumors in stage T1–2N0M0, regardless of the differentiation of the tumor and its mutational status. Low-grade tumors with any T should be considered prognostically unfavorable in men, with the presence of regional metastases and mutation of the K-ras gene, even in the absence of distant metastases: no patient lived 5 years. Based on the construction of a «decision tree», the most favorable treatment results were observed in female patients with tumors in stage T1–2–3N0M0 at the age of 70 years (5-year survival rate of 90 %), with tumors T1–2N0M0 at the age of 70 years (5-year survival rate of 81.8 %), regardless of the tumor differentiation and its mutational status. Tumors of any differentiation are prognostically unfavorable for women of the T3–4N0 stage with the presence of distant metastases (6 % of patients lived 5 years) and low-differentiated stage T4N0M0 tumors (5-year survival rate of 8 %). **Conclusion.** Gender- and age-associated features of the development and course of CRC are relevant for oncologists to choose effective diagnostic and therapeutic measures.

**Key word:** colorectal cancer, gender, K-ras gene mutation, regional features, long-term results.

### Введение

По данным Global Cancer Statistics [1], при анализе новых случаев и смертности от 36 видов рака в 2018 г. в мире зафиксирован 1 096 601 новый случай рака толстой кишки и 551 269 смертей от него, 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, но второе по смертности.

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. Биологические различия мужчин и женщин определяются, прежде всего, половыми гормонами – эстрогенами и андрогенами. Социальные факторы, определяющие эти различия, – гендерное разделение труда, особенности профессии, поведения людей и образа жизни. Поскольку мужчины и женщины прово-

дят личную и профессиональную жизнь в разной среде, следовательно, внешние неблагоприятные факторы больше воздействуют на мужчин. Кроме того, имеют значение вредные привычки, которые больше свойственны мужчинам, – курение и алкоголь. Мужчины и женщины подвержены разным болезням. Разное восприятие болезни в половых группах также ведет к различной готовности обратиться за помощью [2].

Проведенный метаанализ для определения влияния пола на общую выживаемость (ОС) и канцеро-специфическую выживаемость (КСВ) у пациентов с колоректальным раком показал, что показатели у женщин были значительно лучше. Результаты исследований позволяют предположить, что женский пол, вероятно, является существенным фактором, влияющим на результаты выживания среди пациентов с КРР [3]. Исследования в области фундаментальной онкологии, появление гендерных подходов к диагностике и лечению больных КРР, 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 исследования** – разработать экспертную систему на основе построения «дерева решений» для прогноза 5-летней выживаемости больных КРР.

### Материал и методы

Работа основана на анализе результатов клинического обследования и лечения 654 пациентов с КРР, находившихся на лечении в клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан с 2013 по 2015 г., из них 434 мужчины и 220 женщин. Источником информации послужили данные историй болезни, протоколы оперативных вмешательств, результаты гистологических, молекулярных исследований. Всем больным была выполнена диагностическая программа, согласно клиническим рекомендациям по раку прямой и раку ободочной кишки. Для выявления прогностического значения пола и возраста пациентов на отдаленный результат лечения и определения возрастных морфологических и молекулярных особенностей КРР больные разделены на три возрастные группы: до 50 лет, 51–70 лет, старше 70 лет. В возрастной группе 51–70 лет доля мужчин была несколько выше, чем женщин, а в возрастной группе до 50 лет доля женщин была выше, чем мужчин (табл. 1).

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

Данные о локализации КРР были указаны во всех 654 случаях. У мужчин опухолевый процесс чаще всего был локализован в прямой кишке – в 45 %, в ободочной кишке – в 32 % случаев. 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 г. (8-е издание). Самую малочисленную группу составили пациенты с опухолями в пределах слизистой и подслизистой оболочки кишки (T1) – по 2,7 % у мужчин и женщин. Среди больных с опухолями T2 преобладали женщины – 33,2 %, T2 у мужчин встречалась в 27,6 % случаев. Стадия T3 чаще наблюдалась у мужчин (49,1 %), чем у женщин (44,1 %). Пациенты с опухолями T4 распределились приблизительно поровну: у мужчин – 18,7 %, у женщин – 18,6 %.

