DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-50-54

УДК 616.345–006–036

Анамнестические предикторы колоректального рака

Штыгашева О.В.¹, Агеева Е.С.², Гузарь Я.Р.¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, Республика Хакасия, г. Абакан, Россия² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, Россия

Anamnestic predictors of colorectal cancer

O.V. Shtygasheva¹, E.S. Ageeva², Ya.R. Guzar¹¹ Federal State Funded Education Institution of Higher Education "Khakass State University named after N.F. Katanov", 655000, Abakan, Russian Federation² Federal state autonomous educational institution of higher education "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky" Medical Academy named after S.I. Georgievsky, 295051, Simferopol, Crimea, Russian Federation

Для цитирования: Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Гузарь Я.Р. Анамнестические предикторы колоректального рака. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 50–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-50-54

For citation: Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Guzar Ya.R. Anamnestic predictors of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 50–54. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-50-54

✉ Corresponding author:

Штыгашева**Ольга Владимировна**

Olga V. Shtygasheva

Scopus ID –7801581479,

ORCID: 0000–0002–5522–1148

olgashtygasheva@rambler.ru

Штыгашева Ольга Владимировна, профессор кафедры внутренних болезней, д.м.н., профессор**Агеева Елизавета Сергеевна**, заведующий кафедрой биологии медицинской, д.м.н.;**Гузарь Яна Романовна**, студент 6 курса по специальности Лечебное дело.

Olga V. Shtygasheva, Professor of the department of Internal Medicine, MD, Professor;

Scopus ID –7801581479, ORCID: 0000–0002–5522–1148

Elizaveta S. Ageeva, the head of the department of Medical Biology, MD; ORCID: 0000–0003–3770–2965

Yana R. Guzar, 6th year student in the specialty Medicine

Резюме

Цель. Изучить частоту, экспрессию и simultанность факторов риска колоректального рака у пациентов госпитального контингента.

Материалы и методы. Ретроспективно исследованы статистические данные 1690 пациентов с колоректальным раком (КРР). Клинические признаки оценивались по историям болезни 180 пациентов с КРР, отобранных методами случайной выборки и систематического отбора построения выборки (каждая десятая из генеральной совокупности всех пациентов с КРР). Анкетированием пациентов с КРР, на основании их информированного согласия, изучены факторы риска у 80 человек (случайная выборка; каждый второй от среднего ежегодного числа пациентов с КРР).

Результаты. Доля женщин составила 52,5%, мужчин — 47,5%. Средний возраст пациентов 69 (61–77) лет. До манифестации заболевания фиксировалась избыточная масса тела в 40,9% случаев, ожирение в 39,4% случаев. Женщины с колоректальным раком чаще, чем мужчины имели сахарный диабет 2 типа в 4 раза ($p=0,015$), холецистэктомии в 2,5 раза ($p=0,09$), сочетанную патологию в 3 раза ($p=0,24$) и длительный анамнез по воспалительным заболеваниям кишечника в 5 раз ($p<0,05$). У мужчин с колоректальным раком чаще, чем у женщин встречалась гиподинамия (в 5 раз, $p=0,003$) и курение (в 2 раза, $p=0,23$).

Заключение. Факторами риска колоректального рака являлись возраст 55 лет и более, избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет 2 типа.

Ключевые слова: колоректальный рак, анамнез жизни, факторы риска

Summary

Aim to study the frequency, expression and simultaneity of risk factors for colorectal cancer in hospital patients.

Materials and methods. The statistics of 1690 colorectal cancer (CRC) patients were retrospectively studied. Clinical signs were assessed according to the case histories of 180 patients with colorectal cancer, selected by random sampling and systematic sampling (every tenth of the total population of all patients with CRC). Questioning patients with CRC, based on their informed consent, studied risk factors in 80 people (random sample; every second of the average annual number of patients with CRC).

Results. The share of women was 52.5%, men — 47.5%. The average age of patients is 69 (61–77) years. Before the manifestation of colorectal cancer, patients had an overweight in 40.9% of cases, obesity in 39.4% of cases. Women with colorectal cancer more often than men had type 2 diabetes mellitus 4 times ($p = 0.015$), cholecystectomy 2.5 times ($p = 0.09$), combined pathology 3 times ($p = 0.24$) and prolonged history of IBD 5 times ($p < 0.05$). In men with colorectal cancer, hypodynamia (5 times, $p = 0.003$) and smoking (2 times, $p = 0.23$) occurred more often than in women.

