

Є.С. Готько
А.В. Сочка

Ужгородський національний
університет, Ужгород,
Україна

РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІКІВ: ВПЛИВ КАТЕГОРІЇ Т НА ПРОГНОЗ ЗАХВОРЮВАННЯ

Ключові слова: рак грудної залози, чоловіки, категорія Т, розмір пухлини.

Резюме. Мета дослідження — визначення прогностичного значення категорії Т, зокрема її впливу на тривалість життя, безрецидивного та безметастатичного періодів у хворих на рак грудної залози чоловіків. У дослідження включено 168 хворих з гістологічно підтвердженим діагнозом. Встановлено, що розмір пухлини є важливим, статистично значимим прогностичним фактором, що впливає на тривалість життя пацієнтів. Частота генералізації процесу не залежить від розмірів пухлини; ризик розвитку віддалених метастазів значно підвищується у пацієнтів з будь-яким розміром первинної пухлини за умови її проростання у сусідні анатомічні структури (категорія Т4 за Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень за системою TNM). Не отримано статистично значимих розходжень у частоті рецидивів пухлини залежно від її розмірів.

ВСТУП

За даними статистичних досліджень рак грудної залози (РГЗ) у чоловіків не є розповсюдженою патологією. У структурі чоловічої захворюваності злоякісними новоутвореннями РГЗ становить у середньому 0,2% [2]. Однак, незважаючи на відносну рідкісність даної патології, проблема РГЗ у чоловіків безперечно важлива. На користь більш пильного її вивчення свідчить зокрема той факт, що більше половини хворих чоловіків уперше звертаються за медичною допомогою вже з місцевопоширеним і метастатичним РГЗ.

Щодо особливостей клінічного перебігу та значимості прогностичних факторів у хворих на РГЗ чоловіків, на сьогодні з цього приводу існують досить різні повідомлення у літературних джерелах, що базуються в основному на декількох десятках випадків, що не дозволяє провести адекватний статистичний аналіз. Середній вік хворих на РГЗ чоловіків становить 60–65 років, хоча це захворювання може виникати у віковому діапазоні від 9 [21] до 90 і більше років [7, 10, 12, 15]. Показник середнього віку чоловіків у середньому на 5 років вище аналогічного показника у жінок, які хворіють на рак молочної залози [18].

За даними літератури найбільш частим симптомом є наявність пухлини у грудній залозі. Завдяки відносно невеликим розмірам, так само як і невеликій масі та об'єму паренхіми грудної залози у чоловіків, пухлинний вузол можливо визначити уже на ранніх стадіях розвитку злоякісного новоутвору [7, 8, 10, 12, 15]. Певні труднощі виникають лише у пацієнтів, у яких пухлина розвивається на фоні гінекомастії. Наявність у хворих на РГЗ чоловіків у анамнезі гінекомастії непостійна й залежить від того, діагностована вона клінічно чи гістологічно. Однак, явний зв'язок гінекомастії з РГЗ у чоловіків не простежується [9, 11, 12]. Середній розмір пухли-

ни у вперше виявлених хворих становить 3–3,5 см і варіює від 0,5 до 12 см і більше [3, 7, 12, 15, 16, 23].

Як підкреслює В.П. Летягін і співавтори [1], анатомічні особливості РГЗ у чоловіків і близькість грудної залози до шкірних покривів дозволяють при звичайній поверхневій пальпації виявити навіть невеликі початкові зміни. Однак, за даними цих авторів лише 34% чоловіків, які хворіють на РГЗ, звертаються до лікаря протягом першого місяця після виявлення симптомів захворювання. Інші пацієнти, які відзначили у себе зміни у грудній залозі, місяці, а інколи і роки, не звертаються за медичною допомогою. Крім того, підкреслюють автори, має значення той факт, що 61,4% з 125 пролікованих пацієнтів мали III–IV стадію захворювання.

