

УДК 616-006.6:577.171.6

Є.С.Готько

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ РЕЦЕПТОРІВ ГОРМОНІВ У ПУХЛИНІ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В ЧОЛОВІКІВ

Курс онкології кафедри хірургічних дисциплін факультету післядипломної освіти Ужгородського Національного університету

Резюме. Рівень рецепторів естрогенів у пухлині визначено у 61 хворого на рак грудної залози чоловіків, рівень рецепторів прогестерону - у 56 пацієнтів.

Клінічно значимі рівні рецепторів естрогенів у пухлинах присутні у 75% хворих на рак грудної залози чоловіків, рецепторів прогестерону - у 43% пацієнтів, причому наявність рецептор-позитивних пухлин у чоловіків не збільшується з віком, як це спостерігається в жінок. Рівень рецепторів естрогенів та прогестерону в пухлині не є фактором прогнозу у хворих на рак грудної залози чоловіків. Прийом хворими з позитивними

рівнями рецепторів антиестрогенів не покращує виживаність, тривалість безрецидивного та безметастатичного періодів у хворих на рак грудної залози чоловіків. Прийом антиестрогенів відіграє статистично значиму роль у хворих з наявністю сукупності прогностично несприятливих ознак: третя стадія захворювання, N2-3, II або III ступеня злоякісності пухлини, наявність середнього, важкого і патологічного ожиріння.

Ключові слова: рак грудної залози в чоловіків, рецептори естрогенів, рецептори прогестерону.

Вступ. Рецептори гормонів у пухлинах грудних залоз у чоловіків виявлені практично одночасно з виявленням їх у жінок. Після того, як доведено факт безпосереднього впливу рівня вмісту рецепторів естрогенів і прогестерону в пухлині на виживання хворих на рак грудної залози в жінок почалося активне вивчення цього взаємозв'язку в чоловіків. Майже у всіх дослідженнях звертається увага, що в злоякісних пухлинах чоловічої грудної залози рівень рецепторів естрогенів, у середньому, вищий, ніж у жінок [1, 8]. Клінічно значимі рівні рецепторів естрогенів містяться більш, ніж у 85% пухлин грудних залоз чоловіків. Частота виявлення рецепторів естрогенів у злоякісних пухлинах грудних залоз у чоловіків коливається від 65 до 100%, залежно від критеріїв визначення позитивності їх рівня [8].

Частота рецептор-позитивності пухлин чоловічих грудних залоз не збільшується з віком пацієнтів, як це простежується в жінок, хворих на рак молочної залози. Частота виявлення рецептор-позитивних пухлин у чоловіків будь-якої вікової групи приблизно така ж, як у жінок у постменопаузальному періоді [1]. Однак клінічне значення рівня рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах чоловічої грудної залози до цього часу остаточно не встановлено. У більшості робіт, присвячених цьому питанню, підкреслюється, що існує кореляційна залежність між наявністю клінічно значимих рівнів рецепторів естрогенів і відповіддю на гормональну терапію [1, 8], однак остаточних висновків поки що не зроблено.

З початком застосування тамоксифену в лікуванні раку молочної залози в жінок цей препарат апробований у терапії злоякісних новоутворів чоловічих грудних залоз. Як показали дослідження, прийом чоловіками, які страждали на рак грудної залози, антиестрогенів повністю себе виправдав [3,4]. Ribeiro G. і Swindell R. [9] провели вивчення впливу тамоксифену на виживаність хворих на рак грудної залози в чоловіків у групі з 39 чоловік. Всі пацієнти мали II або операбельну III стадію захворювання і в плані ад'ювантного

лікування після радикального хірургічного їм призначався тільки тамоксифен (по 20 мг щоденно протягом 1-2 років). П'ятирічний період пережили 61% пацієнтів у порівнянні з 44% у контрольній групі. Jaiyesimi I. et al. [6], звертаючи увагу на той факт, що більшість пухлин грудних залоз у чоловіків мають позитивні рецептори естрогенів і прогестерону, також пропонують включати тамоксифен до схеми лікування раку грудної залози.

