



Ю. В. Думанський¹, В. А. Степко¹,
О. В. Синяченко¹, О. Ю. Столярова²

¹ Донецький національний медичний університет
імені Максима Горького, Лиман

² Національний інститут рака, Київ

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Цель работы — оценить течение рака желудочно-пищеводной локализации у мужчин и женщин, установить гендерные отличия морфологических форм болезни, степени дифференцировки и стадийности опухолевого процесса, характера метастазирования и выживаемости больных.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 455 больных раком желудочно-пищеводной зоны (77 % мужчин и 23 % женщин). В 63 % случаев диагностирован гастральный рак (ГР), в 27 % — гастроэзофагеальный (ГЭР), в 10 % — эзофагеальный (ЭР). Аденокарцинома выявлена в 76 % наблюдений, плоскоклеточный рак — в 13 %, перстневидноклеточный — в 7 %, недифференцированный — в 4 %. Соотношение частоты IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB и IV стадии опухолевого процесса составило 1 : 1 : 8 : 22 : 33 : 37 : 48. Высокая степень дифференциации рака обнаружена у 21 % больных, умеренная — у 35 %, низкая — у 18 %, недифференцированная — у 9 %, невыясненная — у 17 %. Метастазы выявлены при ГР в 22 % случаев, при ГЭР — в 18 % и при ЭР — в 48 %.

Результаты и обсуждение. Установлены половые отличия в течении рака желудочно-пищеводной зоны. У мужчин — более частое развитие ГЭР, аденокарциномы и субтотального поражения желудка при ГР, метастазирование в печень и головной мозг. Рак гастроэзофагеальной зоны у женщин характеризуется более частым возникновением рака гастрального отдела с тотальным его поражением, формированием перстневидноклеточной и недифференцированной формы рака, канцероматозом брыжейки. Выявлено гендерное влияние на интегральные параметры тяжести опухолевого процесса. Выживаемость женщин хуже в течение первого года от начала лечебных мероприятий, в последующем этот показатель практически не отличается от такового у мужчин.

Выводы. Установленные гендерные особенности позволят повысить качество диагностики, прогнозирования течения и эффективности лечения больных раком желудочно-пищеводной локализации разного пола, разработать медицинскую технологию наблюдения за пациентами с разными вариантами ГР, ГЭР и ЭР.

■

Ключевые слова: рак, желудок, пищевод, течение, мужчины, женщины.

Рак желудочно-пищеводной локализации — одна из актуальных проблем современной онкологии, что объясняется запоздалой диагностикой заболеваний, анатомо-топографическими особенностями поражаемых опухолью органов и низкой результативностью существующих методов лечения [9, 11]. Гастральный (ГР), гастроэзофагеальный (ГЭР) и эзофагеальный (ЭР) рак остаются одними из наиболее распространенных злокачественных новообразований [2]. На фоне некоторого снижения заболеваемости ГР отмечено значительное увеличение количества случаев ГЭР и ЭР [4, 8]. В настоящее время ГР занимает второе место в структуре онкологической смертности, а ГЭР и ЭР — шестое [1, 3, 10].

Установлено половое отличие в частоте развития рака пищеводно-желудочной зоны (мужчины болеют в 2—3 раза чаще) и выживаемости больных (у женщин якобы прогноз хуже) [12], в клиническом течении заболеваний [6], характере осложнений и факторах риска развития морфологических форм опухолевого процесса [5], хотя имеющиеся данные противоречивы и требуют уточнения [7].

Цель работы — оценить течение рака желудочно-пищеводной локализации у мужчин и женщин, установить гендерные отличия морфологических форм болезни, степени дифференцировки и стадийности опухолевого процесса, характера метастазирования и выживаемости больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 455 больных раком желудочно-пищеводной зоны (77 % мужчин и 23 % женщин). В 63 % случаев диагностирован ГР, в 27 % — ГЭР, в 10 % — ЭР. Средний возраст мужчин составил $(61,1 \pm 0,5)$ года, женщин — $(64,0 \pm 0,7)$ года. Аденокарцинома выявлена в 76 % наблюдений, плоскоклеточный рак — в 13 %, перстневидноклеточный — в 7 %, недифференцированный — в 4 %. Соотношение частоты IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB и IV стадии опухолевого процесса — 1:1:8:22:33:37:48. Высокая степень дифференцировки опухоли обнаружена у 21 % больных, умеренная — у 35 %, низкая — у 18 %, недифференцированная — у 9 %, невыясненная — у 17 %.