Найчастіше пухлина локалізується у центральних відділах грудної залози, а саме у субареоллярній зоні. Тому приблизно у половини хворих на момент звертання виявляють симптом втягнення соска [4, 8, 10, 12]. Фіксацію шкіри над пухлиною відзначають приблизно у третини хворих (симптоми «умбілікації», «площадки», «лимонної шкірки» і т. д.). Також у третини хворих на момент виявлення РГЗ відзначають виразку шкіри над пухлиною [2, 5, 22]. Відносно нечасто (приблизно у кожного сьомого пацієнта) відзначають фіксацію шкіри до великого грудного м'яза [1, 13].

Незважаючи на характерність, доступність і неповторність симптомів РГЗ у чоловіків, у 20% випадків точний діагноз, як правило, не встановлюється при первинному звертанні хворого до медичної закладу [1].

Таким чином, незважаючи на простоту діагностики РГЗ у чоловіків, задавненість цієї патології залишається високою [25]. Власне цей факт і спонукав багатьох дослідників до визначення найбільш впливових прогностичних факторів РГЗ у чоловіків для розробки ефективних комплексних методів лікування даного захворювання.

У клінічних умовах за відсутності генералізованого РГЗ у чоловіків одним із найважливіших показників прогнозу захворювання вважають розмір пухлини [1, 6, 14, 19, 24]. Прогноз менш сприятливий із збільшенням розмірів первинної пухлини [6]. В основному це відбувається через підвищення ймовірності розвитку регіонарних і віддалених метастазів [9, 11, 15, 17, 20]. Останнім часом увагу приділяють не тільки розміру пухлини, але і наявності її проростання у навколишні анатомічні структури — шкіру і підшкірну клітковину, м'язи та ін., тобто категорії Т за Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень. Розмір пухлини більше 5 см і проростання пухлини у прилеглі структури також асоціюються з поганим прогнозом [16].

До сьогодні дані про вплив різних прогностичних факторів, як і різних методів лікування, на тривалість життя, частоту виникнення рецидивів і віддалених метастазів у хворих на РГЗ чоловіків є суперечливими. Усе вищевикладене дозволяє стверджувати, що аналіз особливостей клініки та факторів прогнозу при РГЗ у чоловіків є важливим і перспективним.

Мета дослідження — визначення прогностичного значення категорії Т, зокрема її впливу на тривалість життя, безрецидивного та безметастатичного періодів у хворих на РГЗ чоловіків.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 168 хворих на РГЗ чоловіків, яких спостерігали та лікували у період 1946–2000 рр. У всіх хворих діагноз підтверджений гістологічно. Середній вік пацієнтів становив $56,1 \pm 11,2$ року. Наймолодшому за віком хворому 19 років, самому старшому — 82. Залежно від стадії процесу пацієнтів розподілили таким чином: стадія 0 — 1,2, стадія I — 13,1, стадія II — 30,9, стадія III — 31,5, стадія IV — 16,1, стадія невідома — 7,1%.

У табл. 1 представлений розподіл хворих залежно від категорії Т (за Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень за системою TNM). У цій таблиці не наведені дані хворих з невстановленою стадією захворювання та зі стадією IV.

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від категорії Т

Категорія Т	Кількість хворих, n	%
Tis	2	1,5
T1	32	24,6
T2	45	34,6
T3	7	5,4
T4	44	33,9
Усього	130	100,0

Значимість категорії Т як прогностичного фактора оцінювали за найбільш показовими критеріями — тривалість життя (ТЖ) хворих, тривалість безрецидивного періоду (ТБРП) і тривалість безметастатичного періоду (ТБМП). ТЖ визначали у місяцях (період між початком спеціального лікування та смертю пацієнта (нецензуровані дані) або датою останньої інформації про те, що хворий живий (цензувані дані)). Якщо пацієнт помирає унаслідок інших причин (не РГЗ), такі дані також

вважали цензуваними. ТБРП — інтервал у місяцях між датою радикального оперативного лікування і часом настання рецидиву пухлини (нецензувані дані) або датою останньої інформації про відсутність у пацієнта рецидиву (цензувані дані). ТБМП — інтервал у місяцях між датою початку спеціального лікування хворого і першого виявлення віддалених метастазів (нецензувані дані) або останньої інформації про відсутність генералізації процесу (цензувані дані).