Однак потрібно відмітити, що прийом тамоксифену чоловіками поєднаний з набагато вищим ризиком розвитку побічних ефектів, ніж у жінок [7]. Це: зниження лібідо, збільшення зайвої маси тіла, шкірні висипання, відчуття гарячих «приливів», депресія, безсоння, алопеція, флебіти, тромбоз глибоких вен [5]. У деяких роботах повідомляється про смертельні наслідки прийому чоловіками тамоксифену. В основному, причинами їх були гострі тромбоемболії вен.

Незважаючи на ускладнення, до яких може призвести лікування антиестрогенами раку грудної залози в чоловіків, жоден із дослідників не відкидає саму ідею їх застосування. Тому в пацієнтів із рецептор-позитивними пухлинами антиестрогени повинні бути в обов'язковому порядку включені до схеми ад'ювантного лікування раку грудної залози [1,2,3,5].

Як гормонотерапію першої лінії при паліативному лікуванні раку грудної залози в чоловіків більшість авторів також застосовує тамоксифен [2,3,4,9]. Ефективність його становить від 25 до 58% при середній тривалості прийому препарату від 7 до 21 місяця, при цьому перенесення цього антиестрогену відносно задовільне [9]. Чутливість до тамоксифену зокрема, і до гормональної терапії загалом, у хворих на рак грудної залози з пізніми стадіями у чоловіків напряму залежить від статусу рецепторів гормонів пухлини. У цілому, відповідь на гормонотерапію корелює з рівнем рецепторів гормонів у пухлині. У пацієнтів з від'ємними рецепторами гормонів, як правило, відповідь на гормонотерапію значно гірша [9]. Однак ці дані потребують проведення додатко-

вих досліджень, оскільки невелика кількість аналізованих випадків практично у всіх авторів не дозволяє дійти однозначних висновків. Необхідно відмітити, що деякими дослідниками відмічено ефективність застосування тамоксифену у хворих, які мали віддалені метастази у внутрішніх органах, м'яких тканинах і кістках [9].

Мета дослідження. Визначити вплив рівнів рецепторів гормонів у пухлині при раку грудної залози в чоловіків на перебіг хвороби та ефективність лікування.

Матеріал і методи. У дослідження включено 168 хворих на рак грудної залози в чоловіків, що знаходилися під спостереженням і отримували лікування за період з 1946 по 2000 рік. У всіх хворих діагноз підтверджений гістологічно. Середній вік пацієнтів склав $56,1 \pm 11,2$ року. Наймолодшому хворому було 19 років, найстаршому - 82 роки.

Розподіл хворих залежно від стадії процесу представлено в таблиці 1. Рак «in situ» виявлено у двох пацієнтів. В обох випадках це була інтраопераційна «знахідка». Перша стадія була у 22 чоловік (13,1%), друга - у 52 (30,9%), третя - у 53 (31,5%) і четверта - у 27 (16,0%).

Рівень рецепторів естрогенів у пухлині визначено в 61 хворого, рівень рецепторів прогестерону - у 56 пацієнтів (таблиця 2 і 3). Визначення рецепторів стероїдних гормонів здійснювалося загаль-

ноприйнятим методом конкурентного зв'язування і використання вугілля, вкритого декстраном. Межею рецепторпозитивності вважався рівень рецепторів, який складав 10 фмоль/мг білка цитозоллю.

Середнє значення рівня рецепторів естрогенів у пухлинах склало $35,72 \pm 40,62$ фмоль/мг цитозоллю, рецепторів прогестерону - $37,16 \pm 66,79$ фмоль/мг. Значення стандартного відхилення, яке в обох випадках перевищує середнє значення, вказує на значний кількісний розмах даних. Мінімальний рівень рецепторів естрогенів був 0, максимальний - 164,7 фмоль/мг білка; рецепторів прогестерону відповідно 0 і 293,3 фмоль/мг білка.

