



Ю.В. Думанский¹, О.В. Синяченко¹, О.Ю. Столярова²,
В.А. Степко¹

¹ Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького, Лиман

² Национальный институт рака, Киев

Половой диморфизм течения рака легкого

Цель работы — оценить течение рака легкого (РЛ) у мужчин и женщин (локализацию, форму, гистологический вариант, степень дифференциации, стадийность, характер метастазирования опухолевого процесса) и выживаемость больных разного пола.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет, среди которых было 887 (83 %) мужчин и 184 (17 %) женщины. Никто из обследованных по поводу основного заболевания ранее не был прооперирован, а после установления диагноза все получали лучевую терапию, 3/4 из них — комбинированную радиохимиотерапию.

Результаты и обсуждение. Частота распределения мужчин и женщин с РЛ составляет как 5 : 1. Гендерные особенности РЛ касаются локализации патологического процесса (у мужчин чаще слева и в средостении, у женщин — справа, локально в верхних, средней и нижних долях), параметров стадийности опухоли в манифестный дебют заболевания (у женщин уровень выше), формы опухоли (превалирование центральной у мужчин и периферической у женщин), частоты плоскоклеточной карциномы у мужчин и аденокарциномы у женщин. Для мужчин характерно метастазирование в медиастинальные лимфатические узлы, почки и бедренные кости, для женщин — в подключичные, паховые лимфоузлы, щитовидную железу, головной мозг, глаза, брюшную стенку, челюсти, ключицы, позвоночник, лобковую, крестцовую, подвздошную кости, крестцово-подвздошные и тазобедренные сочленения.

Выводы. Существует половой диморфизм течения РЛ, но трех- и пятилетняя выживаемость больных одинакова. Полученные данные будут полезными для разработки рациональной медицинской технологии диагностики РЛ у мужчин и женщин, а также радиохимиотерапии больных разного пола.

Ключевые слова

Рак, легкое, течение, мужчины, женщины.

В структуре онкологической патологии первое место занимает рак легкого (РЛ) [4, 5, 8], заболеваемость которым в Украине мужчин составляет 68 на 100 тыс. населения, а женщин — 14 [1]. Во многих регионах планеты соотношение распространенности РЛ у мужчин и женщин сократилось с 5 : 1—4 : 1 до 2 : 1, причем этот показатель частоты распределения ежегодно сокращается [21]. В целом уровень заболеваемости РЛ женщин за последнее десятилетие увеличился более чем втрое [12], возросли и параметры смертности [19]. Если ежегодная смертность от РЛ мужчин увеличивается в среднем на 6 %, то женщин — на 16 % [15]. По прогнозам к 2020 г. пропорция распространенности РЛ в мире будет изменяться в пользу увеличения численности

женщин и уменьшения мужчин [13]. Существует мнение, что уже в ближайшее время в некоторых регионах земного шара распространенность РЛ у представителей разного пола станет примерно одинаковой [20].

Наряду с повышением численности больных женщин наблюдается половой диморфизм течения РЛ [2, 9], при этом женский пол является неблагоприятным фактором риска [10], тогда как мужской — прогнознегативным в отношении частоты и тяжести метастазирования в скелет [18]. Вместе с тем, по данным Y.F. He и соавт. [6], M.F. Oliveira и соавт. [14], гендерные особенности так называемой костной формы РЛ отсутствуют. Если у всех больных РЛ пятилетняя выживаемость сейчас составляет около 10 %, то в группе женщин этот показатель существенно хуже [16]. Необходимо отметить, что за последние годы произошло перераспределение частоты

РЛ в группах людей разного пола по гистологическим вариантам заболевания [2, 11].