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

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. Значимость различий между средними показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Данные представлены как  $M \pm m$ , где (m) – средняя ошибка средней арифметической. Различия рассматривались как значимые при  $p < 0,05$ . Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

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

Таблица 1/Table 1

### Половозрастная структура выборочной совокупности пациентов

#### Distribution of sample by age and sex

Пол/Sex	Возраст больных/Age of patients			Всего/Total
	До 50 лет/ Under 50 years	От 51 до 70 лет/ 51 to 70 years	Старше 70 лет/ Over 70 years	
Мужчины/Male	56 (12,9 %)	266 (61,3 %)	112 (25,8 %)	434
Женщины/Female	37 (16,8 %)	120 (54,5 %)	63 (28,6 %)	220
Итого/Total	93 (14,2 %)	386 (59,0 %)	175 (26,8 %)	654

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 [4].

### Результаты

Нами был использован гендерный подход к оценке пациентов по следующим критериям: возраст больного, локализация опухоли, гистотип и степень дифференцировки опухоли, глубина поражения кишечной стенки, наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы, наличие отдаленных метастазов. Общая 5-летняя выживаемость всей группы обследованных больных по методу Каплана–Майера составила 54,3 %. Значимых различий в 5-летней выживаемости больных КРР в зависимости от пола не выявлено. У мужчин она составила 54,9 %, у женщин – 52,7 % ( $p>0,05$ ). Тем не менее нами установлены гендерные различия отдаленных результатов лечения больных КРР. При практически одинаковой 5-летней выживаемости мужчин и женщин – 54,9 % и 52,7 % ( $p>0,1$ ) – этот показатель коррелирует с возрастом пациентов. При анализе 5-летней выживаемости у пациентов в возрасте до 50 лет отмечаются более высокие показатели у женщин (65,5 %) по сравнению с мужчинами (43,2 %), различия статистически значимые ( $p=0,024$ ). В возрастной группе от 51 до 69 лет показатели 5-летней выживаемости больных КРР у мужчин и женщин практически выравниваются, составляя 57,1 % и 55,3 % ( $p>0,05$ ) соответственно. В группе пациентов старше 70 лет 5-летняя выживаемость у мужчин составила 60,5 %, значимо превышая таковую у женщин – 48,4 % ( $p=0,022$ ).

Следующий этап исследования был посвящен изучению частоты мутаций гена K-ras в ткани опухоли у пациентов с КРР и ее связи с клинико-патологическими характеристиками опухоли. Частота мутаций гена K-ras у больных КРР 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. Мутации чаще зафиксированы в 12 кодоне – в 68 % наблюдений.

Как показали наши исследования, в опухоли с мутантным типом гена K-ras ( $n=213$ ) преобладающим типом мутаций оказались транзиции (63 %) с заменой по типу «пуриновое основание на пуриновое» или «пиримидиновое основание на пиримидиновое», а на долю трансверсий пришлось остальные 37 %. Наши исследования показали, что у женщин частота мутаций в гене K-ras встре-

чалась чаще – в 37,7 %, чем у мужчин – 20,3% ( $p=0,04$ ). Вместе с тем, среди больных женского пола с наличием мутации гена K-ras представителей татарской и русской национальности было практически одинаковое количество – 48 % и 52 % ( $p>0,05$ ) соответственно. В то же время среди мужчин представителей русской национальности было больше, чем татарской, – 62 % и 38 % соответственно ( $p=0,02$ ).