Метастазы выявлены в 24 % наблюдений: при ГР — в 22 % случаев, при ГЭР — в 18 % и при ЭР — в 48 %. Метастазы в печень установлены у 13 % больных, канцероматоз брюшины — у 5 %, метастазы в яичники — у 3 % больных, в частности у 13 % женщин, в легкое — у 3 % больных, в плевру и надключичные «вирховские» лимфатические узлы — у 2 %, в кости, головной мозг и надпочечник — соответственно у 1 %. Помимо стадии опухоли (StT) и степени дифференцировки (DDT), определяли индекс тяжести опухолевого процесса (IWT) по формуле:

$$IWT = T + N^2 + (\Sigma M^2),$$

где T — международный показатель выраженности характера опухоли; N — международный показатель лимфатических узлов; ΣM — общее количество метастазов.

Среднее значение DDT — $(1,46 \pm 0,04)$ балла, IWT — $5,91 \pm 0,26$.

Для диагностики заболевания использовали рентгенографию, компьютерную или магнитно-резонансную томографию пищевода и желудка (аппараты Multix-Compact-Siemens, Германия, Somatom-Emotion-6-Siemens, Германия, GygoScan-Intera-Philips, Нидерланды), фиброэзофагогастроскопию (Olympus-GIF-Q20, Япония) и сонографию внутренних органов (Envisor-Philips, Нидерланды).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica StatSoft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (m) и отклонения (SD), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У мужчин на 27 % реже диагностирован ГР ($p = 0,004$), но на 53 % чаще — ГЭР ($p = 0,041$). Установлен половой диморфизм в распределении боль-

ных по интегральной частоте рака желудочно-пищеводной зоны разной локализации ($p = 0,001$). Согласно результатам анализа Уилкоксона — Рао, пол пациентов достоверно ($p < 0,001$) влияет на локализацию ГР и морфологические формы опухолевого процесса, но не на интегральную частоту проявлений рака. У мужчин на 17 % чаще развивается субтотальное поражение желудка ($p = 0,008$) и в 4 раза реже — тотальное поражение ($p < 0,001$). По результатам однофакторного дисперсионного анализа, пол влияет ($p = 0,002$) на упомянутую локализацию злокачественной опухоли.

Гендерные особенности рака желудочно-пищеводной зоны заключаются в преобладании аденокарциномы у мужчин, а недифференцированного и перстневидноклеточного рака — у женщин (соответственно на 23 %, в 2,8 и 15,3 раза чаще ($p < 0,001$, $p = 0,016$ и $p < 0,001$)). Анализ непараметрической статистики Макнемара — Фишера показывает неоднозначность распределения мужчин и женщин по стадиям опухолевого процесса ($p = 0,013$), причем это касается ГР ($p = 0,040$), ГЭР ($p < 0,001$) и ЭР ($p < 0,001$).

У всех женщин имел место плоскоклеточный ЭР, тогда как соотношение такого варианта болезни с аденокарциномой, недифференцированным и перстневидноклеточным раком составило 23:15:4:1 ($p = 0,016$). Недифференцированный и перстневидноклеточный ГЭР были характерны для женщин, плоскоклеточный — исключительно для мужчин ($p = 0,036$).

Половые отличия в характере метастазирования заключались в более частом поражении у мужчин печени ($p = 0,025$) и головного мозга ($p = 0,040$), а у женщин — канцероматоза брюшины ($p = 0,038$). Пол больных влиял на StT у больных ЭР ($p = 0,028$), а на IWT — при ГЭР ($p = 0,014$) согласно результатам ANOVA. Средние значения DDT и IWT при разных локализациях рака желудочно-пищеводной зоны у мужчин и женщин мало отличались. Величина DDT у мужчин и женщин соответственно составляла $(1,51 \pm 0,07)$ и $(1,35 \pm 1,08)$ балла, а IWT — $5,77 \pm 0,35$ и $6,27 \pm 0,66$ (различия недостоверны). По результатам однофакторного дисперсионного анализа, пол больных мало влияет на эти параметры опухолевого процесса.

