

А.А. Димча, Н.В. Юнусова, С.Г. Афанасьев, Е.А. Замбалова

Варианты метаболического синдрома у больных колоректальным раком: связь с клинико-морфологическими параметрами

НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
г. Томск

Цель исследования: Изучить встречаемость метаболического синдрома (МС) и избыточной массы тела у пациентов с колоректальным раком, оценить взаимосвязь с клинико-морфологическими особенностями опухоли, а также проанализировать встречаемость 3-х, 4-х и 5-ти компонентного МС синдрома у больных с колоректальным раком.

Материалы и методы: В исследование были включены 99 больных колоректальным раком с распространенностью опухолевого процесса T2-4N1-2M1. В зависимости от наличия МС или избыточной массы тела больные разделены на 3 группы. Для включения в группу с МС, использовались рекомендации International Diabetes Federation (2005). Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета программ Statistica 10.0.

Результаты: У больных колоректальным раком метаболические нарушения имелись в 78% случаев: у 67% выявлен МС, у 11% — избыточная масса тела. У больных колоректальным раком преобладал 3-х и 4-х компонентный вариант МС (46% и 47%, соответственно), 5-ти компонентный метаболический синдром встречался в 7 % случаев. Не выявлено достоверных взаимосвязей между наличием или отсутствием МС, а также вариантом МС и возрастом, полом, стадией и локализацией опухолевого процесса. Выявлена взаимосвязь как наличия МС, так и его клинических вариантов со степенью дифференцировки опухоли. В частности, при наличии пятикомпонентного МС низкодифференцированные аденокарциномы встречались чаще, чем при других вариантах. Выявлена связь МС и его компонентов с безрецидивной/общей выживаемостью, в частности наличие МС, увеличение индекса массы тела, объема талии, наличие сахарного диабета II типа ассоциировано со снижением безрецидивной выживаемости. Повышение уровня триглицеридов крови ассоциировано со снижением общей выживаемости.

Ключевые слова: колоректальный рак, метаболический синдром, клинические варианты, выживаемость.

Сокращения: МС — метаболический синдром, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, МС3 — трехкомпонентный метаболический синдром, МС4 — четырехкомпонентный метаболический синдром, МС5 — пятикомпонентный метаболический синдром, АО — абдоминальное ожирение, ГБ — гипертоническая болезнь, ОИТ — ожирение или избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела.

Введение

Согласно оценке ВОЗ в настоящее время в мире более чем 1,7 млрд. человек имеют лишний вес (индекс массы тела от 25,0 до 29,9 кг/м²), а еще 310 млн. страдают ожирением (индекс массы тела 30,0 кг/м² и выше). К примеру, только в Соединенных Штатах Америки в 2007 году 33% мужской популяции страдали ожирением. В популяции взрослого населения МС выявляется у 10%–30% населения в зависимости от ее особенностей и используемых критериев диагностики [3, 4].

Наиболее часто в мире используются критерии, предложенные экспертами International Diabetes Federation (2005). Критериями МС является наличие абдоминального типа ожирения (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин — у европеоидной расы) в сочетании, как минимум, с двумя из 4 дополнительных критериев: повышение ТГ более 1,7 ммоль/л или проводимое ранее лечение дислипидемии; снижение ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л для мужчин и 1,29 ммоль/л для женщин; повышение АД (систолического более 130 мм.рт.ст., или диастолического более 85 мм.рт.ст., проводимая терапия артериальной гипертензии); Повышение глюкозы крови натощак более 5,6 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе, или выявленный СД II. В России также широко используют критерии МС Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009 г.), которые отличаются от критериев ВОЗ более детальным анализом нарушений угле-

водного обмена, а также дополнительным критерием — увеличением уровня ХС ЛПНП более 3 ммоль/л [Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. 612.17: 616.31-07].