Середній вік пацієнтів із різним рецепторним статусом пухлин грудної залози наведено в таблиці 4.

Хворі з відомим рецепторним статусом пухлин були розподілені на групи відповідно наявності або відсутності в програмі лікування антиестрогенів (таблиця 5).

Значимість рівня рецепторів гормонів пухлини як прогностичного фактора оцінювалася за тривалістю життя хворих, безрецидивного і безметастатичного періодів.

Під тривалістю життя брали до уваги інтервал у місяцях між початком спеціального лікування і смертю хворого (нецензуровані дані) або датою останньої інформації про те, що хворий

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від стадії захворювання

Стадія	Кількість хворих	%
0	2	1,19
1	22	13,10
2a	26	15,48
2b	26	15,48
3a	10	5,95
3b	43	25,60
4	27	16,07
Невідомо	12	7,14
Всього	168	100%

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від наявності рецепторів естрогенів у пухлині

Рецепторний статус пухлини	Кількість хворих	%
Рецептор-негативні	15	24,59
Рецептор-позитивні	46	75,41
Всього	61	100

Таблиця 3

Розподіл хворих залежно від наявності рецепторів прогестерону в пухлині

Рецепторний статус пухлини	Кількість хворих	%
Рецептор-негативні	31	56,36
Рецептор-позитивні	24	43,64
Всього	56	100,00

Таблиця 4

Середні значення віку хворих залежно від рецепторного статусу пухлини

Рецепторний статус пухлини	Середній вік хворих (років)
Рецептори естрогенів +	$56,37 \pm 11,05$
Рецептори естрогенів -	$52,53 \pm 10,36$
Рецептори прогестерону +	$58,63 \pm 8,49$
Рецептори прогестерону -	$53,32 \pm 10,48$

Таблиця 5

Розподіл хворих 1 - 3 стадій раку грудної залози чоловіків залежно від рецепторного статусу пухлини і наявності в програмі лікування антиестрогенів (АЕ)

	АЕ +		АЕ –	
	N	%	N	%
Рецептори естрогенів +	23	58,97	16	41,03
Рецептори естрогенів –	4	28,57	10	71,43

живий (цензуrowані дані). Якщо смерть хворого наставала від інших причин (не від раку молочної залози), такі дані також вважалися цензуrowаними.

Тривалість безрецидивного періоду - інтервал у місяцях між початком радикального оперативного лікування і часом настання рецидиву пухлини (нецензуrowані дані) або датою останньої інформації про відсутність у пацієнта рецидиву (цензуrowані дані).

Тривалість безметастатичного періоду - інтервал у місяцях між датою початку спеціального лікування хворого і датою першого виявлення віддалених метастазів (нецензуrowані дані) або останньої інформації про відсутність генералізації процесу (цензуrowані дані).

Статистична обробка матеріалу виконувалася за допомогою програми Statistica '99 Edition компанії StatSoft, Inc. Для дослідження кумулятивної тривалості життя використовувалися методи survival analysis (аналіз виживаності). Для двофакторного аналізу використовувався LogRank (Mantel-Haenszel) тест, для багатофакторного аналізу - Gehan's Wilcoxon тест, з побудовою графіків за методом Kaplan-Meier. Крім того, багатофакторний аналіз проводився методом Cox regression, який комбінує методи непараметричного аналізу (таблиці дожиття) та параметричного (регресійний аналіз). В інших випадках використовувався дисперсійний, регресійний та кореляційний аналіз. Зокрема, методи χ^2 , метод Стюдента і побудова графіків лінійної регресії з перевіркою вірогідності відмінностей кореляцій факторів.

При проведенні багатофакторного аналізу ступеня впливу на кумулятивну виживаність хворих на рак грудної залози порівнювалися наступні прогностичні фактори: вік, індекс маси тіла (ІМТ), наявність гінекомастії, гістологічний варіант пухлини, категорії T і N, а також рівень рецепторів естрогенів у пухлинах.