Статистичну обробку матеріалу виконували за допомогою прикладної програми STATISTICA 99 Edition компанії StatSoft, Inc. Для дослідження кумулятивної ТЖ використовували методи survival analysis (аналіз виживаності). Для двофакторного аналізу — LogRank (Mantel-Haenszel) тест, для багатфакторного — Gehan's Wilcoxon тест з побудовою графіків по Kaplan — Meier.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рецидив захворювання виявили у 8 з 119 хворих на РГЗ чоловіків, яким виконали хірургічне лікування, що становило 6,72%. У розрахунок не включали 27 хворих з IV стадією захворювання; 11 пацієнтів з невідомими даними про наявність або відсутність рецидиву захворювання; 11 хворих, яким із різних причин не виконали хірургічного лікування. Найкоротший час до настання рецидиву — 4 міс після радикального хірургічного лікування; найдовший — 39 міс. Середній час настання рецидиву пухлини становив $18,9 \pm 13,2$ міс.

В аналізованій групі хворих середній розмір пухлини становив 3,6 см при варіюванні цього показника від 0,5 до > 15 см у найбільшому вимірі. Якщо брати до уваги тільки розмір пухлини (без врахування її проростання у навколишні анатомічні структури), то результати аналізу впливу цього показника на ТЖ, ТБРП і ТБМП свідчать, що розмір пухлини має статистично значимий вплив на ТЖ пацієнтів з РГЗ. 5-річна та 10-річна виживаність хворих становила відповідно 80,2 та 70,1% при розмірі первинної пухлини до 2 см; 61,4 і 38,0% — при розмірі від 2 до 5 см; 22,6 та 9,6% — з розміром пухлини більше 5 см ($p = 0,000001$ Gehan's Wilcoxon test) (табл. 2, рис. 1). Частота генералізації процесу не залежить від цієї ознаки ($p = 0,19$ Gehan's Wilcoxon test). Не отримано також статистично значимих розходжень у відношенні частоти виявлення рецидивів пухлини залежно від її розмірів ($p = 0,70$ Gehan's Wilcoxon test). Таким чином, розмір пухлини є важливою прогностичною ознакою тільки відносно виживаності хворих з даною патологією.

Таблиця 2

Виживаність хворих на РГЗ чоловіків залежно від розміру пухлини ($p = 0,000001$ Gehan's Wilcoxon test)

Розмір пухлини	Виживаність, %	
	5-річна	10-річна
До 2 см	$80,2 \pm 11,5$	$70,1 \pm 9,1$
Від 2 до 5 см	$61,4 \pm 14,7$	$38,0 \pm 11,9$
Більше 5 см	$22,6 \pm 15,4$	$9,6 \pm 6,6$

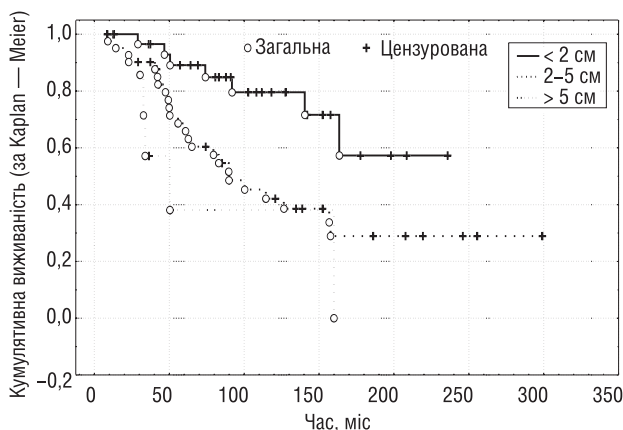


Рис. 1. Кумулятивна виживаність хворих на РГЗ чоловіків залежно від розміру пухлини ($p = 0,000001$ Gehan's Wilcoxon test)