Выживаемость больных с ЭР и ГЭР одинакова, а пациентов с ГР — хуже (рис. 1), что может быть обусловлено, помимо прочих причин, половым диморфизмом течения патологического процесса. Продолжительность жизни умерших больных после начала лечебных мероприятий при ГР, ГЭР и ЭР практически не отличалась — соответственно $(11,70 \pm 1,49)$, $(11,30 \pm 1,35)$ и $(12,50 \pm 1,98)$ мес.

Хирургическое лечение рака (гастрэктомия, резекции желудка (проксимальная и дистальная) и пищевода в разных модификациях с доступами по Гэрлоку и Льюису) выполнено 78 % больных, из них у 92 % — на фоне химиолучевой терапии (в осталь-

ных случаях проведено изолированное медикаментозное и лучевое воздействие на опухоль). Характер оперативных мероприятий у мужчин и женщин отличался ($p=0,042$). Хирургическое вмешательство выполнено у 81 % мужчин и 70 % женщин, при этом установлены различия в интегральной частоте разных видов проведенного лечения ($p < 0,001$).

По результатам ANOVA, на выбор лечения у больных раком желудка-пищеводной зоны оказывал влияние пол ($p=0,001$), наличие плоскоклеточной формы заболевания ($p=0,038$) и тотальное поражение желудка при ГР ($p=0,007$). По результатам дисперсионного анализа, выполнение гастрэктомии было обусловлено наличием у больных мужчин аденокарциномы ($p=0,049$), а резекции желудка у женщин — наличием недифференцированной

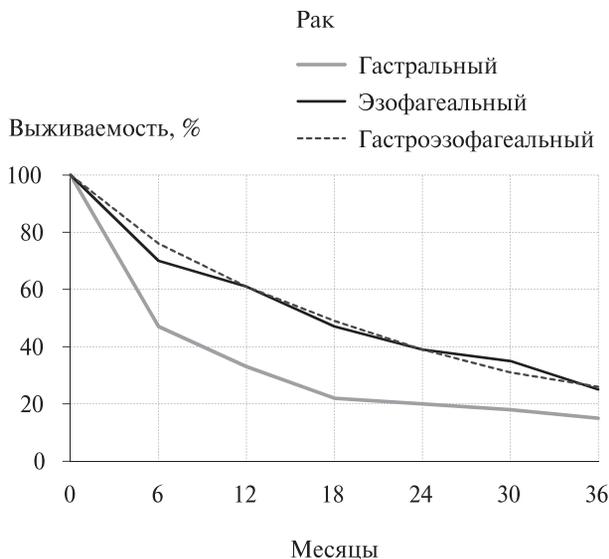


Рис. 1. Трехлетняя выживаемость больных с разными формами рака желудка-пищеводной зоны

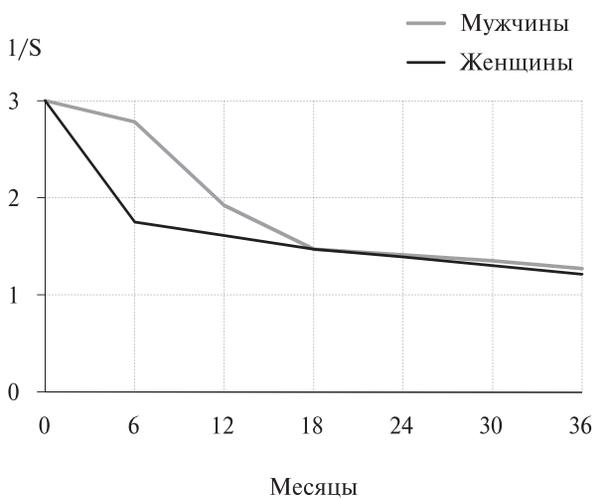


Рис. 2. Обратная кумулятивная 3-летняя выживаемость мужчин и женщин с раком желудка-пищеводной зоны