Conclusion. Risk factors for colorectal cancer were, 55 years of age, overweight or obesity, type 2 diabetes.

Keywords: colorectal cancer, anamnesis of life, factors risk

Введение

Колоректальный рак занимает одно из ведущих мест в мире в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний. Показатели заболеваемости и смертности снижаются только в странах Европы, США и Японии, где широко внедряются программы скрининга КРР, в России сохраняется отчетливая тенденция к их росту. Наиболее эффективным методом в диагностике предопухолевой патологии и рака на ранних стадиях развития является эндоскопическое исследование толстой кишки. Вопросы совершенствования эндоскопических методик, выполняемых с этой целью,

находятся в центре внимания профессиональных сообществ. Однако, осложненные формы КРР составляют от 40 до 70% всех случаев [1]. Латентное течение КРР преобладает на ранних стадиях заболевания, поэтому необходимы дополнительные опорные точки при отборе пациентов для квалифицированного эндоскопического исследования. К ним можно отнести совокупность факторов риска КРР, установленных по данным анамнеза. Целью исследования являлось изучение частоты, экспрессии и симультанности факторов риска КРР у пациентов госпитального контингента.

Материалы и методы исследования

Исследовано 1690 случаев КРР с диагнозом, установленным по МКБ-10, TNM (2009) и верифицированным морфологически (100% случаев за 2006–2015 годы) в ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический онкологический диспансер». Данные получены на основании медицинской документации: регистрационная карта больного злокачественным новообразованием (ф. 030/ГРР), извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования (ф. 090/у), статистический талон для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов (форма N025–2/у).

Оценка клинических признаков заболевания проведена ретроспективно по историям болезни 180 пациентов с КРР, отобранных методами случайной выборки и систематического отбора построения выборки

(каждая десятая история болезни из генеральной совокупности всех пациентов с КРР – 10,6%). Изучение факторов риска проведено методом анкетирования 80 пациентов с КРР, на основании их информированного согласия (случайная выборка и каждый второй от среднего ежегодного числа пациентов с КРР).

Статистическая обработка проводилась в пакете прикладных программ Statistica 8.0. Для проверки значимости различий между двумя группами пациентов использовали критерий χ^2 с расчетом для него уровня значимости ($p < 0,05$). Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена (r). Для установления взаимосвязи между исследованными признаками использовали факторный анализ. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования было показано, что доля женщин (52,5%) преобладала над долей мужчин (47,5%, $p < 0,05$) ежегодно (1–5%) и в генеральной совокупности пациентов с КРР

в Республике Хакасия на протяжении десятилетнего периода. Необходимо отметить, зафиксированная в эти годы устойчивая диспропорция показателей средней продолжительности жизни, которая

у женщин на десять и более лет выше, чем у мужчин, могла повлиять на данное соотношение [2].

Комплекс генетических нарушений в клетках эпителия кишечника обусловлен аккумуляцией мутаций в тумор-ассоциированных генах, хромосомной и геномной нестабильностью. В случаях спорадического характера заболевания, семейный анамнез КРР может отсутствовать. По данным анкетирования пациентов с КРР установлено, что треть из них имели родственников первой и второй степени родства с раком различной локализации (33,7% случаев), а наследственность по КРР была подтверждена у 20,0% пациентов. Следует отметить, что у 3,8% пациентов ранее был установлен рак другой локализации (табл. 1).

Важными факторами манифестации заболевания является возраст и факторы риска, обусловленные образом жизни. Среди всех факторов, возраст признан независимым фактором риска развития КРР. В Хакасии на протяжении десяти лет средний возраст больных КРР составил – 69 (61–77) лет. При сравнении показателей заболеваемости в трех возрастных группах генеральной совокупности больных, отмечался статистически значимый рост числа больных, в каждой последующей возрастной группе. Доля пациентов в возрасте 20–39 лет была минимальна и составила 0,7–4,4% генеральной совокупности больных. Число больных в возрасте 40–59 лет по сравнению с первой группой увеличилось в 11,7 раз. Количество больных старше 60 лет было максимальным и в 3,3 раза превышало число больных в группе 40–59 лет [2].