Клинически выделяют МС3 (наиболее распространенный вариант в общей популяции, характеризующийся наличием АО, ГБ и снижением уровня ХС ЛПВП), МС4 и МС5 (наиболее распространен среди больных раком эндометрия, включающий в себя АО, ГБ, снижение уровня ХС ЛПВП, наличие гипергликемии и повышение ТГ) [5]. Выделяют ассоциированные с МС злокачественные новообразования, к которым относят колоректальный рак (для мужчин и для женщин, все возрастные периоды), рак молочной железы в постменопаузе, рак эндометрия, рак печени [5, 6, 11].

Цель исследования: изучить встречаемость МС и избыточной массы тела у пациентов, распространенность 3-х, 4-х и 5-ти компонентного МС у больных колоректальным раком, а также оценить взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками новообразования.

Материалы и методы

В исследование были включены 99 больных колоректальным раком, из них 49 мужчин и 50 женщин, средний возраст составил $60,9 \pm 1,02$ лет. Распределение по распространенности опухолевого процесса, согласно классификации TNM (ВОЗ, 2018 г.): T2-3N0M0 — 40 пациентов; T2-4N1M0 — 49 человек, T2-4N0-1M1 — 10 пациентов. По морфологической верификации пациенты делились следующим образом: G1 (12 пациентов), G2 (73 пациентов), G3 (14 пациентов), а по локализации опухолевого процесса: левая половина (27 пациентов), правая половина (72 пациента).

Всем пациентам выполнялась радикальная операция в объеме резекции соответствующего сегмента толстой кишки с периколярной лимфодиссекцией. После гистологического исследования операционного материала и заживления раны больным с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов проводилось комбинированное лечение в объеме адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX4 или XELOX. В зависимости от наличия МС или метаболических нарушений, больные были разделены на 3 группы: с МС — 61 человек (62%), без МС — 22 человека (22%),

с ОИТ — 16 человек (16%). В третью группу были включены больные с наличием абдоминального ожирения (АО) в сочетании с 1 дополнительным критерием, характерным для МС, т.е. имеющие нарушения липидного, углеводного обмена или заболевания сердечнососудистой системы.

Использовались критерии МС согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005). Обследование больных проводилось по разработанной комплексной анкете, включающей клинические данные: жалобы, анамнез, возраст, общесоматический статус, анализ сопутствующей патологии. Исследование антропометрических показателей включало: измерение роста, массы тела, окружности талии и окружности бедер. Оценка степени ожирения проводилась на основании расчета ИМТ по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета программ Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное; m — ошибка среднего. Статистическую значимость различий для 2-х групп проверяли при помощи u -критерия Манна-Уитни (в случае независимых совокупностей) и при помощи критерия Краскела — Уоллиса для трех и более групп. Для сравнения частот бинарного признака в 2-х независимых группах использовался коэффициент Phi (таблица 2x2), для анализа 3-х и более признаков — частотный калькулятор Vassarstats: website for statistical computation (<http://vassarstats.net/>). Прогностическую значимость признаков в отношении безрецидивной и общей выживаемости рассчитывали при помощи критерия Вилкоксона — Гехана, кумулятивную долю выживших по методу Каплана-Майера.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что среди больных колоректальным раком МС встречался у 62% пациентов, доля больных с ОИТ составила 16% и без МС — 22%. При изучении распределения метаболических нарушений у пациентов с ОИТ было выявлено, что наиболее часто в этой группе АО сочеталось с артериальной гипертензией (в 44%), реже — с нарушениями липидного обмена (изменение уровня ХС ЛПВП); АО изолированно встречалось в 19% случаев. Следует отметить, что для данной группы не характерны нарушения углеводного обмена.

Анализируя группу пациентов с МС, следует отметить, что с равной частотой встречались 3-х и 4-х компонентные варианты МС: в 51% (31 чел.) и 43% (26 чел.) соответственно. Пя-



Рис. 1. Частота компонентов МС у больных колоректальным раком

тикомпонентный вариант МС встречался в 6% (4 чел.). АО встречалось в 100% (61 чел.), АГ в 77% (47 чел.), снижение уровня ХС ЛПВП в 64% (39 чел.), повышение ТГ — в 62% (38 чел.), нарушения углеводного обмена, гипергликемия — 59% (36 чел.), и отдельно СД II типа встречался у 26% пациентов (16 чел.). Частота компонентов МС представлена на рис. 1.