У цьому дослідженні категорію T1 відзначали у 24,6, T2 — у 34,6, T3 — у 5,4, T4 — у 33,9% хворих (див. табл. 1). На рис. 2 представлені графіки кумулятивної виживаності хворих на РГЗ чоловіків залежно від категорії T. 5- та 10-річна виживаність пацієнтів становили відповідно 89,1 та 79,4% при T1; 69,3 та 42,4% — при T2; 38,4 та 38,4% — при T3, 52,2 та 36,3 — при T4. Тобто цей показник впливає на ТЖ пацієнтів ($p = 0,003$ Gehan's Wilcoxon test) (табл. 3). Якщо порівнювати виживаність хворих з різними категоріями T попарно (T1 з T2, T3, T4; T2 з T3 і T4; T3 і T4), то результатом також є факт достовірного впливу цього показника на кумулятивну виживаність. Виключення становить лише відсутність вірогідності при порівнянні групи T3 із групами T2 і T4. Це відбулося, ймовірно, через невелику кількість хворих у групі T3 (7 чоловік), хоча загальна тенденція впливу категорії T на виживаність пацієнтів простежується досить чітко й у цих випадках.

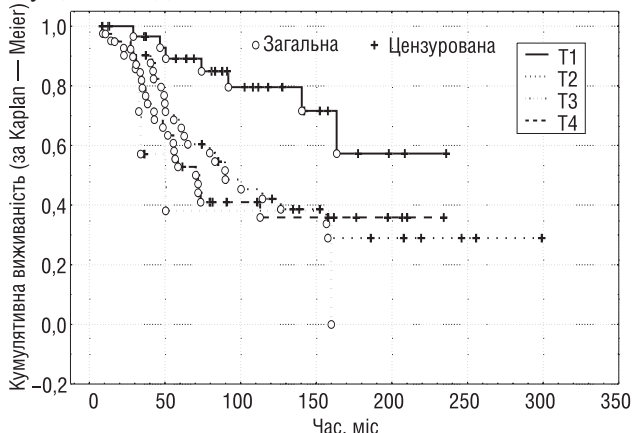


Рис. 2. Кумулятивна виживаність хворих на РГЗ чоловіків залежно від категорії T ($p = 0,003$ Gehan's Wilcoxon test)

Таблиця 3
Вживаність хворих на РГЗ чоловіків залежно від категорії T ($p = 0,003$ Gehan's Wilcoxon test)

Категорія T	Вживаність, %	
	5-річна	10-річна
T1	89,1 ± 15,6	79,4 ± 16,9
T2	69,3 ± 18,3	42,4 ± 19,1
T3	38,4 ± 22,5	38,4 ± 23,7
T4	52,2 ± 19,4	36,3 ± 20,2

При дослідженні впливу категорії T на частоту рецидивування пухлини статистично підтвердити взаємозв'язок між цими ознаками не вдалося ($p = 0,40$ Log Rank test). Категорія T не впливає статистично достовірно на ТБРП ($p = 0,43$ Log Rank test).

Щодо частоти виникнення віддалених метастазів, то при порівнянні між собою груп хворих з категорією T1, T2, T3 і T4 (кожною окремо), то їх вплив на ТБМП статистично не підтвердили (табл. 4). Однак, при об'єднанні хворих з ознаками T1, T2 і T3 в одну групу і порівнянні кумулятивної безметастатичної виживаності з групою пацієнтів з ознакою T4, розходження між ними статистично значиме ($p = 0,036$) (рис. 3, табл. 5). Таким чином, при будь-яких розмірах пухлини грудної залози у випадку проростання її у прилеглі структури, ризик генералізації процесу статистично зростає.

