

**І.І. Ганусевич,
А.М. Галєва**

*Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
Київ, Україна*

Ключові слова: рак шлунка,
мікрооточення пухлини,
ожиріння, метастазування,
виживаність

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.03.214>

МІКРООТОЧЕННЯ ПУХЛИНИ ТА ІНДЕКС МАСИ ТІЛА: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ РАКУ ШЛУНКА

*Ожиріння підвищує ризик розвитку злоякісних пухлин та погіршує перебіг захворювання. На сьогодні зв'язок перебігу раку шлунка (РШ) з ожирінням вважається доведеним, але епідеміологічні дані щодо такого зв'язку позначені протиріччями та невизначеністю. Виявлення асоційованих з ожирінням (з урахуванням віку та статі хворих) факторів пухлинного мікрооточення надасть можливість формуванню груп пацієнтів за ризиком несприятливого перебігу захворювання. **Мета:** визначити рівні віддаленого і регіонарного метастазування та виживаність хворих на РШ у залежності від індексу маси тіла (ІМТ) з урахуванням віку та статі пацієнтів; проаналізувати відповідність цих показників рівням агресивності пухлинного мікрооточення, визначених нами раніше у цих групах пацієнтів з РШ, сформованих за ІМТ, віком і статтю. **Об'єкт і методи:** досліджено клініко-патологічні показники та загальну 3-річну виживаність 246 хворих (171 чоловік, 75 жінок) на первинний РШ з використанням клінічних, онкологічних та статистичних методів. **Результати:** не виявлено достовірної статистичної різниці ($p > 0,05$) між частотою віддаленого метастазування у досліджених групах пацієнтів незалежно від ваги, статі та віку. Пацієнти з нормальною вагою мають в 1,4 раза достовірно вищу ($p = 0,012$) частоту регіонарного метастазування, ніж пацієнти з надмірною вагою. Достовірно найвищі показники виживаності спостерігались у чоловіків середнього віку з нормальною вагою, жінок похилого віку з нормальною вагою та у жінок середнього віку з передожирінням/ожирінням, найменші — у чоловіків середнього віку з передожирінням/ожирінням та у жінок похилого віку з передожирінням/ожирінням. Виявлено, що за надмірної ваги виживаність співвідноситься з характером агресивності пухлини щодо сформованих за віком і статтю груп хворих на РШ (висока частота пропухлинних факторів мікрооточення РШ пов'язана з низькою виживаністю (пряма негативна кореляція; $k = -0,93$)), за нормальної ваги — не співвідноситься (пряма позитивна кореляція; коефіцієнт кореляції — 0,98). **Висновки:** дослідження факторів пухлинного мікрооточення, асоційованих з ожирінням, але з урахуванням віку та статі пацієнтів, дозволить вже на етапі первинного виявлення пухлини, причому технічно доступним та дешевим способом, формувати групи хворих на РШ за ризиком несприятливого перебігу захворювання, покращити персоналізоване прогнозування та ефективність протипухлинної терапії.*

Надмірна вага та ожиріння у системі сучасної громадської охорони здоров'я є однією з основних проблем, вагомість якої визначається загрозою інвалідизації пацієнтів і зменшенням загальної тривалості життя у зв'язку з частим розвитком тяжких супутніх захворювань, зокрема серцево-судинних, цукрового діабету та раку. За даними ВООЗ у 2016 р. близько 50% населення планети (як чоловіки, так і жінки) мали надлишкову масу тіла або страждали від ожиріння. За період з 1975 по 2016 рр. кількість людей з ожирінням у світі зросла більш ніж втричі. Якщо раніше проблема надмірної ваги та її наслідків стосувалась категорії дорослого населення у країнах з високим рівнем розвитку, то тепер ожиріння високими темпами

набуває поширення і серед дітей, і у країнах з низьким та середнім рівнем доходу [1–3].

Відомо, що ожиріння підвищує ризик розвитку злоякісних пухлин та погіршує перебіг захворювання. Зокрема, деякі пухлини (шлунка, прямої кишки, нирок, а також і гормонозалежні — молочної залози, яєчників, передміхурової залози, сечового міхура) анатомічно близькі з жировою тканиною і розвиваються та метастазують в жирових депо. Адипоцити, як компонент мікрооточення цих пухлин, можуть впливати на пухлинну прогресію [4–6].