При проведенні багатофакторного аналізу ступеня впливу на кумулятивну виживаність хворих на рак грудної залози порівнювалися наступні види лікування: хірургічне лікування, хіміотерапія, променева терапія, орхіектомія та гормональна терапія антиестрогенами.

Результати дослідження та їх обговорення. При вивченні залежності рецепторного статусу раку грудної залози в чоловіків від віку пацієнтів виявилось, що рівні рецепторів естрогенів і прогестерону приблизно однакові у всіх вікових групах хворих. Іншими словами, нами не виявлено залежності рівня рецепторів стероїдних гормонів від віку у хворих на рак грудної залози в чоловіків ($p=0,95$).

При аналізі виживаності пацієнтів із різним рецепторним статусом пухлини вияснилось, що не існує ніякої залежності між рівнями рецепторів естрогенів і прогестерону й тривалістю життя хворих на рак грудної залози в чоловіків. Те ж стосується і тривалості безметастатичного періоду. Таким чином, рівень рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах грудних залоз в чоловіків не є значимою прогностичною ознакою щодо виживаності й тривалості безметастатичного періоду в цих хворих.

При проведенні багатофакторного аналізу методом Cox regression також виявлено, що наявність у пухлині рецепторів естрогенів не впливає на тривалість життя хворих на рак грудної залози в чоловіків. Ступінь впливу був далеким від вірогідного ($p=0,64$) (таблиця 6).

У групі хворих із позитивними рівнями рецепторів естрогенів прийом антиестрогенів не справив статистично значимого впливу на виживаність, тривалість безрецидивного та безметастатичного періодів у порівнянні з пацієнтами, яким не призначено цього різновиду гормонотерапії.

Так само, як і в попередньому випадку, статистично вірогідної відмінності у виживаності, частоті рецидивування і віддаленого метастазування в групі хворих з від'ємними рівнями рецепторів естрогенів між пацієнтами, які приймали і не приймали антиестрогени, не спостерігалось.

Таким чином, прийом антиестрогенів не впливав на показники тривалості життя, безрецидивного і безметастатичного періодів ні у хворих із позитивними, ні у хворих із негативними рівнями рецепторів естрогенів у пухлині при 1-3 стадіях раку грудної залози в чоловіків.

При проведенні багатофакторного аналізу впливу методів лікування на виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків методом Cox regression ми прийшли до аналогічного висновку про відсутність впливу прийому антиестрогенів на збільшення тривалості життя в даній категорії пацієнтів (таблиця 7).

Наведені дані стосуються всієї сукупності хворих. Для виявлення ступеня впливу різних методів лікування на виживаність хворих із несприятливими прогностичними ознаками, базуючись на даних таблиці 7, сформовано групу пацієнтів із наступними характеристиками: III стадія захворювання; N2-3; другий або третій ступінь злоякісності пухлини; середнє, тяжке й патологічне ожиріння. Кількість хворих, які одночасно відповідали всім перерахованим ознакам, склало 11 чоловік. Результати багатофакторного аналізу методом Cox regression представлені в таблиці 8.

Таблиця 6

**Ступінь впливу різних факторів на кумулятивну виживаність хворих
на рак грудної залози чоловіків**

Фактор	p	Рейтингове місце
Вік	0.132629	4
ІМТ	0.049361	2
Гінекомастія	0.987885	7
Гістологічний варіант	0.077028	3
Рівень рецепторів естрогенів	0.644916	6
Категорія T	0.506261	5
Категорія N	0.000050	1

Таблиця 7

**Ступінь впливу методів лікування на кумулятивну виживаність хворих
на рак грудної залози в чоловіків**

Вид лікування	p	Рейтингове місце
Радикальне оперативне лікування	0,050727	2
Гормонотерапія (антиестрогенами)	0,871370	5
Орхіектомія	0,183032	3
Променева терапія	0,000023	1
Хіміотерапія	0,254391	4