Риск КРР связан с кумулятивным эффектом неблагоприятных факторов. Американское общество онкологов (American Cancer Society) совместно с WCRF/AICR (World cancer research fund/ American institute for cancer research) в качестве проканцерогенных факторов выделяют: массу тела, физическую активность, диету, курение и алкоголь [3,4,5]. Избыточный вес взаимосвязан с развитием гипергликемии, гипертриглицеридемии, воспалением и инсулинорезистентностью. Этому способствует секреция и циркуляция адипокинов, провоспалительных цитокинов, инсулино-подобного фактора роста, эстрогенов и андрогенов [6].

Мы стратифицировали пациентов госпитального контингента с КРР по индексу массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, согласно классификации ВОЗ. ИМТ в соответствии с диапазоном «избыточная масса тела» выявлен у 41,25%, а «ожирение» – у 41,25% пациентов. Нормальный показатель ИМТ до развития КРР имели только 17,5% пациентов. Ожирение и избыточная масса тела являются частым фактором риска (81,3%), но среди мужчин статистически значимо чаще диагностировали избыточную массу тела (31,25%, $p<0,05$), а среди женщин – ожирение (32,5%, $p<0,05$) (табл. 2).

К стереотипу питания, повышающему риск возникновения КРР, относят употребление большого количества красного мяса и рафинированных углеводов. Среди госпитального контингента с КРР, 70% пациентов признали, что их рацион состоял из такой пищи. Однако 89,5% пациентов наряду с этой пищей регулярно употребляли овощи

и фрукты, и только 29,8% пациентов употребляли очень мало клетчатки.

Экссессивная масса тела чаще выявляется у людей, ведущих малоподвижный образ жизни [7]. Оба фактора взаимосвязаны с ростом уровня инсулина, повышением концентрации медиаторов, характерных для системного воспаления и риском развития КРР. Мы выявили гиподинамию у 18,9% пациентов с КРР, мужчины имели этот фактор риска в 5 раз чаще, чем женщины 15,2 и 3,0% соответственно ($p<0,05$).

При курении табака образуются химические соединения, способствующие развитию рака толстой кишки, риск повышается в связи с интенсивностью курения (40 сигарет в день – на 38%; 60 пачек сигарет в год – на 51%) и длительностью курения (более 40 лет – на 20%) [8]. Среди госпитального контингента курящими были 33,3% пациентов с КРР (индекс пачка/лет = 14), доля курящих мужчин в два раза больше, чем доля женщин (индекс пачка/лет = 10) – 24,3% и 12,1% соответственно ($p<0,05$). Корреляционный анализ показал: у пациентов с КРР между полом и курением имеется прямо пропорциональная зависимость ($r=0,57$, $p<0,05$).

Регулярное употребление алкоголя ≥ 45 г/день приводит к увеличению риска КРР. Умеренное употребление алкоголя (12,6–49,9 г/день этилового спирта) повышает риск на 21%, а значительное (≥ 50 г/день) – на 52% [7]. В результате нашего исследования было установлено, что умеренное употребление алкоголя характерно для 68,2% пациентов с КРР. Данный показатель не имел различий по частоте встречаемости среди мужчин и женщин – 37,9 и 30,3%, соответственно (табл. 3).

Для КРР, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и желчно – каменной болезни (ЖКБ) характерна генетическая многофакторность и общие популяционные факторы риска. Мы проанализировали частоту симультанного сочетания заболеваний, обусловленных образом жизни и наследственным предрасположением. Среди пациентов с КРР СД 2 типа встречался в 15,1% случаев, при этом женщин было в 4 раза больше, чем мужчин (12,1 и 3,0% соответственно). ЖКБ на стадии холецистэктомии была установлена у 10,6% пациентов с КРР, также преобладали женщины в 2,5 раза. Все три заболевания (КРР, СД 2 типа, ЖКБ) фиксировались у 6% пациентов. Среди пациентов с симультанным сочетанием трех заболеваний, женщины преобладали над мужчинами, 4,5 и 1,5%, соответственно. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что значение ИМТ > 25 кг/м² имело слабую взаимосвязь у женщин с КРР и СД 2 типа ($r=0,58$, $p<0,05$). У мужчин аналогичная зависимость отсутствовала.

