

Чи може бути гормонотерапія елементом комбінованого радикального лікування хворих на низькодиференційований рак сечового міхура?

Мета роботи: визначити відмінності в захворюваності на низькодиференційований (G3) рак сечового міхура (PCM), показники загальної виживаності після радикального хірургічного лікування залежно від статі та стадії хвороби та оцінити можливий вплив гормональних факторів на дані відмінності і доцільність проведення відповідної гормональної терапії.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано за допомогою методу Каплан–Майєр 364 історії хвороби пацієнтів (чоловіків – 305, жінок – 59), які проходили радикальне хірургічне лікування з приводу G3 PCM із метою виявлення статистично значущої кореляції між статтю пацієнта, показниками захворюваності та результатами виживаності залежно від клінічної стадії PCM.

Результати досліджень та їх обговорення. Співвідношення чоловіків до жінок склало 5,2:1. Зі збільшенням клінічної стадії G3 PCM кількість захворілих жінок зменшується пропорційно стадії раку. Статистично достовірну відмінність виявлено лише між кривими виживаності хворих зі стадією IV G3 PCM з $p < 0,05$ з достовірно кращими результатами виживаності жінок. Результати 5-річної виживаності хворих в стадії II, III та IV кращі серед жінок. Дані попередніх досліджень вказують на зниження експресії андрогенних та зростання експресії естрогенних рецепторів зі збільшенням стадії PCM, що ймовірно впливає на ініціювання, прогресію PCM та модуляцію ними впливу інших етіологічних чинників PCM.

Ключові слова: рак сечового міхура; хірургічне лікування; виживаність; рецептори статевих гормонів.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Рак сечового міхура (PCM) є захворюванням з чітким значним переважанням захворюваності та смертності чоловічого населення. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України за 2017 рік співвідношення захворілих чоловіків до жінок складає 4,6:1, а саме, серед 4270 нових випадків частка пацієнтів чоловічої статі склала 3511, а жіночої – 759 випадків PCM [1]. Переважання чоловіків над жінками в групі захворілих пояснюють вищим рівнем тютюнокуріння, контактом із професійними, побутовими, екологічними шкідливими чинниками тощо [2]. PCM не є єдиною злоякісною хворобою, при якій чоловіки уражаються частіше від жінок. У більш частому виникненні в чоловіків раку товстого кишечника, шлунка, стравоходу та печінки вбачають визначну роль статевих стероїдних гормонів та активації андрогенних рецепторів (AR) [3]. Гормональний фон, різниця між рівнем андрогенів та естрогенів, а також різна експресія рецепторів до статевих гормонів також можуть мати вплив на захворюваність та перебіг PCM [4–7].

Мета роботи: визначити сучасні відмінності у захворюваності на низькодиференційований (G3) рак сечового міхура та показники загальної виживаності після радикального хірургічного лікування залежно від статі та стадії хвороби та оцінити можливий вплив гормональних факторів на ці від-

мінності і доцільність проведення відповідної гормональної терапії.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано 364 історії хвороби пацієнтів на G3 рак сечового міхура, які проходили радикальне хірургічне лікування в умовах урологічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру та кафедри онкології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця за період 2003–2016 рр., з метою виявлення статистично значущої кореляції між статтю пацієнта, показниками захворюваності та результатами виживаності залежно від клінічної стадії PCM. Методи статистичної обробки даних включали побудову кривих виживаності за методом Каплан–Майєр для визначення статистично значимих відмінностей між кривими виживання хворих за групами залежно від клінічної стадії хвороби (I, II, III та IV). Клінічну стадію PCM встановлювали на підставі класифікації AJCC [8]. Перевірку гіпотези про рівність показників виживаності хворих обох статей (двох функцій виживаності) залежно від клінічної стадії раку виконували за допомогою трьох статистичних критеріїв (log-rank, Wilcoxon, Tarone-Ware) при рівні значущості 0,05. Результати відмінностей між кривими виживаності вважалися значущими, якщо значення p було менше за 0,05 ($p < 0,05$).

З ДОСВІДУ РОБОТИ

Результати досліджень та їх обговорення. За означений період ретроспективного аналізу було проліковано 364 хворих на низькодиференційований РСМ. Чоловіків було 305, жінок – 59, співвідношення захворілих чоловіків до жінок склало 5,2:1. У таблиці 1 наведено розподіл хворих за статтю, стадією РСМ та виживаністю.

За даними таблиці 1, зі збільшенням клінічної стадії низькодиференційованого РСМ кількість захворілих жінок зменшується пропорційно стадії раку. При стадії I на одну захворілу жінку з G3 РСМ припадало 2,7 пацієнта чоловічої статі, при стадії II – 4,6, при стадії III – 5,7, при стадії IV

співвідношення було 8,1 захворілих чоловіків на одну жінку.