На сьогодні зв'язок перебігу раку шлунка (РШ) з ожирінням вважається доведеним [7]. Тим не менш, епідеміологічні дані щодо такого зв'язку

позначені протиріччями та невизначеністю [8, 9]. Проблема епідеміологічних досліджень — більшість пацієнтів страждають не лише на ожиріння, але мають весь симптомокомплекс метаболічного синдрому, наслідками якого часто бувають інсульт, ниркова недостатність та інші. Часто саме при ожирінні характерні шкідливі звички, вплив яких важко відокремити від ожиріння. Важливі тип і характер ожиріння, статевий та віковий склад контингенту, локалізація пухлин, особливості профілактики та лікування, а також виміру і класифікації зайвої ваги. При застосуванні індексу маси тіла (ІМТ) у якості показника ступеня ожиріння потрібно брати до уваги деякі застереги. При розвиненій мускулатурі високе значення ІМТ визначається не надмірною жировою, а значною м'язовою масою. Для коректного визначення ступеня ожиріння доцільно використовувати такі показники як співвідношення жирової та м'язової маси, індекс центрального ожиріння, індекс об'єму тіла, тощо. Але інші показники також не є достатньо коректними. Класифікація ВООЗ не враховує статі та віку людини. В деяких роботах показано, що для чоловіків є нормальним ІМТ дещо вищий, ніж для жінок, а для людей середнього віку — дещо вищий, ніж для людей молодих та похилого віку. Причому, ці норми різняться для окремих країн (етнічний фактор). Тим не менш, на сьогодні ІМТ є найбільш технічно доступним і найчастіше використовується у клінічній практиці для визначення ступеня ожиріння, але при самостійному застосуванні не може бути ефективним показником впливу ожиріння на пухлинну прогресію. Тому вивчення ожиріння в онкологічній клініці потребує дослідження стану жирової тканини при надмірній вазі та оцінки її негативного впливу на пухлину та функції органів і тканин при пухлинній прогресії [10–12].

З цієї точки зору найважливішим видається дослідження впливу жирової тканини на пухлину. Визначення асоційованих з ожирінням (з урахуванням віку та статі хворих) факторів пухлинного мікрооточення надасть можливість виявленню пухлин з агресивним фенотипом та формуванню груп пацієнтів за ризиком несприятливого перебігу захворювання. У перспективі можливе використання таких показників у якості маркерів перебігу пухлинного процесу за наявності у пацієнтів надмірної ваги [7]. Такий підхід у майбутньому дозволить покращити персоніфіковане прогнозування перебігу захворювання та ефективність протипухлинної терапії, що надасть можливість подовжити терміни життя хворих на рак.

На сьогодні приділяється велика увага дослідженню низки факторів пухлинного мікрооточення у якості маркерів прогнозу перебігу РШ, серед яких рівень гіпоксії, кількість пухлино-асоційованих макрофагів (ПАМ), щільність мікросудин (ЩМС),

активність матриксних металопротеїназ (ММП) [10–14].

Необхідно відмітити, що ІМТ, хоча широко застосовується натеper в клініці у якості показника ступеня ожиріння, як найбільш технічно доступний та зручний в інтерпретації, у багатьох випадках не є коректним. Для коректного визначення ступеня ожиріння доцільно використовувати такі показники як співвідношення жирової та м'язової маси, індекс центрального ожиріння, індекс об'єму тіла, тощо. Крім того, класифікація ВООЗ не враховує статі та віку людини, тоді як у низці досліджень показано, що для чоловіків є нормальним ІМТ дещо вищий, ніж для жінок, а для людей середнього віку — дещо вищий, ніж для людей молодих та похилого віку. Причому, ці норми різняться навіть для окремих країн [15–17].

Раніше нами було проведено дослідження [18], мета якого полягала у виявленні взаємозв'язків між низкою показників, що характеризують мікрооточення РШ та ІМТ з урахуванням віку і статі пацієнтів; та визначенні груп пацієнтів, пухлини яких за особливостями мікрооточення характеризуються агресивним фенотипом. У зразках пухлинної тканини визначали показники, що характеризують мікрооточення РШ: швидкість генерування супероксидних радикалів (СР), активність ММП-2 та -9, експресію білка *c-myc*, рівень гіпоксії, ЩМС; кількість ПФІ α - та адипонектинпозитивних клітин, пухлино-асоційованих адипоцитів (ПАА), ПАМ і пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛ).

У результаті статистичного аналізу отриманих даних виявлено, що у пухлинах хворих з передожирінням/ожирінням (ІМТ > 25 кг/м²) загалом кількісно переважають достовірно вищі пропухлинні значення показників мікрооточення, порівняно з пухлинами пацієнтів з нормальною вагою (ІМТ ≤ 25 кг/м²). Але серед них вирізняється група жінок середнього віку з надмірною вагою, у пухлинах яких лише 2 показника мікрооточення мають пропухлинне значення. Водночас, серед пацієнтів з нормальною вагою вирізняються групи чоловіків середнього віку та жінок похилого віку, у пухлинах яких половина визначених показників мають пропухлинне значення. У чоловіків похилого віку, порівняно з жінками (> 60 р.), а також порівняно з чоловіками середнього віку, незалежно від наявності ожиріння, мікрооточення РШ має більш агресивний характер. Протипухлинні значення показників мікрооточення пухлини переважають у чоловіків похилого віку (> 60 р.) з нормальною вагою (ІМТ ≤ 25 кг/м²). Найбільш агресивним ($p < 0,05$) пропухлинним мікрооточенням вирізняється РШ у чоловіків середнього та жінок похилого (> 60 р.) віку з передожирінням/ожирінням [18].