Мы также изучили частоту предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у пациентов с КРР. Установлена статистически значимая взаимосвязь КРР с предшествующими полипами слизистой оболочки толстой кишки. Полипы выявлялись у 40,3% пациентов госпитального контингента с КРР. Наиболее частой локализацией полипов и КРР являлись прямая кишка и сигмовидный отдел ободочной кишки, а наиболее частым

Возраст пациентов при установлении диагноза КРР	Всего,% (n)	Наследственность по КРР,% (n)	Наследственность по онкологическим заболеваниям,% (n)	Опухоли другой локализации,% (n)
Все пациенты	80	20,0 (16)	33,7 (27)	3,8 (3)
Пациенты до 50 лет	7,5 (6)	2,5 (2)	2,5 (2)	0
Пациенты 50 и более лет	92,5 (74)	17,5(10)	31,2 (25)	3,8 (3)

Таблица 1.

Сведения о наследственном предрасположении к онкологическим заболеваниям по данным витального анамнеза пациентов госпитального контингента с колоректальным раком

Примечание.

n – количество пациентов.
КРР – колоректальный рак.

Диапазон индекса массы тела, кг/м ²	Все пациенты,% (чел.)	Мужчины,% (чел.)	Женщины,% (чел.)
18,5–24,99 – нормальный вес	17,5 (14)	7,5 (6)	10 (8)
25–30 – избыточная масса тела	41,25 (33)	31,25 (25)	10 (8)
30 и более – ожирение	41,25 (33)	8,75 (7)	32,5 (26)

Таблица 2.

Стратификация индекса массы тела пациентов госпитального контингента, до манифестации КРР

Показатель	Все пациенты, n (%)	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Гиподинамия	32 (40)	12 (30)	20 (50)
Курение	27 (33,75)	23 (57,5)	4 (10)
Алкоголь	52 (65)	32 (80)	20 (50)

Таблица 3.

Факторы риска развития КРР, обусловленные образом жизни среди пациентов госпитального контингента

Примечание.

n – количество пациентов.

Мужчины		Женщины	
Факторы	Критерий (p<0,05)	Факторы	Критерий (p<0,05)
ИМТ и стереотип питания	-0,76	ИМТ и стереотип питания	-0,64
ИМТ и возраст	0,33	ИМТ и полипы	0,32
ИМТ и наследственность по КРР	-0,39	ИМТ и ЖКБ в стадии холецистэктомии	0,33
Курение и СД 2 типа	0,37	СД 2 типа и стереотип питание	0,41
Алкоголь и СД 2 типа	0,37		
Наследственность по КРР и СД 2 типа	-0,35	Возраст и сочетание СД 2 и ЖКБ в стадии холецистэктомии	-0,34
СД 2 типа и ЖКБ в стадии холецистэктомии	0,56		
Полипы и ЖКБ в стадии холецистэктомии	0,56	Полипы и ЖКБ в стадии холецистэктомии	0,54

Таблица 4.

Корреляционный анализ факторов риска у пациентов госпитального контингента с колоректальным раком

Примечание.

ИМТ – индекс массы тела, КРР – колоректальный рак, СД – сахарный диабет, ЖКБ – желчно-каменная болезнь.

Мужчины		Женщины			
Фактор 1	Нагрузка фактора	Фактор 1	Нагрузка фактора	Фактор 2	Нагрузка фактора
Индекс массы тела	0,82	ИМТ	0,84	СД 2 типа	0,77
Стереотип питания	-0,76				

Таблица 5.

Результаты многокомпонентного факторного анализа у госпитального контингента с колоректальным раком

Примечание.

ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет.

морфологическим типом опухоли – аденокарцинома (86,9% случаев) [2]. Длительный анамнез по ВЗК фиксировался 5 раз чаще у женщин (7,6%), чем у мужчин (1,5%, p<0,05).