Далее была изучена взаимосвязь наличия или отсутствия МС или ОИТ с возрастом, полом, стадией, степенью дифференцировки и локализацией опухолевого процесса. Не было выявлено достоверной взаимосвязи между наличием или отсутствием МС или ОИТ с возрастом, полом, стадией, локализацией опухолевого процесса. Выявлена достоверная взаимосвязь наличия МС со степенью дифференцировки опухоли. В частности, следует отметить, что при наличии МС степень злокачественности опухоли возрастает (табл. 2).

Также была проанализирована взаимосвязь вариантов МС с клинико-морфологическими параметрами. Выявлено, что отсутствует взаимосвязь между вариантом МС и возрастом, полом, стадией, локализацией опухолевого процесса. Выявлена достоверная взаимосвязь между вариантом МС и степенью дифференцировки опухоли. В частности, при наличии МС5 низкодиф-

ференцированные аденокарциномы встречаются чаще, чем при других вариантах (табл. 3).

В рамках данной работы также была изучена зависимость безрецидивной и общей выживаемости больных колоректальным раком (Т1-4N0-2M0) от наличия МС и его компонентов. Сроки наблюдения составили от 5 до 78 мес., средний срок наблюдения — $36 \pm 2,2$ мес. Рецидивы чаще возникали в сроки от 10 до 30 мес., в среднем — в 12 мес. Всего было 25 рецидивов и 18 смертельных исходов. Результаты однофакторного анализа представлены на рис. 2 и 3.

Таблица 2. Связь МС и ОИТ со степенью дифференцировки опухоли у больных колоректальным раком

Параметры	ОИТ	МС	Без МС	P
Степень дифференцировки:				p=0,0086
G1	3 (18%)	2(3%)	7(32%)	
G2	8(50%)	54(88%)	12(54%)	
G3	5(32%)	5(9%)	3 (14%)	

Таблица 3. Взаимосвязь варианта МС со степенью дифференцировки опухоли у больных колоректальным раком

Параметры	МС3	МС4	МС5	P
Степень дифференцировки:				p=0,0073
G1	1(3%)	0	1(25%)	
G2	30(97%)	21(97%)	1(25%)	
G3	0	5(3%)	2(50%)	