Таблиця 8

**Ступінь впливу методів лікування на кумулятивну виживаність хворих
на рак грудної залози в чоловіків із несприятливими прогностичними ознаками**

Вид лікування	p	Рейтингове місце
Радикальне оперативне лікування	0.536076	5
Гормонотерапія (антиестрогенами)	0.038337	2
Орхіектомія	0.186020	3
Променева терапія	0.035980	1
Хіміотерапія	0.280162	4

Як бачимо, у даної групи пацієнтів гормонотерапія антиестрогенами справляє статистично вірогідний вплив на виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків ($p=0,038$). Таким чином, антиестрогени статистично значимо впливають на збільшення тривалості життя у групі хворих із несприятливими прогностичними ознаками.

Наступним кроком статистичного аналізу була спроба визначити ступінь впливу прийому антиестрогенів на тривалість життя хворих із пізніми стадіями раку грудної залози в чоловіків (3-ю та 4-ю). Це вдалося лише в групі пацієнтів із місцеворозповсюдженим раком грудної залози (неоперабельною 3-ю стадією процесу), оскільки розподіл їх рівномірний – тільки половина хворих приймала антиестрогени. У групі ж хворих з 4-ю стадією захворювання аналіз провести не вдалося через недостатню кількість пацієнтів, які приймали антиестрогени (всього 2 проти 22).

У результаті проведеного аналізу вияснено, що вплив антиестрогенів на виживаність хворих на місцеворозповсюджений рак грудної залози в чоловіків статистично не значимий. У групі хворих із рецептор-позитивними пухлинами прийом антиестрогенів не впливав на тривалість життя пацієнтів, рівно як і в групі з рецептор-негативними пухлинами.

Висновки

1. Клінічно значимі рівні рецепторів естрогенів у пухлинах присутні в 75% хворих на рак грудної залози в чоловіків, рецепторів прогестерону

- у 43% пацієнтів, причому наявність рецептор-позитивних пухлин у чоловіків не збільшується з віком, як це спостерігається в жінок.

2. Рівень рецепторів естрогенів та прогестерону в пухлині не є фактором прогнозу у хворих на рак грудної залози в чоловіків. При аналізі виживаності пацієнтів з різним рецепторним статусом пухлини виявилось, що не існує залежності між рівнями рецепторів естрогенів і прогестерону та тривалістю життя хворих на рак грудної залози в чоловіків. Крім того, рівень рецепторів естрогенів і прогестерону в пухлині не впливає на безметастатичну виживаність хворих на рак грудної залози в чоловіків.

3. Прийом хворими з позитивними рівнями рецепторів естрогенів у пухлині антиестрогенів не покращує виживаність, тривалість безрецидивного та безметастатичного періодів у хворих на рак грудної залози в чоловіків.

4. Прийом антиестрогенів відіграє статистично значиму роль у хворих з наявністю сукупності прогностично несприятливих ознак: третя стадія захворювання, N2-3, II або III ступені злоякісності пухлини, наявність середнього, тяжкого й патологічного ожиріння.

Перспективи подальших досліджень. У майбутньому необхідні подальші проспективні дослідження з більшою кількістю чоловіків, хворих на рак грудної залози, в яких потрібно дослідити вплив антиестрогенів на перебіг захворювання. Крім того, є перспективним дослідження

полі гормонотерапії в цілому (застосування анти-естрогенів, інгібіторів ароматази та ін.) у пацієнтів з різними показниками рецепторного статусу пухлини.