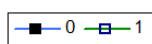
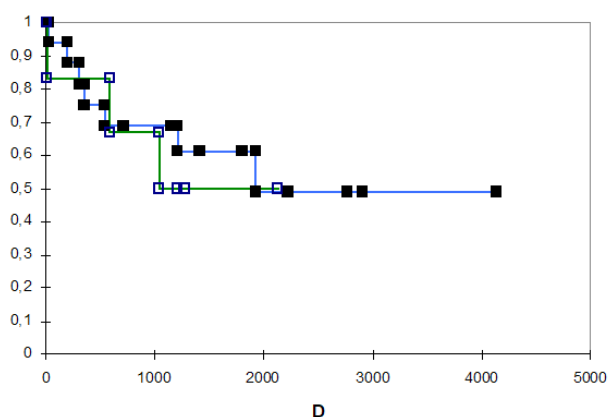
На рисунку 1 наведені криві виживаності Каплан–Майер для пацієнтів чоловічої та жіночої статі залежно від клінічної стадії (I, II, III та IV) низькодиференційованого РСМ з оцінкою достовірності різниці у виживаності p ; статистичний критерій з найнижчим значенням p .

Відповідно до результатів аналізу Каплан-Майєра статистично достовірну відмінність виявлено лише між кривими виживаності хворих зі стадією IV низькодиференційованого РСМ з $p < 0,05$ за всіма трьома статистичними критеріями з достовір-

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за статтю, стадією низькодиференційованого раку сечового міхура G3 РСМ та виживаністю

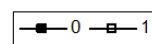
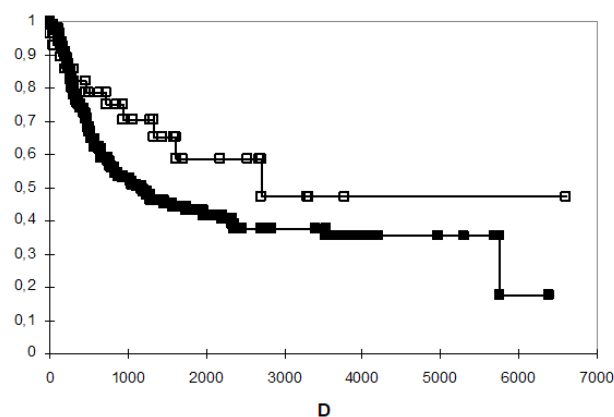
Стадія G3 РСМ	Чоловіки				Жінки				Загалом	Співвідношення чоловіки/жінки
	загалом	померлі	живі	% живих	загалом	померлі	живі	% живих		
I	16	7	9	56,3	6	3	3	50,0	22	2,7:1
II	130	78	52	40,0	28	11	17	60,7	158	4,6:1
III	102	72	30	29,4	18	13	5	27,8	120	5,7:1
IV	57	50	7	12,3	7	4	3	42,9	64	8,1:1
Загалом	305	207	98	32,1	59	31	28	47,5	364	5,2:1

Survival distribution function



Стадія I ($p=0,705$, Wilcoxon)

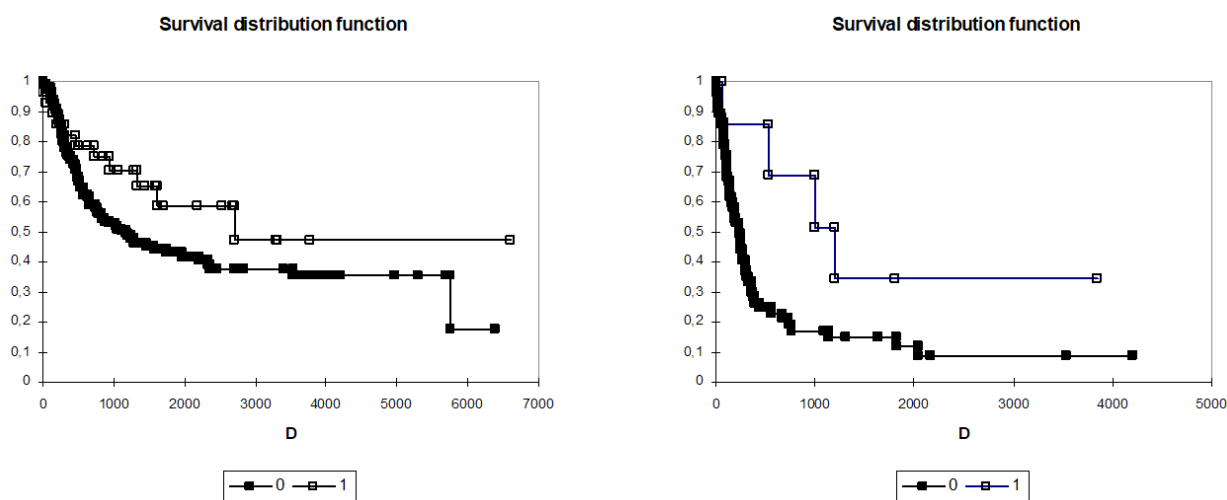
Survival distribution function



Стадія II ($p=0,102$, log rank)

Легенда: 0 – чоловіки, 1 – жінки.