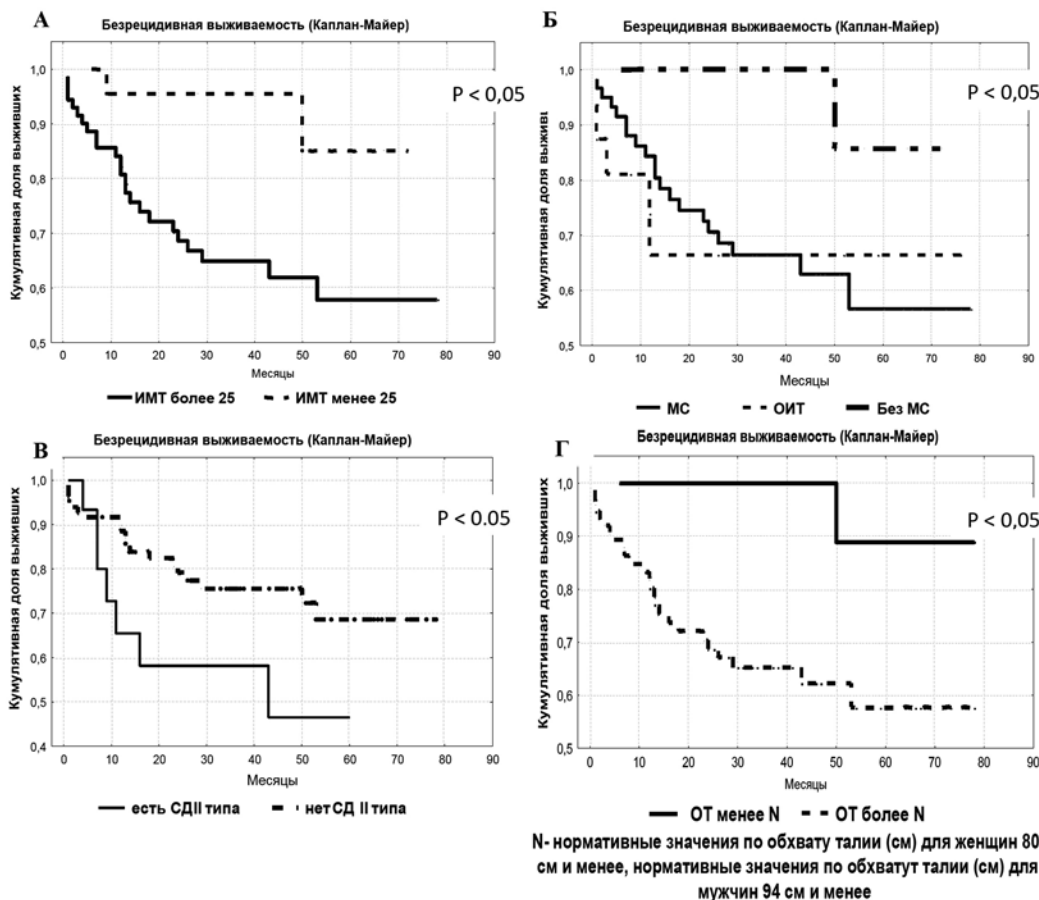


Рис. 2. Однофакторный анализ прогностической значимости в отношении безрецидивной выживаемости больных колоректальным раком (Т1-4N0-2M0). Примечания: А- зависимость безрецидивной выживаемости от ИМТ, Б- зависимость безрецидивной выживаемости от МС, ОИТ, В- зависимость безрецидивной выживаемости от СД II типа, Г- зависимость безрецидивной выживаемости от ОТ

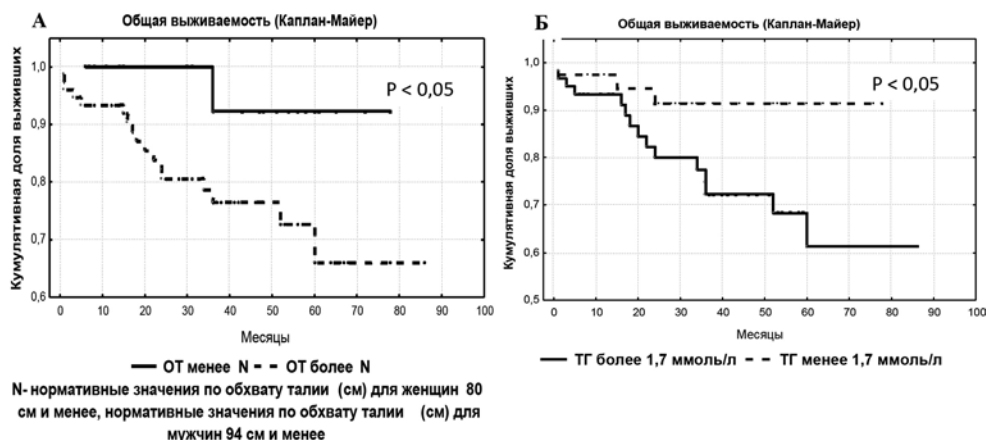


Рис. 3. Однофакторный анализ прогностической значимости в отношении общей выживаемости больных колоректальным раком (T1-4N0-2M0). Примечание: А- зависимость общей выживаемости от ОТ, Б- зависимость общей выживаемости от уровня ТГ

Оценивая данную взаимосвязь, следует отметить, что наличие МС значительно укорачивает период безрецидивной выживаемости по сравнению с ОИТ и показателями пациентов без метаболических нарушений. Наличие СД II, а также увеличение ОТ и ИМТ было независимо связано с увеличением частоты рецидивов у пациентов с колоректальным раком. Проанализировав общую выживаемость пациентов данной группы, следует отметить отрицательное влияние дислипидемии (ТГ >1,7 ммоль/л), а также увеличение ОТ больше нормальных значений, которые приводят к укорочению периода общей выживаемости.