Таблиця 4

Розподіл хворих залежно від категорії T (за Міжнародною класифікацією за системою TNM) і частоти генералізації процесу

Категорія T	Загальна кількість хворих	Кількість генералізацій процесу		Безметастатичний період (міс)
		n	%	
T1	32	8	25,0	54,59 ± 51,93
T2	45	21	46,7	38,18 ± 34,02
T3	7	1	14,3	17,97
T4	43	21	48,8	33,46 ± 21,37
Усього	127	51	40,16	38,42 ± 32,92

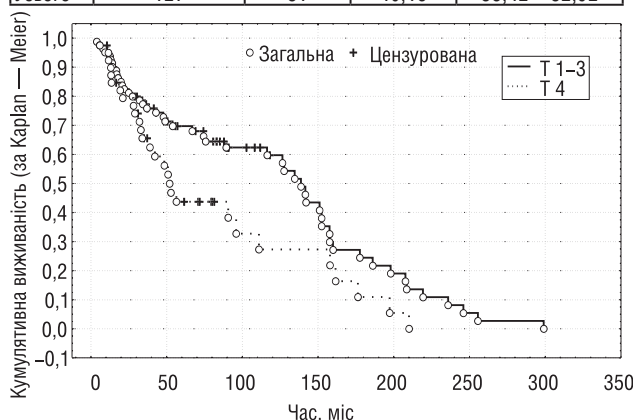


Рис. 3. Кумулятивна безметастатична виживаність хворих на РГЗ чоловіків залежно від категорії T ($p = 0,036$ Log Rank test)

Таблиця 5

Безметастатична виживаність хворих на РГЗ чоловіків залежно від категорії T ($p = 0,036$ Log Rank test)

Категорія T	Вживаність, %	
	5-річна	10-річна
T1-T3	70,4 ± 16,9	60,3 ± 19,6
T4	43,2 ± 25,6	28,1 ± 15,6

ВИСНОВКИ

1. Розмір пухлини є важливим, статистично значимим прогностичним фактором, який впливає на ТЖ хворих на РГЗ чоловіків.

2. Прогноз захворювання істотно погіршується (незалежно від розмірів пухлини) при її проростанні у прилеглі структури, оскільки підвищується ризик генералізації процесу.

3. Ризик розвитку віддалених метастазів у хворих на РГЗ чоловіків значно зростає за наявності кате-

горії Т4 за Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень.

4. У дослідженні не отримано статистично значимих розходжень щодо частоти виявлення рецидивів пухлини залежно від її розмірів та категорії Т.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Летягин ВП, Лактионов КП, Высоцкая ИВ, Котов ВА.** Рак молочной железы. Библиотека практического врача. Москва. 1996. С 95.

2. **Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горох ЄЛ та ін.** Рак в Україні 1998–2000. Захворюваність, смертність, виживання, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Націон канцер-реєстру України. Київ. 2001: 97

3. **Appelqvist P, Salmo M.** Prognosis in carcinoma of the male breast. *Acta Chir Scand* 1982; **148**: 499–502.

4. **Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, et al.** Current management of male breast cancer: A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992; **215**: 451–9.

5. **Borgen PI, Senie RT, McKinnon WM, Rosen PP.** Carcinoma of the male breast: analysis of prognosis compared with matched female patients. *Ann Surg Oncol* 1997; **4** (5): 385–8

6. **Ciatto S, Iossa A, Bonardi R, et al.** Male breast carcinoma: Review of multicenter series of 150 cases. *Tumori* 1990; **76**: 555–8.

7. **Digenis AG, Ross CB, Morrison JG, et al.** Carcinoma of the male breast: A review of 41 cases. *South Med J* 1990; **83**: 1162–7.