формы рака ($p=0,022$). В целом достоверные различия в зависимости от пола частоты хирургического, химиотерапевтического и лучевого лечения отсутствовали, что методологически было основанием для сопоставления выживаемости мужчин и женщин. Выживаемость женщин в течение первого года от начала лечения была хуже (рис. 2), но позднее практически не отличалась от таковой мужчин. Примечательно, что у умерших женщин продолжительность жизни после начатого лечения превыша-

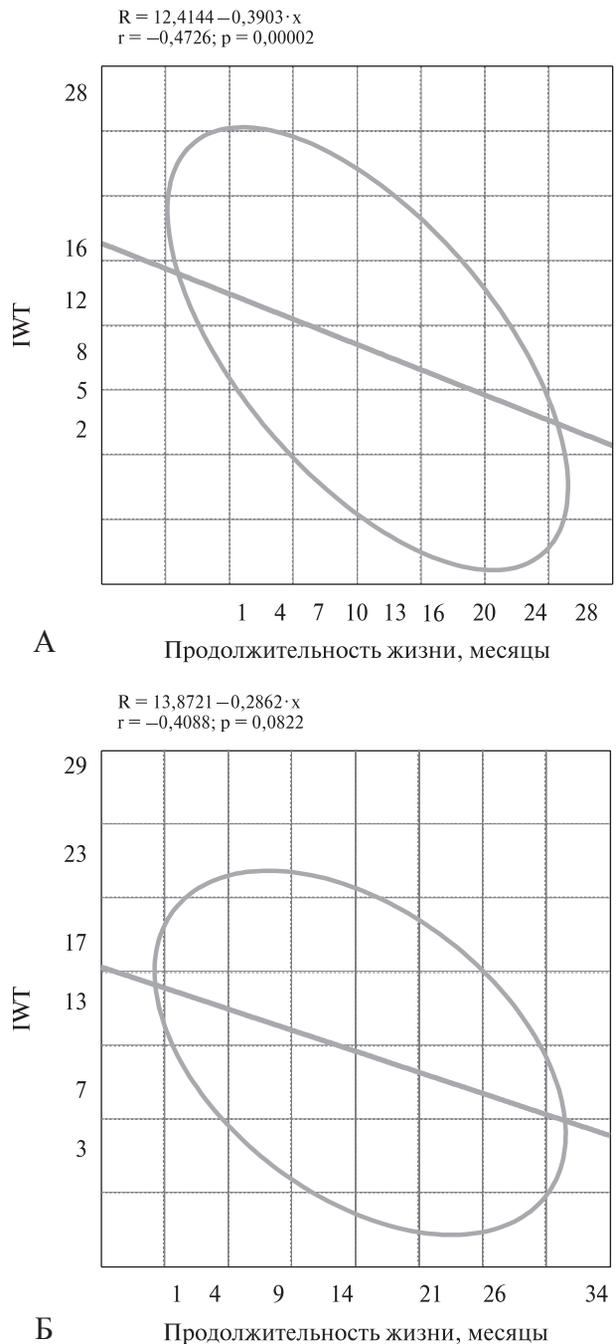


Рис. 3. Корреляционно-регрессионные связи продолжительности жизни умерших мужчин (А) и женщин (Б) с исходными параметрами IWT рака желудка-пищеводной зоны

ла показателю в групі чоловіків ($p = 0,003$) — відповідно ($16,9 \pm 2,8$) і ($10,40 \pm 0,82$) міс.

Продовжителю життя у померлих чоловіків після початку лікування раку шлунково-кишкової локалізації обернено пропорційно корелює з ІВТ ($p < 0,001$), а у жінок — з StT ($p = 0,002$) (рис. 3). Прогностично несприятливим ознакою перебігу раку гастроєзофагеальної зони у чоловіків можна вважати ІВТ > 10 а у жінок — ІВТ > 12 ($> M + SD$ у хворих відповідної статі).