Обсуждение

В настоящее время очень активно обсуждается вопрос о влиянии МС, а также его компонентов на частоту развития злокачественных заболеваний. Ряд авторов отмечают, что МС может рассматриваться как фактор риска для распространенных видов рака (рак эндометрия, постменопаузальный рак молочной железы, колоректальный рак, рак желчных путей и печени рак для мужчин) [11]. Есть данные, доказывающие прямую взаимосвязь между увеличением ИМТ и частотой развития колоректального рака, а именно, увеличение ИМТ на 1 кг/м² создаст дополнительный риск развития колоректального рака. Отмечается, что 11% случаев колоректального рака связаны с избыточным весом и ожирением в Европе за 2013 год [6]. Анализируя группу пациентов с колоректальным раком, следует отметить, что большую часть составляют пациенты с МС.

Отбор пациентов по МС во всех указанных в литературе клинических исследованиях осуществлялся с учетом рекомендаций International Diabetes Federation (2005). Выявлено, что компоненты МС достоверно увеличивают риск развития колоректального рака [8]. Большое внимание уделено таким компонентам МС, как гипергликемии, в частности СД II, которые определяют наиболее неблагоприятный прогноз для данных

групп пациентов, а также наименьшие сроки безрецидивной выживаемости по сравнению с другими компонентами [9]. По данным эпидемиологических исследований лица, страдающие СД II, предрасположены к развитию злокачественных опухолей определенных локализаций. В этом ряду чаще всего упоминаются рак печени и поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки [1]. В литературе нет данных, указывающих на увеличение риска развития колоректального рака в зависимости от варианта МС.

Обсуждая вопрос о влиянии метаболических нарушений на степень дифференцировки опухоли, следует отметить, что источники, доказывающие отрицательное влияние немногочисленны. Можно отметить, что в частности при раке эндометрия выраженная экспрессия рецепторов к адипонектину (проапоптотическому, антипролиферативному гормону жировой ткани) ассоциируется с I стадией, G1-дифференцировкой опухоли, поверхностной инвазией опухоли в миометрий или ее отсутствием, отсутствием лимфоваскулярной и цервикальной инвазии, то есть с более благоприятным прогнозом [2]. Данные о влиянии МС на степень дифференцировки опухоли при колоректальном раке отсутствуют. Примечательно, что в нашем исследовании показана связь не только наличия/отсутствия МС со степенью дифференцировки опухоли, но и связь клинического варианта МС с этим же параметром. Причем многокомпонентность синдрома четко ассоциирована со снижением степени дифференцировки опухоли, что требует дальнейших исследований.

МС является одним из важных клинических факторов, который может влиять на общую выживаемость и безрецидивный период у пациентов с колоректальным раком [12]. Существует множество противоречивых данных, указывающих на наличие/отсутствие связи между отдельными компонентами МС и выживаемостью больных колоректальным раком. Ряд авторов приходят к выводу о положительном влиянии дислипидемии,

которая статистически удлиняет период общей выживаемости данной группы пациентов, чего нельзя сказать о влиянии СД II и гипертонии [10]. Показано, что частота появления отдаленных метастазов, а именно метастазов в печени увеличивается при наличии МС [7].