Неоднозначні результати дослідження дозволили нам припустити, що наявність надмірної

ваги як такої не означає несприятливого перебігу ожиріння, а відтак, у випадку онкологічного захворювання, може не призводити до пропухлинного впливу жирової тканини.

Мета даного дослідження — визначити рівні віддаленого та регіонарного метастазування та виживаність хворих на РШ у залежності від ІМТ з урахуванням віку та статі пацієнтів; проаналізувати відповідність цих показників рівням агресивності пухлинного мікрооточення, визначених нами раніше у цих групах пацієнтів з РШ, сформованих за ІМТ, віком і статтю.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено післяопераційний матеріал (пухлинну тканину), клініко-патологічні показники та загальну 3-річну виживаність 246 хворих (171 чоловік, 75 жінок) на первинний РШ, які перебували на лікуванні у Київському міському клінічному онкологічному центрі МОЗ України з 2005 по 2017 рр. Хворі не отримували передопераційної хіміотерапії, були проінформовані про обстеження і дали згоду на участь у його проведенні [18]. Діагнози верифіковано у відповідності з правилами клінічної онкології з використанням інструментальних, морфологічних та ін. методів.

У зразках пухлинної тканини визначали показники, що характеризують мікрооточення РШ: швидкість генерування СР, активність ММП-2 та -9, експресію білка с-тус, рівень гіпоксії, ЩМС; кількість ГПФ1α- та адипонектинпозитивних клітин, ПАА, ПАМ і ПІЛ. На парафінових зрізах тканини РШ імуногістохімічним методом з використанням специфічних МкАт (DakoCytomation, Данія; Sigma, США; Termoscientific, США) визначали кількість клітин, що мали відповідні маркери: CD8⁺ та CD45RO⁺ (ПІЛ); CD34⁺ (ЩМС), CD68⁺ (ПАМ), адипонектин⁺ (АПН); Plin5⁺ (ПАА); ГПФ-1α⁺- та с-тус⁺-клітини. Реакції були візуалізовані за допомогою полімер-пероксидазного методу (EnVision+/HRP, та 3,3-diaminobenzidin; DakoCytomation, Данія) з наступним забарвленням гематоксиліном Майєра. У якості негативного контролю використовували фосфатний буферний розчин як заміну первинних антитіл. CD⁺-клітини підраховували на 1000 клітин на кожному зрізі при збільшенні ×400 та виражали у вигляді відсотків. Оцінку рівня ЩМС проводили за кількістю CD34⁺ мікросудин у перерахунку на 1 мм².

Активність ММП-2 та -9 визначали методом зимографії у поліакриламідному гелі (із додаванням желатину в якості субстрату) на основі SDS-електрофорезу білків [19]. Після відмивання гелю активні форми ММП-2 та -9 візуалізувались у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, локалізація яких визначалась за стандартами молекулярної маси (Sigma, США) і відповідала молекулярній масі кожного із ферментів (72 та 92 kDa

відповідно). Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом виміру площі зони лізису, використовуючи для порівняння стандартний набір ММП-2 і ММП-9 (Sigma, США). За умовну одиницю (у.о.) прийнято активність 1 мкг фермента в 1 г вихідного контрольного зразку. Результати оцінювали за допомогою стандартної програми TotalLab 1.01.

Рівень гіпоксії було оцінено за допомогою ³¹P ЯМР-спектроскопії перхлорних екстрактів тканин. ³¹P ЯМР-спектри вимірювали на спектрометрі Bruker 400 MHz (Widebore Ultrashield, AV-400 electronics, Німеччина) при 161,976 MHz з спектральною шириною 64724,9 Hz, шириною імпульсу 900, лінійним розширенням 10 Hz. За внутрішній стандарт слугувала тринатрієва сіль метилендифосфонієвої кислоти (Sigma, США). Для оцінки рівня гіпоксії у пухлині визначено показник PME/Pi [20].

Рівні генерування СР вимірювали методом ЕПР-спектроскопії за технологією Spin Traps (уловлювача радикалів) [21]. Спектри ЕПР реєстрували при T = 77 K. Одночасно зі спектрами досліджуваних зразків знімали спектр незалежного стандарту інтенсивності, в якості якого використаний спеціально орієнтований монокристал рубіну з відомою кількістю парамагнітних центрів. Інтенсивність стандарту прийнято за 1 відн. од. вимірювань.

Оцінити ступінь відповідності маси людини її зросту і визначити, чи є її маса тіла недостатньою, нормальною або зайвою, дозволяє ІМТ (*табл. 1*). Цей показник широко використовується у клінічній практиці з метою корекції методів лікування. ІМТ (кг/м²) розраховували за формулою [22]:

$$I = m / h^2,$$

де: *m* — маса тіла, кг; *h* — зріст, м.