ВИВОДИ

Встановлено статеві відмінності в перебігу раку шлунково-кишкової зони. У чоловіків — частіше виникає гастроєзофагеальний рак, аденокарцинома і субтотальне ураження шлунка при гастральному раку, метастазування в печінку і головний мозок.

Рак гастроєзофагеальної зони у жінок характеризується частішим виникненням раку в гастральному відділі з тотальним ураженням, формуванням перстневидноклітинної і недиференційованої форми раку, канцероматозом очеревини.

Виявлено статеве впливання на інтегральні параметри тяжкоти онкологічного процесу.

Вживаність жінок гірше в перебігу першого року від початку лікувальних заходів, в подальшому цей показник практично не відрізняється від такового у чоловіків.

В перспективі отримані дані дозволять підвищити якість діагностики, прогнозування перебігу і ефективність лікування хворих раком шлунково-кишкової локалізації різної статі, розробити медичну технологію спостереження за хворими з цією патологією.

Література

1. Aprile G., Ongaro E., Del Re M. et al. Angiogenic inhibitors in gastric cancers and gastroesophageal junction carcinomas: A critical insight // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2015. — Vol. 95, N 2. — P. 165—178.
2. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, N 14. — P. 3905—3915.
3. Domper Arnal M. J., Ferrández Arenas A., Lanás Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21, N 26. — P. 7933—7943.
4. Drahos J., Xiao Q., Risch H. A. et al. Age-specific risk factor profiles of adenocarcinomas of the esophagus: A pooled analysis from the international BEACON consortium // *Int. J. Cancer.* — 2015. — Vol. 14, N 7. — P. 163—169.
5. Fang C., Huang Q., Lu L. et al. Risk factors of early proximal gastric carcinoma in Chinese diagnosed using WHO criteria // *J. Dig. Dis.* — 2015. — Vol. 16, N 6. — P. 327—336.
6. Hazelton W. D., Curtius K., Inadomi J. M. et al. The role of gastroesophageal reflux and other factors during progression to esophageal adenocarcinoma // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2015. — Vol. 24, N 7. — P. 1012—1023.
7. Herbella F. A., Neto S. P., Santoro I. L., Figueiredo L. C. Gastroesophageal reflux disease and non-esophageal cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21, N 3. — P. 815—819.
8. Hong C. C., Chen R. S., Chiou J. et al. miR326 maturation is crucial for VEGF-C-driven coractin expression and esophageal cancer progression // *Cancer Res.* — 2014. — Vol. 74, N 21. — P. 6280—6290.
9. Jang R., Darling G., Wong R. K. Multimodality approaches for the curative treatment of esophageal cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2015. — Vol. 13, N 2. — P. 229—238.
10. Napier K. J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities // *World J. Gastrointest. Oncol.* — 2014. — Vol. 6, N 5. — P. 112—120.
11. Olefson S., Moss S. F. Obesity and related risk factors in gastric cardia adenocarcinoma // *Gastric. Cancer.* — 2015. — Vol. 18, N 1. — P. 23—32.
12. Rodríguez-Camacho E., Pita-Fernández S., Pértega-Díaz S., López-Calviño B. Clinical-pathological characteristics and prognosis of a cohort of oesophageal cancer patients: a competing risks survival analysis // *J. Epidemiol.* — 2015. — Vol. 25, N 3. — P. 231—238.

Ю. В. Думанський¹, В. А. Степко¹, О. В. Синяченко¹, О. Ю. Столярова²

¹ Донецький національний медичний університет імені Максима Горького, Лиман

² Національний інститут раку, Київ

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАКУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ

Мета роботи — оцінити перебіг раку шлунково-стравохідної локалізації у чоловіків і жінок, встановити гендерні відмінності морфологічних форм хвороби, міри диференціювання і стадійності пухлинного процесу, характеру метастазування і виживаності хворих.