Заключение

У больных колоректальным раком метаболические нарушения имелись в 78% случаев: у 62% выявлен МС, у 16% — ожирение или избыточная масса тела. У больных колоректальным раком преобладал 3-х и 4-х компонентный вариант МС (51% и 43%, соответственно), 5-ти компонентный МС встречался в 6% случаев. Не выявлено достоверных взаимосвязей между наличием или отсутствием МС, а также вариантом МС и возрастом, полом, стадией и локализацией опухолевого процесса. Выявлена достоверная взаимосвязь как наличия МС, так и его клинических вариантов со степенью дифференцировки опухоли. В частности, при наличии МС5 низкодифференцированные аденокарциномы встречаются чаще, чем при других вариантах. Выявлена связь МС и его компонентов с безрецидивной/общей выживаемостью, в частности наличие МС, увеличение ИМТ, ОТ, наличие СД II ассоциировано со снижением безрецидивной выживаемости. Повышение уровня триглицеридов крови ассоциировано со снижением общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дехисси Е.И., Станоевич У.С., Гребенкин Е.Н., Чхикадзе В.Д. Патогенетические особенности колоректального рака на фоне нарушений жирового и углеводного обмена // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2015. — Т. 4. — С. 25-30.
2. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 4. — С. 619-623.
3. Bessesen DH. Update on obesity // J Clin Endocrinol Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 2027-2034.
4. Haffner S. Risk constellations in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, and the treatment patterns // Am J Med. — 2006. — Vol. 119(5 Suppl 1). — P. 3-9.
5. Kishkina A.Y., Kolomiets L.A., Yunusova N.V. Clinical and morphological features of endometrial cancer with different structural variants of metabolic syndrome. The 22nd International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research: Proceedings of the International Symposium. Tomsk 17-19 Sep.2018 [Electronic resource] / Ed. E.L. Choynzonov, E.V. Galazhinskiy, N.V. Cherdynitseva, J.G. Kzhyshkowska; Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, National Research Tomsk State University. — Tomsk: Publishing house of Tomsk University, 2018. — P. 46-47.
6. Mark Hull Jesper Lagergren. Obesity and colorectal cancer // Gut. — 2013. — Vol. 3. — P. 205-205.

7. Shen Z., Wang S., Ye Y. et al. Clinical study on the correlation between metabolic syndrome and colorectal carcinoma // ANZ J Surg. — 2010. — Vol. 80(5). — P. 331-336.
8. Stocks T., Lukanova A., Johansson M. et al. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study // International Journal of Obesity. — 2008. — Vol. 32. — P. 304-314.
9. Trevisan M., Liu J., Muti P. et al. Risk Factors and Life Expectancy Research Group. Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2001. — Vol. 10(9). — P. 937-941.
10. Yang Y., Mauldin P.D., Ebeling M. et al. Effect of metabolic syndrome and its components on recurrence and survival in colon cancer patients // Cancer. — 2013. — Vol. 119(8). — P. 1512-1520.
11. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors) // Asia-Pac J. Clin. Oncol. — 2018. — Vol. 14(3). — P. 134-140.
12. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. The role of metabolic syndrome variant in malignant tumors progression // Diabetes & Metabolic syndrome: Clinical research & review. — 2018. — Vol. 12. — P. 807-812.

Поступила в редакцию 29.03.2019 г.

*A.A. Dimcha, N.V. Yunusova, S.G. Afanas'ev,
E.A. Zambalova*

Variants of metabolic syndrome of the patients with colorectal cancer: a relationship with clinical and morphological parameters

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences, Tomsk

The objective is to study the incidence of metabolic syndrome (MS) and overweight in patients with colorectal cancer as well as to evaluate the relationship with clinical and morphological features and to analyze the incidence of 3-, 4- and 5- components MS in patients with colorectal cancer.

Materials and methods. The investigation involved 99 people with the prevalence of the tumor process T2-3N1-2M1. Depending on the presence of MS or overweight patients were divided into 3 groups. The recommendations of the International Diabetes Federation (2005) were used for inclusion in the group with MS. Statistical processing of the results was made with the Statistica 10.0 software package.

Results. About 78% of patients with colorectal cancer had metabolic disorders: 67% had MS, 11% had overweight. The patients with colorectal cancer had mainly the 3- and 4-components variants of MS (46% and 47%, respectively), the 5 components MS occurred in 7% of cases. No significant relationship was found between the presence/absence of the MS, and MS variant and age, sex, stage, and localization of the tumor process. A significant correlation was revealed between the presence of MS/ MS variants and tumor Grade. In particular, G3 adenocarcinomas meet more often in the presence of MS5. An association of MS and its individual components was identified with recurrence-free / overall survival, in particular, the presence of MS, an increase in body mass index, waist size, and the presence of diabetes mellitus type II is associated with a decrease in recurrence-free survival. Increased blood triglyceride levels are associated with a decrease in overall survival.

Key words: colorectal cancer, metabolic syndrome, clinical variants, survival