Таблиця 1

**Інтерпретація показників ІМТ
(у відповідності з рекомендаціями ВООЗ, 2006)**

ІМТ, кг/м ²	Співвідношення маси та зросту людини
≤ 16,0	Виявлений дефіцит маси тіла
16,0–18,5	Недостатня маса тіла
18,5–24,9	Нормальна маса тіла
25,0–29,9	Зайва маса тіла (передожиріння)
30,0–34,9	Ожиріння I ступеня
35,0–39,9	Ожиріння II ступеня
≥ 40,0	Ожиріння III ступеня (морбідне)

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики. Рівні метастазування та виживаність визначали як частоту випадків у групі. Кореляції визначали за методом Спірмана. Статистична значущість прийнята при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано розподіл хворих за клініко-патологічними характеристиками та зв'язок між ними і показниками ІМТ хворих на РШ (табл. 2). Не виявлено залежності між значеннями ІМТ пацієнтів та їх статтю і віком; розміром пухлини (категорія pT), наявністю регіонарних метастазів (категорія pN), стадією захворювання (категорія pTNM), ступенем диференціації. Серед хворих з різними за гістологічною структурою пухлинами найвищі значення ІМТ спостерігали у пацієнтів зі

Таблиця 2

Розподіл хворих на РШ (n=246, 100%) за клініко-патологічними характеристиками та ІМТ (M ± m)

Показник	Кількість хворих		ІМТ
	n	%	кг/м ²
<i>Стать</i>			
Чоловіки	171	69,5	26,2 ± 0,5
Жінки	75	30,5	26,1 ± 0,7
<i>Вік, роки</i>			
≤ 60	110	44,7	25,5 ± 0,5
> 60	136	55,3	26,2 ± 0,4
<i>Гістологічна структура</i>			
Аденокарцинома	147	59,7	26,5 ± 0,5
Слизивий рак	12	4,9	28,6 ± 2,4*
Перстневидно-клітинний рак	12	4,9	25,8 ± 0,9
Недиференційований рак	75	30,5	23,6 ± 0,9
<i>Категорія pT</i>			
T ₁	14	5,7	24,9 ± 1,0
T ₂	47	19,1	26,5 ± 0,9
T ₃	133	54,1	26,6 ± 0,6
T ₄	52	21,1	25,7 ± 0,8
<i>Категорія pN</i>			
N ₀	118	48,0	26,5 ± 0,5
N _{1,2}	128	52,0	25,9 ± 0,6
<i>Категорія M</i>			
M ₀	218	88,6	26,5 ± 0,4*
M ₁	28	11,4	24,0 ± 0,9
<i>Стадія (pTNM)</i>			
I	45	18,3	25,6 ± 0,7
II	73	29,6	27,2 ± 0,9
III	71	28,9	26,7 ± 0,7
IV	57	23,2	25,0 ± 0,9
<i>Ступінь диференціювання (pG)</i>			
G _{1,2}	69	28,0	26,7 ± 0,8
G _{3,4}	177	72,0	26,0 ± 0,5
<i>Анатомічне розташування пухлини</i>			
Верхня третина	45	18,3	28,4 ± 1,5*
Середня третина	68	27,6	26,4 ± 0,7
Нижня третина	122	49,6	25,8 ± 0,5
Тотальне ураження	11	4,5	24,8 ± 1,5

Примітка. * — $p < 0,05$ у порівнянні з показниками відповідної категорії.

слизовим раком, їх середній показник в 1,2 раза достовірно перевищує такий у пацієнтів з недиференційованим раком ($p < 0,05$). У хворих без віддалених метастазів ІМТ достовірно вищий від ІМТ пацієнтів з наявними віддаленими метастазами ($p < 0,05$). Показники ІМТ у хворих з анатомічною локалізацією пухлини у верхній третині шлунка перевищують ($p < 0,05$) такі у пацієнтів з тотальним ураженням шлунка.

Всі пацієнти були розподілені на 8 груп з урахуванням їх маси тіла, віку та статі за наступними критеріями: ІМТ < 25 кг/м² (нормальна маса тіла) — 111 пацієнтів, ≥ 25 кг/м² (передожиріння або ожиріння) — 135 пацієнтів (за класифікацією ВООЗ) [22]; вік ≤ 60 років (переважно середнього віку) — 110 пацієнтів, > 60 років (переважно похилого віку) — 136 пацієнтів; за статтю — 171 чоловік та 75 жінок (табл. 3). Таким чином, у когорті обстежених хворих кількість пацієнтів з надмірною вагою та пацієнтів похилого віку переважає кількість пацієнтів з нормальною масою тіла та пацієнтів середнього віку відповідно на 30% та 35%, а кількість чоловіків у 2,5 раза більша від кількості жінок. Склад когорти за ІМТ, віком та статтю відповідає відомостям щодо захворюваності на РШ [7–9]. Сформовані групи пацієнтів загалом співставні за обсягами розповсюдження пухлинного процесу та за характером проведеного лікування.

Нами визначено 8 груп пацієнтів: I — чоловіки середнього віку з нормальною вагою; II — чоловіки похилого віку з нормальною вагою; III — жінки середнього віку з нормальною вагою; IV — жінки похилого віку з нормальною вагою; V — чоловіки середнього віку з надмірною вагою; VI — чоловіки похилого віку з надмірною вагою; VII — жінки середнього віку з надмірною вагою; VIII — жінки похилого віку з надмірною вагою.