Цель работы — оценить течение РЛ у мужчин и женщин (локализацию, форму, гистологический вариант, степень дифференциации, стадийность, характер метастазирования опухолевого процесса) и выживаемость больных разного пола.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет (в среднем $59,2 \pm 0,31$) года, среди которых было 887 (82,8 %) мужчин и 184 (17,2 %) женщины. Никто из больных по поводу РЛ ранее не был прооперирован, а после установления диагноза все получали лучевую терапию (ЛТ), 73,1 % из них — комбинированную радиохимиотерапию. Правосторонняя локализация РЛ констатирована в 59,9 % наблюдений, левосторонняя — в 38,9 %, двусторонняя — в 1,1 %. Поражение верхних долей легких установлено в 27,0 % случаев, нижних — в 15,3 %, верхненижней локализации слева — в 18,7 %, средневерхней — в 25,0 %, средненижней — в 1,4 %, средней доли — в 3,7 %. Медиастинальный вариант болезни отмечен у 8,9 % больных, а у 1,2 % мужчин диагностирована верхушечная опухоль Панкоста—Тобиаса. У 78,7 % обследованных отмечена центральная форма РЛ, у 21,3 % периферическая. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания обнаружен в 17,6 % случаев, а немелкоклеточный — в 82,5 % (аденокарцинома у 38,8 % обследованных пациентов и в 47,1 % с немелкоклеточной формой, плоскоклеточная карцинома — соответственно в 33,4 и 40,5 %, крупноклеточная карцинома — в 10,2 и 12,3 %). IA стадия заболевания установлена у 0,3 % пациентов, IB — у 0,6 %, IIA — у 1,1 %, IIB — у 3,3 %, IIIA — у 35,1 %, IIIB — у 23,7 %, IV — у 36,0 %. Средний показатель дифференциации РЛ составил $(1,19 \pm 0,038)$ балла, интегральной стадийности — $(5,87 \pm 0,032)$ о. е., тяжести опухолевого процесса — $(2,85 \pm 0,024)$ ln о. е. Среднее число метастазов РЛ в лимфатические узлы составило $1,57 \pm 0,030$, в отдаленные органы — $1,36 \pm 0,037$, в скелет — $2,1 \pm 0,08$.

Для диагностики РЛ и его метастазов применяли методы обычной рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и сонографии (аппараты Multix-Compact-Siemens, Германия; Somatom-Emotion-6-Siemens, Германия; Gygoscan-Intera-Philips, Нидерланды, Envisior-Philips, Нидерланды), эзофагогастрокопии (фиброскоп Olympus-GIF-Q20, Япония).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью

компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения, их стандартные ошибки, стандартные отклонения, коэффициенты корреляции, критерии множественной регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона—Рао, Макнемара—Фишера и достоверность статистических показателей.

Результаты и обсуждение

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона—Рао, пол больных оказывает высокодостоверное влияние на интегральные параметры течения РЛ, локализацию опухолевого процесса и характер осложнений. Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, от пола зависят сторона поражения легких, локализация в долях, форма болезни, гистологический вариант РЛ и его стадийность, а также развитие мелкоклеточного рака, аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы.

Двусторонний процесс встречался только у мужчин. В целом гендерные особенности касались стороны поражения опухолью, а как показывает непараметрический анализ Макнемара—Фишера, у мужчин на 64 % чаще отмечался левосторонний РЛ, тогда как у женщин на 31 % чаще было поражено правое легкое. У мужчин в 4 раза чаще отмечалось верхненижнедолевое поражение левого легкого и в 3 раза медиастинальная форма РЛ, а у женщин в 2,6 раза чаще констатировали поражение средней доли, на 72 % верхнедолевую локализацию обоих легких и на 41 % нижнедолевую.

У мужчин соотношение мелкоклеточного и немелкоклеточного РЛ составило 1 : 4, а у женщин — 11 : 1. Половой диморфизм характеризовался в 2,5 раза более частым развитием плоскоклеточной карциномы у мужчин и в 2,1 раза более редким формированием аденокарциномы. При этом соотношение центральной к периферической форме РЛ у мужчин составило 5 : 1, а у женщин — 1 : 1.

Существует половой диморфизм в отношении стадийности РЛ. Так, у мужчин в 2,2 раза чаще была IIIB стадия, а у женщин на 52 % IV. Средние показатели интегральной степени дифференциации и тяжести опухолевого процесса у мужчин и женщин мало отличались между собой, тогда как значения стадии у женщин оказались достоверно выше — $(5,84 \pm 0,034)$ и $(6,03 \pm 0,082)$ о. е.

По данным ANOVA, пол больных влияет на развитие экссудативного канкрозного плеврита,