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 в 9,9 % случаев. Половых и национальных различий статуса гена K-ras в разных возрастных группах мы не отметили. Изучение национальных особенностей показало, что у больных русской национальности мутации гена K-ras встречались несколько чаще – в 39 %, чем у татар – 21% ( $p=0,018$ ). Наши исследования показали, что наиболее часто мутация гена K-ras в опухоли при КРР встречалась у жителей Восточного Закамья – в 61,7 %, в то время как в целом по республике – в 36,2 % ( $p=0,02$ ). Вероятно, высокую частоту мутации гена K-ras у пациентов, проживающих в Восточном Закамье, можно связать с продолжительным воздействием небольших доз ряда канцерогенных факторов, присутствующих в воздухе, воде и почве этого региона республики. Это особенно актуально в условиях активного влияния деятельности человека на среду обитания.

Для моделирования исходов заболевания и влияния на них различных факторов опухолевого роста в нашем исследовании использован метод построения «дерева решений». Нами проанализирована выживаемость со стратификацией случаев с выделением «целевой» группы – пола пациента. Как показали наши исследования, у мужчин, больных КРР, наиболее благоприятные результаты лечения наблюдались у пациентов с опухолями в стадии T1–2N0M0 независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически неблагоприятными 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. В то же время у пациентов с «диким» типом гена K-ras при наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составила 10 % (рис. 1).

При анализе прогноза выживаемости более 5 лет у женщин на основе построения «дерева решений» наиболее благоприятные результаты лечения наблюдали у пациенток с опухолями в стадии T1–2–3N0M0 в возрасте до 70 лет (5-летняя выживаемость – 90 %), с опухолями T1–2N0M0 в возрасте старше 70 лет (5-летняя выживаемость – 81,8 %) независимо от дифференцировки опухоли и ее мутационного статуса. Прогностически

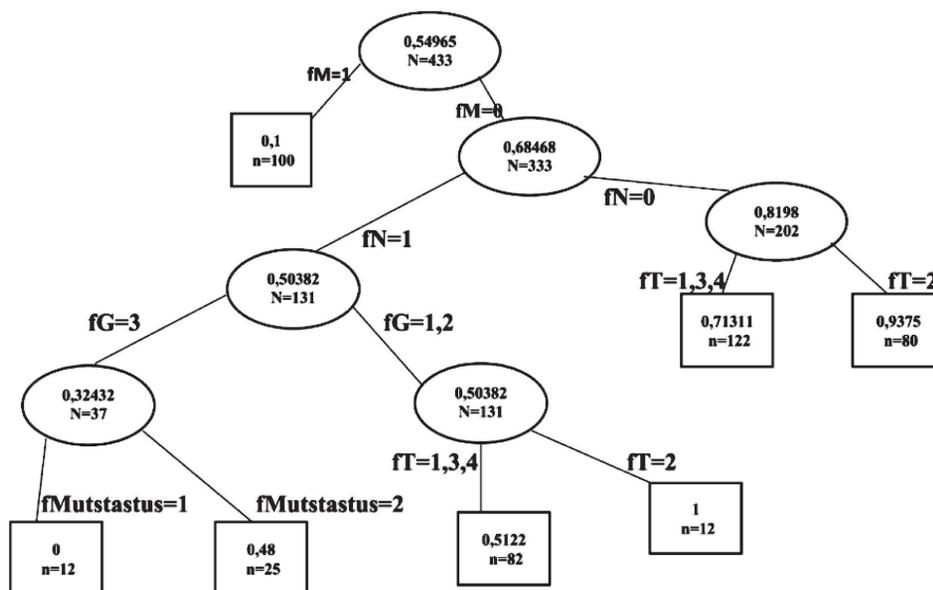


Рис. 1. Экспертная система на основе «дерева решений» для прогноза выживания более 5 лет (мужчины).

Примечание: M=0 – отдаленные метастазы отсутствуют; M=1 – наличие отдаленных метастазов; N=0 – регионарные метастазы отсутствуют, N=1 – наличие отдаленных метастазов; G=1 – высокодифференцированная аденокарцинома, G=2 – умереннодифференцированная аденокарцинома, G=3 – низкодифференцированная аденокарцинома; T=1, T=2, T=3, T=4 – степень пенетрации опухоли в кишечную стенку; MutStatus=1 – мутированный ген K-ras, MutStatus=2 – «дикий» тип гена K-ras; Age=1 – возраст пациентов до 50 лет, Age=2 – возраст пациентов 50–70 лет, Age=3 – возраст пациентов старше 70 лет

Fig. 1. Expert system based on a «decision tree» for predicting 5-year survival (men).