Спираючись на відомості щодо впливу досліджених факторів на пухлинну прогресію, для показників ПАА, СР, ГІФ-1α, ЩМС, CD68, c-тус, ММП-2, ММП-9 пропухлинними вважали рівні,

Таблиця 3

Розподіл хворих на РШ по групах за ІМТ, віком (згідно інтерпретації ВООЗ) та статтю

Показники ІМТ	≤ 60 років (середнього віку)		> 60 років (похилого віку)		Всього
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	
< 25 кг/м ² (норма)	42	13	41	15	111
≥ 25 кг/м ² (передожиріння/ожиріння)	34	21	54	26	135
Всього	76	34	95	41	246

Пропухлинні та протипухлинні характеристики мікрооточення РШ у пацієнтів різних груп [18]

Показники мікрооточення пухлини	Співвідношення медіан показників мікрооточення (М*/М**, %)							
	Групи хворих							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
ПАА	68,13	85,67	60,00	59,70	183,58	149,25	112,54	111,94
АПН	88,09	242,55	113,30	88,30	114,57	118,62	97,23	38,67
СР	96,71	61,32	159,10	69,64	142,07	132,50	124,57	170,39
PME/Pi	69,23	175,00	75,96	84,00	110,57	82,69	105,77	105,77
ГФ-1α	103,88	26,50	60,63	200,00	262,13	325,00	78,38	228,75
ЩМС	55,90	114,41	102,84	7,02	96,42	146,73	82,89	117,90
CD68	89,14	106,30	99,68	109,85	130,79	126,83	99,22	96,03
CD8	66,04	121,22	118,33	123,33	83,41	122,04	129,44	96,33
CD45RO	132,68	125,86	93,77	57,10	77,98	61,28	91,25	173,77
c-тус	115,88	146,02	94,52	30,95	128,05	72,14	83,33	151,67
ММП-2	112,50	168,75	137,19	287,50	128,75	56,40	92,97	125,47
ММП-9	87,46	200,00	138,80	183,58	108,66	97,61	106,42	125,97
Частота достовірних показників пропущених характеристик мікрооточення, %	41,70	33,30	33,30	50,00	75,00	58,30	16,70	66,70

Примітки: напівжирний курсив — пропущені характеристики; курсив — протипухлинні характеристики; звичайний шрифт — різниця недостовірна.

вищі за медіану для загальної групи пацієнтів; відповідно, протипухлинними вважали рівні, нижчі від медіани для загальної групи пацієнтів. Для інших показників — навпаки (табл. 4) [18]. За підсумком підрахунків для кожної групи пацієнтів нами було визначено показник частоти наявності пропущених факторів мікрооточення РШ, виражений у % (див. табл. 4).

Нами проаналізовано частоту регіонарного та віддаленого метастазування у кожній з наведених груп хворих на РШ (табл. 5). У результаті не було виявлено достовірної статистичної різниці ($p > 0,05$) між частотою віддаленого метастазування: 1) у чоловіків та жінок, незалежно від віку та ваги; 2) між групами середнього та похилого віку, незалежно від статі та ваги; 3) між групами хворих з нормальною та надмірною вагою, незалежно від статі та віку.

Щодо регіонарного метастазування, то в залежності від статі та віку для будь-якої ваги різниця частот не є статистично значущою ($p > 0,05$). Достовірної різниці між частотою регіонарного метастазування у чоловіків та жінок з нормальною вагою та у жінок з надмірною вагою, середнього та похилого віку також не виявлено ($p > 0,05$). Неочікувано, але пацієнти з нормальною вагою мають в 1,4 раза достовірно вищу ($p = 0,012$) частоту регіонарного метастазування, ніж пацієнти з надмірною вагою. Вірогідно, при оцінці пухлинного мікрооточення у зв'язку з наявністю ожиріння, важливо враховувати окремі про- та протипухлин-

ні фактори. Окрім того, потрібно зважати на той факт, що у групах жінок значно менше пацієнтів, ніж у групах чоловіків, що вплинуло на фактор достовірності. Тим не менше, загалом, серед досліджених груп хворих на РШ не виявлено таких, які б достовірно відрізнялись за частотою регіонарного та/або віддаленого метастазування.

Відтак, на фоні цих результатів парадоксальними виглядають дані, отримані нами щодо загальної 3-річної виживаності для кожної групи хворих на РШ. У групах хворих з нормальною вагою (I–IV) виживаність складала $29,7 \pm 5,9\%$, у групах хворих з передожирінням/ожирінням (V–VIII) — $27,2 \pm 6,6\%$,

Таблиця 5

Частота регіонарного (N) та віддаленого (M) метастазування в групах хворих на РШ, сформованих за ІМТ, віком та статтю

Групи хворих	Частота (%) / кількість випадків/кількість пацієнтів	
	N	M
I	59,5/25/42	30,1/13/42
II	48,8/20/41	17,1/7/41
III	61,5/8/13	30,7/4/13
IV	46,7/7/15	0/0/15
V	47,0/16/34	14,7/5/34
VI	50,0/27/54	35,2/19/54
VII	47,6/10/21	14,3/3/21
VIII	26,9/7/26	11,5/3/26