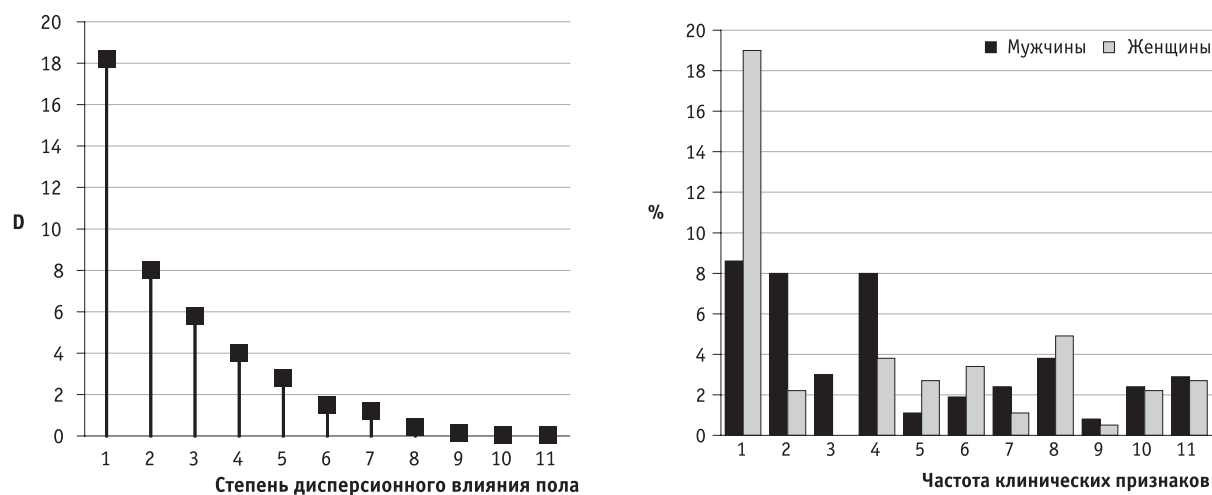


Рис. 1. Гендерные особенности клинических проявлений РЛ:

1 — экссудативный плеврит; 2 — прорастание опухоли в трахею; 3 — прорастание опухоли в ребра; 4 — компрессионный синдром; 5 — сдавление верхней полой вены; 6 — поражение средостения; 7 — прорастание опухоли в пищевод; 8 — обтурационный ателектаз; 9 — прорастание опухоли в перикард; 10 — прорастание опухоли в грудную стенку; 11 — сдавление возвратного нерва.

прорастание опухоли в трахею и ребра, а также на появление компрессионного синдрома (рис. 1). Прорастание РЛ в ребра у женщин вообще не наблюдалось, а компрессионный синдром и поражение трахеи соответственно возникали реже на 52 и 72 %, тогда как плеврит наблюдался в 2,2 раза чаще.

По результатам ANOVA/MANOVA, пол больных РЛ оказывает высокодостоверное воздействие на характер метастазов в лимфатические узлы, отдаленные органы и костно-суставный аппарат. Как свидетельствует ANOVA, от пола пациентов зависит количество метастазов в отдаленные органы и скелет. Костно-суставные метастазы были у 18,5 % мужчин и 37,5 % женщин, а среднее количество метастазов РЛ в скелете у женщин было на 21 % большим (все различия достоверны).

Пол больных влияет на частоту развития метастазов в медиастинальные, паховые и подключичные лимфатические узлы, а половой диморфизм касается достоверно больших показателей первого из них у мужчин на 47 %, а второго и третьего — соответственно в 7,6 и 3,3 раза у женщин. У женщин метастазирование РЛ в почки ни разу не наблюдалось, тогда как оно отмечено у 2,1 % мужчин. В свою очередь, половой диморфизм заболевания проявлялся более частым (в 27 раз) развитием метастазов в щитовидную железу, в 16,5 раза в брюшную стенку, в 2,2 раза — в головной мозг.

Метастатическое поражение скелета (так называемая костная форма РЛ) было прерогативой женщин. Так, если метастазы только в бедренные кости возникали в 3,7 раза чаще у муж-

чин, то у женщин преобладали случаи метастазирования в ребра (в 1,9 раза чаще), в лопатки (в 4,1 раза), в шейно-грудной и поясничный отделы позвоночника (в 2,5 раза), в крестцовый отдел (в 4,2 раза), в лобковую кость в (4,5 раза), в подвздошную кость (в 3,8 раза), в крестцово-подвздошные сочленения (в 4,1 раза), в тазобедренные суставы (в 2,4 раза), а поражение челюстей наблюдалось лишь у женщин.

Как показал однофакторный дисперсионный анализ, локализация РЛ оказывала достоверное воздействие на развитие экссудативного плеврита и компрессионного синдрома, прорастание опухоли в ребра и средостение, метастазирование в шейные, мезантериальные лимфатические узлы и плечевой сустав. От мелкоклеточной формы заболевания у мужчин зависели прорастание РЛ в ребра, сдавление опухолью возвратного нерва, процессы метастазирования в медиастинальные, надключичные и мезентериальные лимфатические узлы, в крестцовую кость и крестцово-подвздошные сочленения, от аденокарциномы — метастазы в паховые лимфоузлы и позвоночник, от плоскоклеточной карциномы — в подвздошную кость, от крупноклеточной карциномы — в лобковую кость.