Література

1. Летагин В.П. Рак молочной железы у мужчин // Вестник РОНЦ имени Н.Н.Блохина РАМН. – 2000. – №4. – С.58-62.
2. Летагин В.П., Лактионов К.П., Высоцкая И.В., Котов В.А. Рак молочной железы. – Москва: БПВ, 1996. – 196 с.
3. Borgen P.I., Wong G.Y., Vlamis V. et al, Current management of male breast cancer: A review of 104 cases // Ann. Surg. – 1992. – Vol.215. – P.451-459.
4. Digenis A.G., Ross C.B., Morrison J.G. et al, Carcinoma of the male breast: A review of 41 cases // South Med. J. – 1990. – Vol.83. – P.1162-1167.
5. Donegan W.L., Redlich P.N. Breast cancer in men // Surg. Clin. of North America. – 1996. – Vol.76, №2. – P.3-19.
6. Jaibesimi I.A., Buzdar A.U., Sahin A.A., Ross M.A. Carcinoma of the male breast // Ann. Intern. Med. – 1992. – Vol.117. – P.771-777.
7. Margaria E., Chiusa L., Ferrari L., Dal Canton O., Pich A. Therapy and survival in male breast carcinoma: A retrospective analysis of 50 cases // Oncol. Rep. – 2000. – Vol.7, №5. – P.1035-1039.
8. Prechtel K., Prechtel V. Breast carcinoma in the man. Current results from the viewpoint of clinic and pathology // Pathologie. – 1997. – Vol.8. – P.45-52.
9. Ribeiro G.G. Tamoxifen in the treatment of male breast carcinoma // Clin. Radiol. – 1983. – Vol.34. – P.625-628.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF DEFINING HORMONE RECEPTORS IN THE TUMOR OF PATIENTS WITH MALE BREAST CARCINOMA

Ye.S.Hot'ko

Abstract. The level of estrogen receptors in a tumor has been determined in 61 patients with breast cancer in men, the level of progesterone receptors – in 56 patients. Clinically significant levels of estrogen receptors in tumors are present in 75% of patients with male breast cancer, progesterone receptors – in 43% of patients, the presence of receptor-positive tumors in men not being on the rise with age, as is the case with women. The level of estrogen and progesterone receptors in the tumor is not a prognostic factor in patients with men's breast carcinoma. The intake of antiestrogens by patients with positive levels of receptors does not improve survivability, the duration of recurrence-free and metastasis-free periods in patients with breast cancer in men. The intake of antiestrogens plays a statistically significant role in patients with the presence of a constellation of prognostically unfavorable signs: stage 3 of the disease, N2-3, degrees 2 or 3 of tumoral malignancy, the presence of median, severe and morbid obesity.

Key words: breast cancer in men, receptors of estrogens, progesterone.

National University (Uzhgorod)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3. – P.24-28

Надійшла до редакції 14.02.2006 року

УДК 616.5-056.3(477.85)

О.І.Денисенко

АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ СЕРЕД ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Кафедра шкірно-венеричних хвороб і туберкульозу (зав. кафедри – доц. О.І.Денисенко)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Проведено аналіз захворюваності на алергодерматози серед дорослого населення Чернівецької області за 2001-2005 роки. Встановлено клініко-епідеміологічні особливості сучасного перебігу алергодерматозів у регіоні, що необхідно враховувати при

плануванні лікувально-профілактичних заходів щодо хворих на алергічні захворювання шкіри.

Ключові слова: захворюваність, доросле населення, алергодерматози.

Вступ. Алергодерматози (АД) на сучасному етапі представляють одну з найбільш важливих проблем світової та вітчизняної дерматології [2,3,8,10]. Актуальність алергічних захворювань шкіри в першу чергу зумовлена їх поширеністю – за даними різних авторів, АД у структурі патології шкіри становлять від 20 до 40%, причому кількість їх продовжує зростати внаслідок сенсibili-

зації населення до хімічних чинників довкілля [4,5,6].

Водночас в останні роки відзначається патоморфоз епідеміології та клінічного перебігу алергодерматозів – зростає частка хворих на поширені та ускладнені форми АД, спостерігається зміна вікового складу пацієнтів, збільшується кількість хворих з торпідністю до традиційних методів