Таблиця 6

Загальна 3-річна виживаність у групах хворих на РШ, сформованих за ІМТ, віком та статтю

Група	Кількість живих/загальна кількість пацієнтів у групі	Вжива- ність, %	Середнє значення, М ± m
Нормальна вага			
I	15/42	35,7*	29,7 ± 5,9
II	10/41	25,0	
III	3/13	22,5	
IV	5/15	35,7*	
Передожиріння/ожиріння			
V	7/34	21,2	27,2 ± 6,6
VI	16/54	30,0	
VII	8/21	37,7*	
VIII	5/26	20,0	

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з V та VIII.

тобто, різниця між ними несуттєва та недостовірна ($p > 0,05$). При цьому важливо, що достовірно найвищі показники виживаності спостерігались у чоловіків середнього віку з нормальною вагою (I), жінок похилого віку з нормальною вагою (IV) та у жінок середнього віку з передожирінням/ожирінням (VII), найменші — у чоловіків середнього віку з передожирінням/ожирінням (V) та у жінок похилого віку з передожирінням/ожирінням (VIII) (табл. 6).

Нарешті, підсумковим етапом нашого дослідження став порівняльний аналіз частоти виявлених пропуклиних факторів мікрооточення РШ [18] з виживаністю пацієнтів у залежності від їхнього ІМТ, віку і статі (рис.).

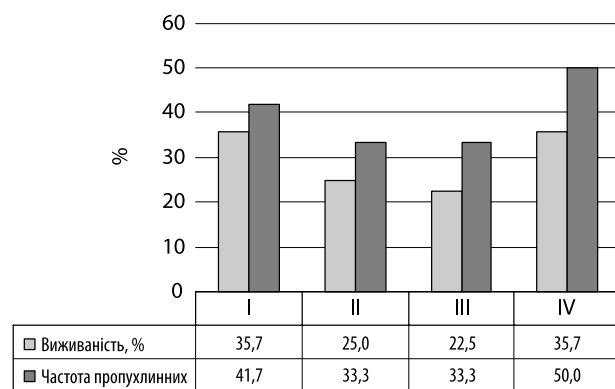
У хворих з нормальною вагою (рис. А) висока частота пропуклиних факторів мікрооточення РШ парадоксально асоційована з високим рівнем виживаності (пряма позитивна кореляція; коефіцієнт кореляції (k) = 0,98), тоді як у хворих з надмірною вагою (рис. Б) висока частота пропуклиних факторів мікрооточення РШ логічно пов'язана з низькою виживаністю (пряма негативна кореляція; k = -0,93). Важливо підкреслити неочікувано високі значення k в обох групах, які максимально наближені до 1,0/-1,0 та відображують жорсткий зв'язок між досліджуваними показниками.

Таким чином, за надмірної ваги виживаність співвідноситься з характером агресивності пухлини щодо сформованих за віком і статтю груп хворих на РШ, визначеного нами в попередніх дослідженнях [18], за нормальної ваги — не співвідноситься.

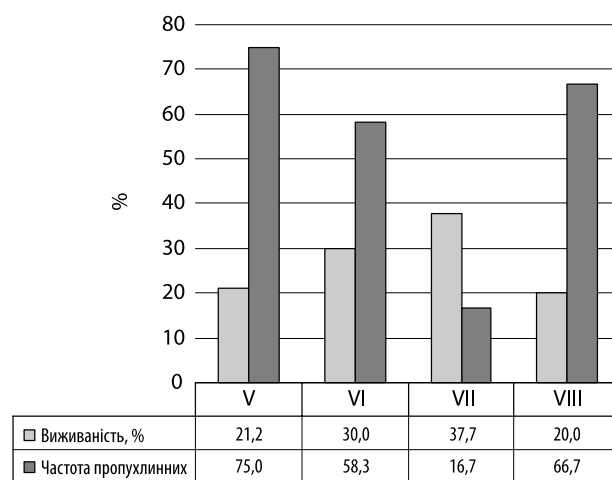
Відомо, що жирова тканина при ожирінні характеризується дисфункцією мітохондрій, що спричиняє посилення генерування супероксидних радикалів, призводить до дисбалансу у метаболізмі ліпідів та хронічного запалення. Така жирова тканина впливає на формування агресивного пухлинного мікрооточення, що врешті знаходить

відображення на перебігу онкологічного захворювання. При цьому, як випливає з дослідження, рівень регіонарного/віддаленого метастазування не пов'язані з виживаністю у групах за ІМТ, віком та статтю пацієнтів, тоді як ключову роль в перебігу РШ у хворих з надмірною вагою відіграє характер пухлинного мікрооточення, сформований під впливом дисфункціональної жирової тканини.