У женщин гендерные особенности течения РЛ были следующими. Форма РЛ (центральная, периферическая) влияла на появление обтурационного ателектаза, сдавление верхней полой вены, метастазирование в надключичные и шейные лимфоузлы, локализация опухолевого процесса — на прорастание в трахею, метастазирование в подвздошную и крестцовую кость, плоскоклеточный вариант РЛ — на сдавление воз-

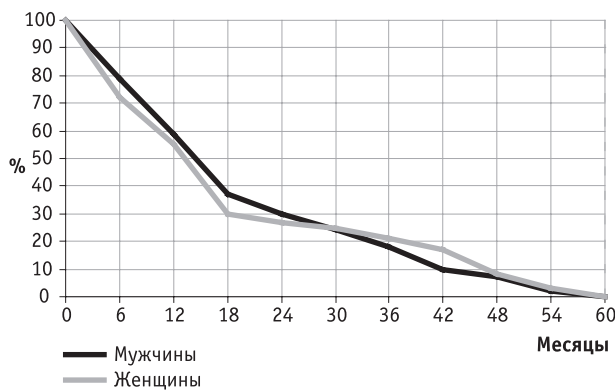


Рис. 2. Выживаемость больных РЛ

вратного нерва, развитие метастазов в лобковую кость, крупноклеточная карцинома — на прорастание опухоли в пищевод и метастазирование в плечевую кость, а аденокарцинома — в бедренную кость.

Если у мужчин в 2,2 раза чаще проводили радикальную радиохимиотерапию (доза облучения более 60 Гр на первичную опухоль легкого), то у женщин — в 2,1 раза палиативную ЛТ на отдаленные метастазы, на 15 % чаще комбинированную с химиотерапией (ХТ) на легкие и на 77 % ЛТ + ХТ на отдаленные метастазы. Вместе с тем при оценке выживаемости больных разного пола мы сочли возможным провести сравнительную оценку такого биостатистического показателя.

Следует подчеркнуть, что средняя продолжительность жизни умерших мужчин от начала ЛТ и ЛТ + ХТ составила ($11,6 \pm 0,44$) мес, а женщин — ($12,3 \pm 1,26$) мес (различия недостоверны). Гендерные параметры выживаемости у мужчин и женщин оказались одинаковыми (рис. 2), а трехлетняя выживаемость соответственно составила 24 и 25 %.

Как показал ANOVA, половой диморфизм РЛ характеризовался достоверным влиянием на продолжительность жизни мужчин локализации патологического процесса, формы заболевания, наличия экссудативного опухолевого плев-

рита, прорастания опухоли в трахею, пищевод и грудную стенку, а женщин — наличие мелкоклеточного варианта РЛ, компрессионного синдрома и обтурационного ателектаза.

В заключение отметим, что гендерные особенности течения РЛ обусловлены сложными влияниями на патологический процесс развивающейся гипоестрогемии у женщин в постменопаузальный период и дисбалансом «эстрогены/андрогены» у мужчин [7], угнетением эстрогеновой рецепции [3]. Определенная значимость придается мутациям некоторых генов при аденокарциноме легкого, что отмечается у 9 % женщин и только у 3 % мужчин [17].

Выводы

1. Существует половой диморфизм течения рака легких, частота распределения которого составляет у мужчин и женщин как 5 : 1.

2. Гендерные особенности рака легких касаются локализации патологического процесса (у мужчин чаще слева и в средостении, у женщин — справа, локально в верхних, средней и нижних долях), параметров стадийности опухоли в манифестном дебюте заболевания (у женщин уровень выше), формы опухоли (превалирование центральной у мужчин и периферической у женщин), частоты плоскоклеточной карциномы у мужчин и аденокарциномы у женщин.

3. Для мужчин характерно метастазирование в медиастинальные лимфатические узлы, почки и бедренные кости, для женщин — в подключичные, паховые лимфоузлы, щитовидную железу, головной мозг, глаза, брюшную стенку, челюсти, ключицы, позвоночник, лобковую, крестцовую, подвздошную кости, крестцово-подвздошные и тазобедренные сочленения.

4. Половой диморфизм трех- и пятилетней выживаемости больных раком легких отсутствует.

5. Полученные данные будут полезными для разработки рациональной медицинской технологии диагностики рака легких у мужчин и женщин, а также радиохимиотерапии больных разного пола.