8. **Donegan WL, Redlich PN.** Breast cancer in men. *Surg Clin of North America* 1996; **76** (2): 3–19.

9. **Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT.** Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. *Cancer* 1998; **83** (3): 498–509.

10. **Erllichman C, Murphy KC, Elhakim T.** Male breast cancer: a 13-year review of 89 patients. *J Clin Oncol* 1984; **2**: 903–9.

11. **Gough DB, Donohue JH, Evans MM, et al.** A 50-year experience of male breast cancer: Is outcome changing? *Surg Oncol* 1993; **2**: 325–33.

12. **Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al.** The prognosis of breast cancer in males: A report of 335 cases. *Cancer* 1993; **71**: 154–61.

13. **Heller KS, Rosen PP, Schottenfeld D, et al.** Male breast cancer: A clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Surg* 1978; **188**: 60–5.

14. **Hodson GR, Urdaneta LF, Al-Jurf AS, et al.** Male breast carcinoma. *Am Surg* 1985; **51**: 47–9.

15. **Lartigau E, el-Jabbour JV, Dubray B, et al.** Male breast carcinoma: A single centre report of clinical parameters. *Clin Oncol* 1994; **6**: 162–6.

16. **Port ER, Fey JV, Cody HS, Borgen PI.** Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 2001; **91**: 319–23.

17. **Sanchez AG, Villanueva AG, Redondo C.** Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter's syndrome: A case with bilateral synchronous histologically different breast tumors. *Cancer* 1986; **57**: 1181–3.

18. **Shao Z, Shen Z, Han Q.** Male breast cancer: experience with 42 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1997; **35** (10): 592–3.

19. **Spence RAJ, Mackenzie G, Anderson JR, et al.** Long-term survival following cancer of the male breast in Northern Ireland. *Cancer* 1985; **55**: 648–52.

20. **Sulzok Z, Kves I.** Male breast tumors. *Eur J Surg Oncol* 1993; **19** (Suppl 1): 581–6.

21. **van Geel AN, van Slooten EA, Mavrunac M, Hart AA.** A retrospective study of male breast cancer in Holland. *Br J Surg* 1985; **72** (9): 724–7.

22. **Titus J, Sillar RW, Fenton LE.** Secretory breast carcinoma in a 9-year-old boy. *Aust N Z J Surg* 2000; **70** (2): 144–6.

23. **Winchester DJ, Goldschmidt RA, Khan SJ, et al.** Flow cytometric and molecular prognostic markers in male breast carcinoma patients [abstract]. Presented at the 46th Annual Cancer Symposium of the Society of Surgical Oncology, Los Angeles, March 18–21, 1993. [abstract].

24. **Yap HY, Tashima CK, Blumenschein GR, et al.** Male breast cancer: A natural history study. *Cancer* 1979; **44**: 748–54.

25. **Yildirim E, Berberoglu U.** Male breast cancer: a 22-year experience. *Eur J Surg Oncol* 1998; **24** (6): 548–52.

MALE BREAST CANCER: INFLUENCE OF T CATEGORY ON THE PROGNOSIS

Y.S. Got'ko, A.V. Sochka

Summary. *The study was designed to assess the prognostic value of T category, in particular, its effect on the survival, as well as duration of relapse free and metastasis free periods in men with breast cancer. The study involved 168 patients with histologically verified diagnosis. The size of the tumor was shown to be an important statistically relevant prognostic factor, which effects the patients' survival. The frequency of the generalized process does not depend on the tumor's size; the risk of remote metastases increases considerably in patients with any size of tumor provided that it grows into adjacent anatomic structures (category T4, TNM Classification). Statistically considerable differences in the rate of relapses depending on the tumor size were not found.*

Key Words: male breast cancer, T category, tumor size.

Адреса для листування:

88000, Ужгород, вул. Бродяковича, 2
Закарпатський обласний онкологічний
клінічний диспансер
E-mail: eugene@tn.uz.ua