Окрім того, звертає на себе увагу той факт, що найнижчі показники виживаності характерні для V та VIII груп, тобто для чоловіків середнього віку з передожирінням/ожирінням та жінок похилого віку з передожирінням/ожирінням. Відомо, що жирова тканина відіграє вирішальну роль у виробництві та метаболізмі статевих гормонів [22]. Естроген індукуює виробництво СР під час конвертації семіхінонів у хінони. Хінони та убісеміхінони є метаболітами естрогенів, які утворюються при



А



Б

Рис. Частота пропуклиних факторів мікрооточення РШ та виживаність пацієнтів у групах, сформованих за ІМТ, віком і статтю: А — групи з нормальною вагою; Б — групи з передожирінням/ожирінням

гідроксильованні, тобто окисненні гідроксильної групи цих гормонів. Крім того, естрогени можуть метаболізувати до катехолів, які окиснюються до хінонів та убісеміхінонів. У результаті рівень метаболітів, які є джерелом генерування СР, зростає, що сприяє порушенню редокс-стану як у жировій тканині, так і у пухлині, яка розташована поруч з нею [23]. Ожиріння є одним з ключових регуляторів системного рівня статевих стероїдів. При цьому периферичне перетворення тестостерону в естрогени відбувається за участі ароматази у тканині адипоцитів, що призводить до зниження рівня тестостерону, підвищення рівня естрогену, в процесі метаболізму якого збільшуються рівні продукції СР та посилюється окисний стрес [24]. Вірогідно, жирова тканина при ожирінні, як джерело окисного стресу внаслідок локального перетворення тестостерону та естрогену, асоційована з більш агресивним раком.

У підсумку, подальші дослідження факторів пухлинного мікрооточення, асоційованих з ожирінням, з урахуванням віку та статі пацієнтів, у перспективі можуть дозволити формувати групи хворих на РШ за ризиком несприятливого перебігу захворювання, що відкриє нові можливості щодо покращення персоналізованого прогнозування та ефективності протипухлинної терапії.

Робота виконана в рамках НДР “Дослідити особливості дисфункціонального стану жирової тканини, які формують метастатичний потенціал та визначають перебіг пухлинного процесу” (№ держреєстрації 0120U105603).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Mastrocola MR, Roque SS, Benning LV, Stanford FC. Obesity education in medical schools, residencies, and fellowships throughout the world: a systematic review. *Int J Obes* 2020; **44**: 269–79. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0453-6>.
- WHO newsletter 2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Obesity and liver cancer. *Ann Hepatol* 2019; **18** (6): 810–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.07.004>.
- Goossens GH, Blaak EE. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; **6**: 55. doi: [10.3389/fendo.2015.00055](https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00055).
- Colditz G, Peterson L. Obesity and cancer: evidence, impact, and future directions. *Clinical Chemistry* 2018; **64** (1): 154–62. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.277376>.
- Elliott JA, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, and esophageal adenocarcinoma. *Front Oncol* 2021; **11**: 627270. doi: [10.3389/fonc.2021.627270](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.627270).
- Belladelli F, Montorsi F, Martini A. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk. *Curr Opin Urol* 2022; **32** (6): 594–7. doi: [10.1097/MOU.0000000000001041](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001041).
- Li Y, Wang WB, Yang L, et al. The combination of body composition conditions and systemic inflammatory markers has prognostic value for patients with gastric cancer treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Nutrition* 2022; **93**: 111464. doi: [10.1016/j.nut.2021.111464](https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111464).
- Fan X, Wang D, Zhang W, et al. Inflammatory markers predict survival in patients with advanced gastric and colorectal cancers receiving anti-PD-1 therapy. *Front Cell Dev Biol* 2021; **9**: 638312. doi: [10.3389/fcell.2021.638312](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.638312).
- Bubnovskaya L, Osinsky D. Tumor microenvironment and metabolic factors: contribution to gastric cancer. *Exp Oncol* 2020; **42** (1): 2–10. doi: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-1.14056](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-1.14056).
- Chen Y, Zhang S, Wang Q, Zhang X. Tumor-recruited M2 macrophages promote gastric and breast cancer metastasis via M2 macrophage-secreted CHI3L1 protein. *J Hematol Oncol* 2017; **10** (1): 36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0408-0>.
- Carlomagno N, Incollingo P, Tammaro V, et al. Diagnostic, predictive, prognostic, and therapeutic molecular biomarkers in third millennium: a breakthrough in gastric cancer. *BioMed Res Int* 2017; **2017** (3): ID7869802. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/7869802>.
- Chang WJ, Du Y, Zhao X. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; **20** (16): 4586–96. doi: [10.3748/wjg.v20.i16.4586](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4586).
- Bibak F, Ahmadi S, Khateri Z, Ahmadi A, et al. The role of matrix metalloproteinase-2 expression in gastric cancer susceptibility: a systematic review. *Int J Cancer Manag* 2019; **12** (9): e94185. doi: <https://doi.org/10.5812/ijcm.94185>.
- WHO mean body mass index (BMI). World Health Organization 2019, retrieved 5. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.
- Blackburn H, Jacobs D. Commentary: origins and evolution of body mass index (BMI): continuing saga. *Int J Epidemiol* 2014; **43** (3): 665–9. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyu061>.
- Nuttall FQ. Body mass index obesity, BMI, and health. *Nutrition Research* 2015; **50** (3): 117–28. doi: <https://doi.org/10.1097/nt.0000000000000092>.
- Ganusevich I.I., Bubnovska L.M., Goncharenko A.I., Burlaka A.P. Tumor microenvironment and body mass index in gastric cancer patients: formation of groups at risk of adverse course. *Oncology* 2022; **24** (2): 102–8. doi: [10.32471/oncology.2663-7928.t-24-2-2022-g.10456](https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-24-2-2022-g.10456).
- De Clerk YA, Perez N, Shimada H, et al. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research* 1992; **52** (3): 701–8. PMID: 1732058. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1732058/>.
- Vaupel P, Okunieff P, Kallinowski F, et al. Correlation between 31P-NMR spectroscopy and tissue O2 tension measurements in a murine fibrocarcoma. *Radiation Res* 1989; **120** (3): 477–93. PMID: 2594969. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2594969/>.
- Burlaka AP, Sidorik EP, Ganusevich II, et al. High formation of superoxide anion and nitric oxide, and matrix metalloproteinases activity in vascular wall of rectal carcinoma vessels. *Exp Oncol* 2006; **28** (4): 323–5. PMID: 17285119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17285119/>.
- Kaikaew K, Grefhorst A, Visser JA. Sex differences in brown adipose tissue function: sex hormones, glucocorticoids, and their crosstalk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; **12**: 652444. doi: [10.3389/fendo.2021.652444](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.652444).
- Eaton SA, Sethi JK. Immunometabolic links between estrogen, adipose tissue and female reproductive metabolism. *Biology (Basel)* 2019; **8** (1): 8. doi: [10.3390/biology8010008](https://doi.org/10.3390/biology8010008).
- Sebo ZL, Rodeheffer MS. Testosterone metabolites differentially regulate obesogenesis and fat distribution. *Mol Metab* 2021; **44**: 101141. doi: [10.1016/j.molmet.2020.101141](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101141).