Список литературы

1. Онкология / Под ред. Г.В. Бондаря, Ю.В. Думанского, А.Ю. Поповича. — К.: Медицина, 2015. — 576 с.
2. Akhtar-Danesh N., Finley C. Temporal trends in the incidence and relative survival of non-small cell lung cancer in Canada: A population-based study // *Lung Cancer*. — 2015. — Vol. 90, N 1. — P. 8–14.
3. Brückl W.M., Al-Batran S.E., Ficker J.H. et al. Estrogen receptors and their impact for prognosis and therapy of lung cancer — new insights to an underestimated mechanism // *Pneumologie*. — 2015. — Vol. 69, N 6. — P. 350–360.
4. Ceniceros L., Aristu J., Castanon E. et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients // *Clin. Transl. Oncol.* — 2015. — Vol. 55, N 8. — P. 213–219.
5. Gradalska-Lampart M., Karczmarek-Borowska B., Radziszewska A.U. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002–2011 // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2015. — Vol. 83, N 2. — P. 109–119.
6. He Y.F., Luo H.Q., Wang W. et al. Clinical features and prognosis-associated factors of non-small cell lung cancer exhibiting symptoms of bone metastasis at the time of diagnosis // *Oncol. Lett.* — 2015. — Vol. 9, N 6. — P. 2706–2712.
7. Honma N., Hosoi T., Arai T., Takubo K. Estrogen and cancers of the colorectum, breast, and lung in postmenopausal women // *Pathol. Int.* — 2015. — Vol. 65, N 9. — P. 451–459.

8. Kukulj S., Popovic F., Budimir B. et al. Smoking behaviors and lung cancer epidemiology: a cohort study // Psychiatr. Danub.— 2014.— Vol. 26, N 3.— P. 485–489.
9. Linares I., Molina-Portillo E. et al. Trends in lung cancer incidence by histologic subtype in the south of Spain, 1985–2012: a population-based study Expósito // Clin. Transl. Oncol.— 2015.— Vol. 22, N 9.— P. 152–156.
10. Lumachi F., Mazza F., Del Conte A. et al. Short-term survival of patients with lung metastases from colorectal and non-colorectal cancer who underwent pulmonary metastasectomy // Anti-cancer Res.— 2015.— Vol. 35, N 6.— P. 3563–3566.
11. Meza R., Meernik C., Jeon J., Cote M.L. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973–2010 // PLoS One.— 2015.— Vol. 10, N 3.— E. 0121323.
12. Molina A.J., García-Martínez L., Zapata-Alvarado J. et al. Trends in lung cancer Incidence in a healthcare area // Arch. Bronconeumol.— 2015.— Vol. 4, N 7.— P. 122–127.
13. Olajide O.O., Field J.K., Davies M.M., Marcus M.W. Lung cancer trend in England for the period of 2002 to 2011 and projections of future burden until 2020 // Int. J. Oncol.— 2015.— Vol. 47, N 2.— P. 739–746.
14. Oliveira M.F., Rotta J.M., Botelho R.V. Survival analysis in patients with metastatic spinal disease: the influence of surgery, histology, clinical and neurologic status // Arq. Neuropsiquiatr.— 2015.— Vol. 73, N 4.— P. 330–335.
15. Qu H.M., Bai Y.N., Cheng N. et al. Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001–2010 // Biomed. Environ. Sci.— 2015.— Vol. 28, N 5.— P. 364–369.
16. Salomaa E.R., Walta M. The prognosis of lung cancer continues to be poor— treatment outcome within the hospital district of Southwest Finland in 2004 to 2011 // Duodecim.— 2015.— Vol. 131, N 1.— P. 69–75.
17. Shan L., Qiu T., Ling Y. et al. Prevalence and clinicopathological characteristics of HER2 and BRAF mutation in chinese patients with lung adenocarcinoma // PLoS One.— 2015.— Vol. 10, N 6.— E. 0130447.
18. Ulas A., Bilici A., Durnali A. et al. Risk factors for skeletal-related events (SREs) and factors affecting SRE-free survival for nonsmall cell lung cancer patients with bone metastases // Tumour Biol.— 2015.— Vol. 15, N 8.— P. 161–166.
19. Vanthomme K., Vandenneede H., Hagedoorn P. et al. Trends in site- and sex-specific cancer mortality between 1979 and 2010 in Belgium compared with Europe using WHO data // J. Public Health.— 2015.— Vol. 11, N 6.— P. 168–176.
20. Yu X.Q., Kahn C., Luo Q. et al. Lung cancer prevalence in New South Wales (Australia): Analysis of past trends and projection of future estimates // Cancer Epidemiol.— 2015.— Vol. 39, N 4.— P. 534–538.
21. Zhou C. Lung cancer molecular epidemiology in China: recent trends // Transl. Lung Cancer Res.— 2014.— Vol. 3, N 5.— P. 270–279.