Notes: M=0 – no distant metastases, M=1 – evidence of distant metastases; N=0 – no regional metastases, N=1 – evidence of regional metastases; G=1 – well-differentiated adenocarcinoma, G=2 – moderately-differentiated adenocarcinoma, G=3 – low-differentiated adenocarcinoma; T=1, T=2, T=3, T=4 – stage of tumor penetration into the intestinal wall; MutStatus=1 – mutated K-ras gene, MutStatus=2 – «wild» type of the K-ras gene; Age=1 – age of the patients under 50 years, Age=2 – age of the patients from 50 to 70 years, Age=3 – age of the patients over 70 years

неблагоприятными для женщин являются опухоли любой дифференцировки стадии T3–4N0 с наличием отдаленных метастазов (5 лет прожили 6 % пациенток) и низкодифференцированные опухоли T4N0M0 (5-летняя выживаемость – 8 %) (рис. 2).

### Обсуждение

Длительное время КРР не рассматривался как гендерно-стратифицированная опухоль. Однако имеются половые различия в заболеваемости – мужчины более подвержены этой патологии. При этом у женщин в пременопаузе риск развития КРР значительно ниже, чем в постменопаузе. Результаты ряда исследований позволяют предположить, что женский пол, вероятно, является существенным фактором, влияющим на результаты выживания среди пациентов с КРР [3].

Исходя из нашего опыта гендерного подхода к анализу заболеваемости КРР и клинкоморфологических особенностей патологии и исходов заболевания, можно сделать ряд заключений. 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 %) (p=0,04). Частота мутаций в опухолях обоих полов составила 36,2 %, что не-

сколько отличается от результатов ряда исследований. Так, по данным К.К. Смагуловой и соавт., из 332 включенных в исследование больных с КРР в Республике Казахстан мутации гена K-ras были выявлены у 149 (44,9 ± 4,0 %), а 183 (55,1 ± 3,6 %) пациента 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 исследования Ростовского научно-исследовательского онкологического института свидетельствуют о значимо более высокой частоте проявления мутаций в гене K-ras при КРР у женщин по сравнению с мужчинами [6].

Что касается этнических особенностей, соматические мутации гена K-ras в опухолях толстой кишки различных популяций очень вариабельны и встречаются в 30–60 % случаев. В Республике Татарстан отмечаются также возрастные и национальные особенности мутаций гена K-ras. У больных в группе до 50 лет наблюдается более высокая частота мутаций гена (58,3 %), чем у пациентов в группе старше 70 лет (9,9 %). У пациентов русской национальности мутации гена K-ras встречались чаще – в 39 %, чем у татар, – 21 %. В литературе описаны существенные различия в генетической мутации больных КРР у разных национальностей по всему миру. Частота генети-