TUMOR MICROENVIRONMENT AND BODY MASS INDEX: CORRELATION WITH THE PROGRESSION OF GASTRIC CANCER

I.I. Ganusevich, A.M. Haleeva

*RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, National Academy
of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Summary. Obesity increases the risk of developing malignant tumors contributes to the worsening of the progression of the disease. Today, the relationship between the course of gastric cancer (GC) and obesity is considered to have been proven, however the epidemiological data pertaining to this relationship is marked by contradictions and uncertainties. The identification of tumor microenvironment factors that are associated with obesity (taking into account the age and gender of patients) will allow to group patients in accordance to the risk of adverse progression of the disease. **Aim:** to determine the levels of the metastasis of regional and distant cancer as well as the survival of patients with GC depending on their body mass index (BMI), taking into account their age and gender; to analyze the correlation of these indicators to the aggressiveness of the tumor microenvironment, which was determined by us previously by grouping patients with GC by BMI, age and sex. **Object and methods:** the clinico-pathological indicators and the overall 3-year survival of 246 patients (171 men, 75 women) with primary esophageal cancer were studied using clinical, oncological and statistical methods. **Results:** it was found that there was no significant statistical difference ($p > 0.05$) between the frequency of the metastasis of distant cancer in the groups of patients, regardless of weight, sex and age. Patients with normal weight had a 1.4 times significantly higher ($p = 0.012$) frequency of regional cancer metastasis than patients with excess weight. Significantly highest survival rates were observed in middle-aged men

of normal weight, elderly women of normal weight, and middle-aged women who were overweight/obese, there was no significant statistical difference ($p > 0.05$) between the frequency of distant cancer metastasis in the groups of patients regardless of weight, sex and age. Patients with normal weight had a 1.4 times significantly higher ($p = 0.012$) frequency of regional cancer metastasis than patients with excess weight. The highest survival rates were observed in middle-aged men of normal weight, elderly women of normal weight, and middle-aged women who were overweight/obese and the lowest in overweight/obese middle-aged men and overweight/obese elderly women. It was determined that in cases of patients who were overweight, survival is correlated with the nature of aggressiveness of the tumor as it relates to the age and gender of the patients with GC (a high frequency of pro-tumor factors of the GC microenvironment is associated with low survival (direct negative correlation; $k = -0.93$)), as it relates to patients with normal weight — no correlation (direct positive correlation; correlation coefficient = 0.98). **Conclusions:** the study of tumor microenvironment factors that are associated with obesity, taking into account patients' age and gender, will allow to group patients with GC according to the risk of adverse progression of the disease at the stage of initial tumor detection, and in a technically accessible and economical way, to improve the determination of a prognosis and the efficiency of anticancer therapy.

Keywords: gastric cancer, tumor microenvironment, obesity, metastasis, survival

Адреса для листування:

Ганусевич І.І.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: iganus2013@gmail.com

Одержано: 26.09.2023