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

¹Донецький національний медичний університет імені Максима Горького, Лиман

²Національний інститут раку, Київ

Статевий диморфізм перебігу раку легень

Мета роботи — оцінити перебіг раку легені (РЛ) у чоловіків і жінок (локалізацію, форму, гістологічний варіант, ступінь диференціації, стадійність, характер метастазування пухлинного процесу) та виживаність хворих різної статі.

Матеріали та методи. Під наглядом перебував 1071 хворий на РЛ віком від 24 до 86 років, серед яких було 887 (83 %) чоловіків і 184 (17 %) жінки. Жоден з обстежених щодо основного захворювання раніше не був прооперований, а після встановлення діагнозу всі отримували променеву терапію, 3/4 з них — комбіновану радіохіміотерапію.

Результати та обговорення. Частота розподілу чоловіків та жінок з РЛ становить 5 : 1. Гендерні особливості РЛ стосуються локалізації патологічного процесу (у чоловіків частіше ліворуч і в середостінні, у жінок — праворуч, локально у верхніх, середній та нижніх частках), параметрів стадійності пухлини в маніфестний дебют захворювання (у жінок рівень вищій), форми пухлини (переважання центральної у чоловіків і периферійної у жінок), частоти плоскоклітинної карциноми у чоловіків та аденокарциноми у жінок. Для чоловіків характерне метастазування в медіастинальні лімфатичні вузли, нирки і стегові кістки, для жінок — у підключичні, пахові лімфовузли, щитоподібну залозу, головний мозок, очі, черевну стінку, щелепи, ключиці, хребет, лобкову, крижову, клубову кістки, крижово-здихвинні й кульшові зчленування.

Висновки. Існує статевий диморфізм перебігу РЛ, але три- і п'ятирічна виживаність хворих однакова. Отримані дані будуть корисними для розробки раціональної медичної технології діагностики РЛ у чоловіків і жінок, а також радіохіміотерапії хворих різної статі.

Ключові слова: рак, легеня, перебіг, чоловіки, жінки.

Yu.V. Dumanskiy¹, O.V. Synyachenko¹, O.Yu. Stolyarova², V.A. Stepko¹

¹Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Lyman, Ukraine

²National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Sexual dimorphism of the lung cancer's modern course

Objective — to evaluate the clinical course of the lung cancer (LC) in men and women (localization, shape, histopathologic variant, degree of differentiation, staging, character of tumor metastasis) and survival of the patients with different sexes.

Materials and methods. The study included 1071 patients with lung cancer at the age of 24 to 86 years, among whom there were 887 (83 %) men and 184 (17 %) women. None of the examined patients on account of the underlying disease have been operated previously, and after diagnosis all the patients received radiotherapy, 3/4 of them – combined radio chemotherapy.

Results and discussion. The frequency of distribution of men and women with LC is at 5 : 1. Gender-specific RL related to the localization of the pathological process (in men more often in the left and in the mediastinum, women – in the right, locally in the upper, middle and lower lobes), the staging's parameters of the tumor in the manifest onset of the disease (in women a higher level), form of tumors (the prevalence of central form in men and peripheral – in women), the frequency of squamous cell carcinoma in men and adenocarcinoma in women. The metastasis to the mediastinal lymph nodes, kidneys and thighs is typical for men, in the subclavian, inguinal lymph nodes, thyroid, brain, eyes, abdominal wall, jaws, clavicles, spine, pubic, sacral, ilium bones, sacroiliac and the hip joint for women.

Conclusions. There is sexual dimorphism in the clinical course of LC, but the 3 and 5 year survival rate of the patients were the same. The data will be useful for the development of rational medical technologies for diagnostic of LC in men and women, and radiochemotherapy of the patients with different sexes.

Key words: cancer, lung, clinical course, men, women.

Контактна інформація:

Думанський Юрій Васильович, д. мед. н., проф., зав. кафедри онкології, чл.-кор. НАМН України, з. д. н. т. України, ректор
84404, м. Лиман, вул. Кірова, 27
E-mail: oncologdopc@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 14 грудня 2015 р.