Матеріали і методи. Під наглядом перебували 455 хворих на рак шлунково-стравохідної зони (77 % чоловіків та 23 % жінок). У 63 % випадків діагностовано гастральний рак (ГР), у 27 % — гастроєзофагеальний (ГЕР), у 10 % — езофагеальний (ЕР). Аденокарциному відзначено у 76 % спостережень, плоскоклітинний рак — у 13 %, перстнеподібноклітинний — у 7 %, недиференційований — у 4 %. Співвідношення частоти ІА, ІВ, ІІА, ІІВ, ІІІА, ІІІВ та ІV стадії пухлинного процесу становило

1 : 1 : 8 : 22 : 33 : 37 : 48. Високий ступінь диференціації раку виявлено у 21 % хворих, помірний — у 35 %, низький — у 18 %, недиференційований — у 9 %, нез'ясований — у 17 %. Метастази відзначено при ГР у 22 % випадків, при ГЕР — у 18 %, при ЕР — у 48 %.

Результати та обговорення. Встановлено статеві відмінності у перебігу раку шлунково-стравохідної зони. У чоловіків — частіший розвиток ГЕР, аденокарциноми і субтотального ураження шлунка при ГР, метастазування в печінку та головний мозок. Рак гастроєзофагеальної зони у жінок характеризується частішим виникненням раку в гастральному відділі з тотальним його ураженням, формуванням перстнеподібноклітинної і недиференційованої форми раку, канцероматозом брижі. Виявлено гендерний вплив на інтегральні параметри тяжкості пухлинного процесу. Вживаність жінок гірша впродовж першого року від початку лікувальних заходів, у подальшому цей показник практично не відрізняється від такого у чоловіків.

Висновки. Установлені гендерні особливості дадуть змогу підвищити якість діагностики, прогнозування перебігу та ефективності лікування хворих на рак шлунково-стравохідної локалізації різної статі, розробити медичну технологію спостереження за пацієнтами з різними варіантами ГР, ГЕР і ЕР.

Ключові слова: рак, шлунок, стравохід, перебіг, чоловіки, жінки.

Yu. V. Dumanskiy¹, V. A. Stepko¹, O. V. Syniachenko¹, O. Yu. Stolyarova²

¹Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Lyman

²National Cancer Institute, Kyiv

THE GENDER-BASED GASTROESOPHAGEAL CANCER'S CHARACTERISTICS

The aim — as to evaluate the gastro-esophageal cancer course in men and women, to determine gender-based differentials in the morphological disease types, ways of differentiation and disease staging, metastatic process characteristic and mortality rates.

Materials and methods. 455 patients with gastroesophageal cancer were under supervision (77 % are men and 23 % are women). In 63 % of cases the gastric cancer (GC), in 27 % — gastroesophageal cancer (GEC), in 10 % the esophageal cancer (EC) have been diagnosed respectively. Adenocarcinoma has been observed in 76 % of cases, squamous cell cancer — in 13 %, colloid cancer — in 7 %, undifferentiated cancer — in 4 %. Frequency ratio of tumor stage IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV was 1 : 1 : 8 : 22 : 33 : 37 : 48. High level of cancer differentiation has been detected in 21 % patients, moderate level — in 35 %, low level — in 18 %, undifferentiated cancer — in 9 %, undetermined — in 17 %. Metastases were in 22% patients with GC in 22 %, in 18% patients with GEC, and in patients 48 % with EC.

Results and discussion. The sexual dimorphism of gastroesophageal cancer course has been determined. GEC, adenocarcinoma and subtotal lesion of gaster with GC, liver and brain metastases occur more frequently in men. Cancer in gastroesophageal region in women is characterized by more frequent incidence of the GC with its total lesion, forming of colloid cancer and undifferentiated form of cancer, mesenterium carcinomatosis. There is a gender-based dispersive effect on integral parameters of tumor process severity, and women survival is lower during the first year after the treatment's beginning, however, later rate of the mortality is similar.

Conclusions. Determined gender-based characteristics will improve the quality of diagnostics, course prediction and treatment efficacy in patients with gastro-esophageal cancer of different sexes, and will help to develop medical technology of the patients' monitoring with different types of GC, GES and EC.

Key words: cancer, gaster, esophagus, course, men, women.