У пациентов, имевших полипы слизистой оболочки толстой кишки, установлена слабая взаимосвязь с приемом алкоголя (r=0,47, p<0,05) и низким уровнем физической активности (r=0,47, p<0,05) в анамнезе. При анализе характера данной зависимости от пола выявлено, что взаимосвязь наличия полипов и приема алкоголя, а также наличия полипов у пациентов и физической активности характерно только для мужчин (r=0,41 и r=0,62, соответственно, p<0,05). У женщин прием алкоголя имел обратно пропорциональную взаимосвязь с сахарным диабетом 2 типа (r= -0,38, p<0,05), а гиподинамия слабую статистическую взаимосвязь

с ВЗК (r=0,48, p<0,05). Результаты корреляционного анализа в зависимости от пола представлены в таблице 4.

Для уточнения связей между факторами риска заболевания и КРР был проведен факторный анализ показателей, выявленных среди пациентов госпитального контингента женского и мужского пола (табл. 5).

В результате использования математической обработки данных, сделан вывод о том, что наиболее значимыми факторами для развития КРР у мужчин являлись ИМТ и стереотип питания. Результаты статистического исследования среди пациентов женского пола позволили разбить показатели по их значимости на две группы. Очевидно, что у женщин факторами независимого риска развития КРР являются ИМТ и СД 2 типа.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что увеличение возраста свыше 55 лет является независимым фактором риска КРР. По результатам кластерного анализа наиболее связаны между собой следующие факторы: СД 2 типа в сочетании с ЖКБ; наследственность по онкологическим заболеваниям, включая КРР; полипы слизистой оболочки толстой кишки, предшествующие

КРР; стереотип питания, положительный статус по курению и злоупотребление алкоголем. В результате факторного анализа выделены главные компоненты у мужчин – ИМТ, в диапазоне – избыточная масса тела, и стереотип питания (обратно пропорционально), которые являются связанными. У женщин выделены несвязанные главные компоненты – ИМТ, в диапазоне – ожирение, и СД 2 типа.

Литература | References

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком прямой кишки, 2014. <http://oncology-association.ru/docs/recomend/dec2015/41vz-rek.pdf> (Дата обращения 8.12.2016).
Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with rectal cancer (2014). Available at: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/dec2015/41vz-rek.pdf> (accessed 8 December 2016).
2. Practice Guidelines the World Gastroenterology Society and the International Union for the prevention of digestive system cancer: Screening for colorectal cancer (2008). Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/colorectal-cancer-screening-russian-2008.pdf>. (accessed 8 December 2016).
3. Федоров В. Э., Поделякин К. А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). Медицинский альманах. – 2017. – № 4 (49). – С. 145–148.
Fedorov V. E., Podelyakin K. A. Epidemiological aspects of colorectal cancer [Epidemiological aspects of colorectal cancer]. Medicinskij al'manah, 2017, no.4(49), pp.145–148.
4. Kushi L. H., Doyle C., McCullough M., Rock C. L. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012; vol.62, no.1, pp.30–67. doi:10.3322/caac.20140
5. World Cancer Research Fund. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research (2007). Available at: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/english.pdf> (accessed 8 December 2016).
6. Akinyemiju T., Wiener H., Pisu M. Cancer-related risk factors and incidence of major cancers by race, gender and region; analysis of the NIH-AARP diet and health study. *BMC Cancer.* 2017, vol. 17, pp. 597.
7. Жунусова Г. С. Разработка панелей генетических маркеров для скрининга семейных и спорадических случаев колоректального рака в казахстанских популяциях: дисс. д-ра философии. – Астана. 2014. – 125 с.
Zhununsova G. S. Razrabotka panelej geneticheskikh markerov dlya skringinga semejnyh i sporadicheskikh sluchaev kolorektal'nogo raka v kazhastanskih populyacijah Diss. dokt. filosof. nauk. [The development of genetic markers for screening panels familial and sporadic cases of colorectal cancer in the population of Kazakhstan. Doct. Diss.] Astana, 2014. 125 p.
8. Животовский А. С., Кутихин А. Г., Брусина Е. Б., Цитко Е. А. Эпидемиология колоректального рака: обзор факторов риска. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013 – № 1 (68). – С. 58–64.
Zhivotovskiy A. S., Kuthin A. G., Brusina E. B., Tsitko E. A. Epidemiologiya kolorektal'nogo raka: obzor faktorov riska [Colorectal Cancer Epidemiology: Review of Risk Factors]. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika, 2013, no.1 (68), pp.58–64.