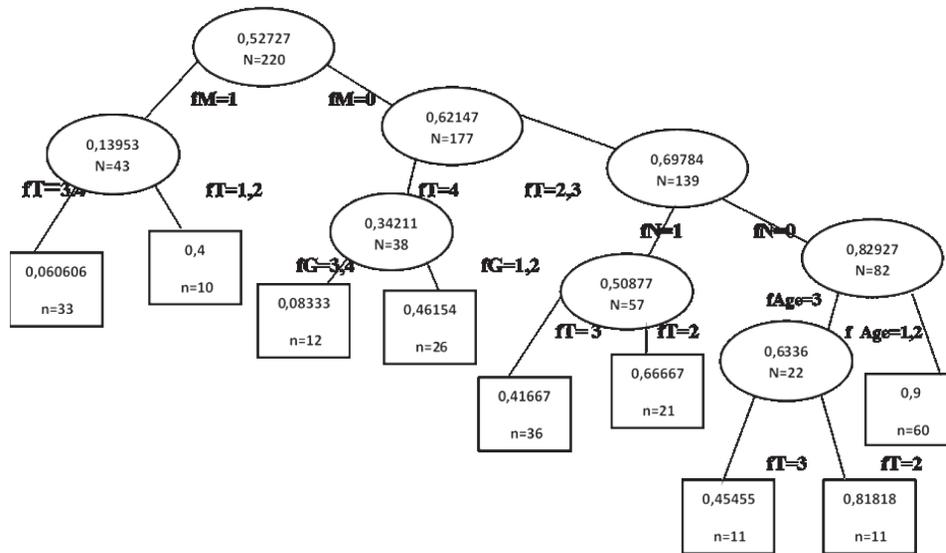


Рис. 2. Экспертная система на основе «дерева решений» для прогноза выживания более 5 лет (женщины)  
 Fig. 2. Expert system based on a «decision tree» for predicting 5-year survival (women)

ческих мутаций K-ras составляет у американцев 30–50 % [7], у европейцев – 45–48 % [8, 9], в Таиланде, Индии, Республике Корея и Японии – 23–35 % [10–12], в Китае – 14,3–33,57 % [13]. Между тем в Китае имеются национальные различия мутаций гена в опухоли. Общая частота мутаций K-ras у пациентов уйгурской национальности составляет 46,2 %, ханьской – 28,8 % [13].

В ряде ранее опубликованных исследований, анализировавших связь между полом, возрастом, национальностью пациентов, статистически значимых отличий в проявлениях мутантного или «дикого» типов гена K-ras не обнаружено [3, 13]. Однако в наших ранних исследованиях мы нашли причинно-следственные связи между полом, возрастом и национальностью пациентов, с одной стороны, и наличием регионарных и отдаленных метастазов – с другой [14, 15]. Выявленные нами регионарные особенности ассоциации мутаций гена K-ras позволяют с большей вероятностью ожидать мутации гена K-ras у женщин русской национальности в возрасте до 70 лет. В то же время мутация гена K-ras в опухоли 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 [16]. 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 51–70 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 K-RAS и BRAF, регулирующие адгезию, пролиферацию, апоптоз и др. [13]. 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 [17, 18]. Для понимания защитного влияния эстрогенов на развитие колоректального рака у женщин проводятся исследования, направленные на изучение влияния негеномного воздействия эстрогенов на активацию сигнального пути Ras/Raf/MAPK [19].

### Выводы

Установлено, что при практически одинаковой 5-летней выживаемости мужчин и женщин (54,9 % и 52,7 % соответственно) этот показатель коррелирует с возрастом пациентов. В возрасте до 50 лет выживаемость женщин на 22 % выше, чем у мужчин. В возрасте 51–70 лет она одинакова для обоих полов, старше 70 лет у женщин она на 12 % ниже, чем у мужчин. Выявлены региональные особенности мутации гена K-ras при КРР: частота мутации гена K-ras составила 36,2 %, наиболее часто мутацию гена K-ras наблюдали в 12 кодоне – в 68 % случаев; частота мутаций в опухолях у мужчин встречалась реже, чем у женщин, – в 20,3 % и 37,7 % соответственно; у больных в возрасте до 50 лет наблюдается более высокая частота мутаций гена K-ras, чем у пациентов старше 70 лет, – в 58,3 % и 9,9 %; у пациентов русской националь-

ности мутации гена K-ras встречались чаще, чем у татар, – в 39 % и 21 % случаев соответственно; наиболее часто мутация гена K-ras в опухоли встре-

чалась у жителей Восточного Закамья Республики Татарстан – в 61,7 %, в целом по республике – в 36,2 %.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Антипова С.И., Антипов В.В., Шебеко И.Г. Гендерные проблемы онкологии в Беларуси. *Медицинские новости*. 2013; 3: 31–41. [Antipova S.I., Antipov V.V., Shebeko N.G. Gender problems of oncology in Belarus. *Meditinskije novosti*. 2013; 3: 31–41. (in Russian)].
3. Kim S.E., Paik H.Y., Yoon H., Lee J.E., Kim N., Sung M.K. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7; 21(17): 5167–75. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5167.
4. Жаркова О.С., Шаропин К.А., Сеидова А.С., Берестнева Е.В., Осадчая И.А. Построение систем поддержки принятия решений в медицине на основе дерева решений. *Современные наукоемкие технологии*. 2016; 6–1: 33–37. [Zharkova O.S., Sharopin K.A., Seidova A.S., Berestneva E.V., Osadchaya I.A. Construction of decision support systems in medicine based decision tree. *Modern High Technologies*. 2016; 6–1: 33–37. (in Russian)].
5. Смагулова К.К., Кайдарова Д.Р., Чичуа Н.А., Ишкинин Е.И. Изучение частоты и спектра мутаций гена K-RAS у больных колоректальным раком (КРР) в зависимости от распространенности процесса. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 3. [Smagulova K.K., Kaydarova D.R., Chichua N.A., Ishkinin E.I. Study of the frequency and spectrum of the K-RAS gene mutation in patients with colorectal cancer (CRC) depending on the extent of the process. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 3. (in Russian)]. doi: 10.17513/spno.28909.
6. Водолажский Д.И., Антонец А.В., Дваденко К.В., Владимирович Л.Ю., Геворкян Ю.А., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю. Связь мутаций гена K-RAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов юга России. *Медицинский журнал международного образования*. 2014; 1: 65–68. [Vodolazhsky D.I., Antonets A.V., Dvadenko K.V., Vladimirova L.Y., Gevorkyan Y.A., Kasatkin V.F., Maksimov A.Y. Association of K-RAS mutant type with clinicopathological features of colorectal cancer in patients in the south of Russia. 2014; 1: 65–68. (in Russian)].
7. Selcukbiricik F, Erdamar S, Ozkurt C.U., Molinas Mandel N., Demirelli F, Ozguroglu M., Tural D., Buyukunal E., Serdengeci S. The role of K-RAS and B-RAF mutations as biomarkers in metastatic colorectal cancer. *J BUON*. 2013 Jan-Mar; 18(1): 116–23.
8. Al-Allawi N.A., Ismaeel A.T., Ahmed N.Y., Merza N.S. The frequency and spectrum of K-ras mutations among Iraqi patients with sporadic colorectal carcinoma. *Indian J Cancer*. 2012 Jan-Mar; 49(1): 163–8. doi: 10.4103/0019-509X.98943.

9. Segal G., Liebermann N., Klang S., Siegelmann-Daniel N., Beit-Or A., Kliin B., Shoushan-Gutman L. Identification of K-RAS mutations in colorectal cancer patients in Israel. *Harefuah*. 2011 May; 150(5): 447–50, 491.
10. Chaiyapan W., Duangpakdee P., Boonpipattanapong T., Kann-germ S., Sangkhathat S. Somatic mutations of K-ras and BRAF in Thai colorectal cancer and their prognostic value. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(1): 329–32. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.1.329.
11. Malhotra P., Anwar M., Nanda N., Kochhar R., Wig J.D., Vaiphei K., Mahmood S. Alterations in K-ras, APC and p53-multiple genetic pathway in colorectal cancer among Indians. *Tumour Biol*. 2013 Jun; 34(3): 1901–11. doi: 10.1007/s13277-013-0734-y.
12. Lee W.S., Baek J.H., Lee J.N., Lee W.K. Mutations in K-ras and epidermal growth factor receptor expression in Korean patients with stages III and IV colorectal cancer. *Int J Surg Pathol*. 2011 Apr; 19(2): 145–51. doi: 10.1177/1066896911400411.
13. Eli M., Mollayup A., Muattar Liu C., Zheng C., Bao Y.X. K-ras genetic mutation and influencing factor analysis for Han and Uyur nationality colorectal cancer patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jun 15; 8(6): 10168–77.
14. Гатауллин И.Г., Гордиев М.Г., Шакиров Р.К., Гатауллин Б.И. Клиническая оценка мутации гена K-RAS у пациентов с колоректальным раком. *Поволжский онкологический вестник*. 2016; 3(25): 85–88. [Gataullin I.G., Gordiev M.G., Shakirov R.K., Gataullin B.I. Clinical evaluation of gene mutations in K-RAS patients with colorectal cancer. *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2016; 3(25): 85–88. (in Russian)].
15. Iliinskaya O.N., Kharitonova M.A., Doynikova A.N., Zelenikhin P.V., Gataullin B.I. Analysis of RAS-Mutation and Microbiom of Patients With Colorectal Cancer. *Int J Pharm Res*. 2018; 10 (1): 307–313.
16. Samowitz W.S., Curtin K., Schaffer D., Robertson M., Leppert M., Slattery M.L. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Nov; 9(11): 1193–7.
17. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
18. Barzi A., Lenz A.M., Labonte M.J., Lenz H.J. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Nov 1; 19(21): 5842–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0325.
19. Maingi J.W., Tang S., Liu S., Ngenya W., Bao E. Targeting estrogen receptors in colorectal cancer. *Mol Biol Rep*. 2020 May; 47(5): 4087–4091. doi: 10.1007/s11033-020-05414-6.

Поступила/Received 16.04.2020  
 Принята в печать/Accepted 19.11.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гатауллин Булат Ильгизович**, ассистент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань, Россия); врач-онколог, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань, Россия). E-mail: bulatg@list.ru. SPIN-код: 2977-2970. Author ID (РИНЦ): 910387. Researcher ID (WOS): E-7025-2019. Author ID (Scopus): 57204905906. ORCID: 0000-0003-1695-168X.

**Хасанов Рустем Шамильевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань, Россия). SPIN-код: 9198-5889. AuthorID (РИНЦ): 583867.

**Савельев Анатолий Александрович**, кандидат физико-математических наук, доктор биологических наук, профессор кафедры моделирования экологических систем, Институт экологии и природопользования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 5507-7958. Researcher ID (WOS): M-1804-2016. Author ID (Scopus): 7005725840. ORCID: 0000-0002-6270-7744.

**Гатауллин Ильгиз Габдуллович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань, Россия). SPIN-код: 3049-2957. AuthorID (РИНЦ): 178066. Researcher ID (WOS): B-1445-2019. Author ID (Scopus): 57021639200. ORCID: 0000-0001-5115-6388.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Гатауллин Булат Ильгизович:** изучение и анализ первичного материала, интерпретация данной работы, составление черновика рукописи.

**Хасанов Рустем Шамильевич:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Савельев Анатолий Александрович:** статистическая обработка, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Гатауллин Ильгиз Габдуллович:** разработка концепции научной работы.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Bulat I. Gataullin**, MD, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Kazan, Russia). E-mail: bulatg@list.ru. Researcher ID (WOS): E-7025-2019. Author ID (Scopus): 57204905906. ORCID: 0000-0003-1695-168X.

**Rustem Sh. Khasanov**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Kazan, Russia).

**Anatoly A. Savelyev**, PhD, DSc, Professor, Department of Modeling Ecological Systems, Institute of Ecology and Nature Management, Kazan Federal University (Kazan, Russia). Researcher ID (WOS): M-1804-2016. Author ID (Scopus): 7005725840. ORCID: 0000-0002-6270-7744.

**Ilgiz G. Gataullin**, MD, Professor, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy -branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Kazan, Russia). Researcher ID (WOS): B-1445-2019. Author ID (Scopus): 57021639200. ORCID: 0000-0001-5115-6388.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Bulat I. Gataullin:** study and analysis of primary material, interpretation of this work, drafting of the manuscript.

**Rustem Sh. Khasanov:** analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Anatoly A. Savelyev:** statistical processing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Ilgiz G. Gataullin:** development of the concept of scientific work.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*