Рис. 1. Криві загальної виживаності Каплан–Майєр хворих на низькодиференційований рак сечового міхура від статі та клінічної стадії РСМ



Легенда: 0 – чоловіки, 1 – жінки.

Стадія III (p=0,585, Wilcoxon)

Стадія IV (p=0,035 (Tarone-Ware))

Рис. 1. (продовження) Криві загальної виживаності Каплан–Майєр хворих на низькодиференційований рак сечового міхура від статі та клінічної стадії РСМ.

но кращими результати виживаності жінок. При раку стадії I відмінностей між кривими виживаності як візуально, так і на підставі статистичних розрахунків ($p=0,738$) немає. При стадій II, яка є найпоширенішою стадією РСМ, згідно з нашими даними, крива виживаності жінок вища від кривої виживаності у чоловіків, проте критерій p лише наближається до порогу значущості ($p=0,102$).

Результати 5-річної виживаності хворих на G3 РСМ згідно з аналізом кривих Каплан–Майєр залежно від стадії хвороби представлено в таблиці 2.

За даними таблиці 2 показники 5-річної виживаності при всіх стадіях G3 РСМ, окрім I, кращі серед жінок порівняно з результатами виживаності чоловіків. Результати гіршої виживаності жінок при стадії I пов'язані із малою вибіркою (лише 6 жінок).

Жіночу стать вважають фактором негативного прогнозу захворюваності та виживаності при раку сечового міхура згідно з даними ретроспективних статистичних досліджень. Так, у жінок РСМ вияв-

ляється на більш пізніх стадіях, і вони мають гірші прогнози виживаності, ніж чоловіки [4, 9–17]. Співвідношення канцер-специфічної летальності, спричиненої раком сечового міхура до захворюваності на рак у чоловіків нижче, ніж у жінок [18, 19]. РСМ має схильність до більш агресивного перебігу саме у жінок, і у них частіше діагностують низькодиференційовані форми раку [9, 13, 14, 16]. У жінок частіше діагностується місцево-поширений рак на момент встановлення первинного діагнозу [4, 13, 14, 16, 17], а вища стадія раку на момент встановлення діагнозу є незалежним фактором гіршого прогнозу виживаності [17, 20]. Жінки мають вищий ризик рецидиву, прогресії хвороби та смерті після радикального лікування [5, 13, 17, 21–28]. В більшості країн світу канцер-специфічна летальність, зумовлена раком сечового міхура, серед жінок вища від чоловіків [5, 29]. В інших публікаціях ситуація з захворюваністю жінок на РСМ представлена більш оптимістично [30–32]. Зокрема, Pichler et al. [33] вказали, що жіноча стать не є фактором гіршого прогнозу виживаності, але є фактором місцево-поширеного раку сечового міхура (стадія pT3) та виконання гетеротопічного відведення сечі після радикальної цистектомії.

Результати нашого дослідження відрізняються від наведених вище даних літератури стосовно захворюваності жінок на РСМ та вказують на те, що зі збільшенням стадії низькодиференційованого РСМ зменшується частка жінок серед захворілих, зокрема, кількість жінок з місцево-пошире-

Таблиця 2. Результати 5-річної виживаності хворих на низькодиференційований рак сечового міхура залежно від клінічної стадії

Стадія G3 РСМ	Чоловіки, %	Жінки, %
I	61	50
II	43	59
III	30	42
IV	12	34

ним РСМ значно менша, ніж чоловіків (майже 1 жінка на 6 чоловіків). Показники виживаності після хірургічного лікування G3 РСМ кращі серед жінок, ніж у чоловіків, а при IV стадії РСМ ці відмінності мають статистичну достовірність. Збільшення вибірки пацієнтів, особливо жіночої статі, зможе збільшити точність аналізу.

Розгляд відмінностей у біологічній поведінці РСМ, захворюваності та виживаності жінок і чоловіків через призму статевих стероїдних гормонів, експресії рецепторів до них та їх ролі у канцерогенезі РСМ надає цій проблемі нове забарвлення, що дає підставу вважати РСМ гормоно-залежною хворобою. Відомо, що рецептори до андрогенів виявляються в нормальному уротелію та в пухлинах сечового міхура як у чоловіків, так і у жінок [34, 35]. Експресія рецептора естрогенів β (ER β) в слизовій сечового міхура, зокрема в сечоміхуровому трикутнику та в шийці сечового міхура також є природною, з огляду на спільне походження цієї частини міхура і верхньої частини піхви [36], та може бути важливою для канцерогенезу РСМ [37–42]. Після менопаузи жінки мають вищий ризик розвитку РСМ, ніж до менопаузи [43]. Подібно до раку передміхурової залози, коли втрата експресії AR призводила до розвитку андроген-резистентного раку та метастатичної прогресії, вважається що низький рівень андрогенів у жінок може призводити до ранньої втрати експресії AR на клітинах уротелію та розвитку більш агресивних форм РСМ [44, 45].

У тканині РСМ виявлено експресію ферменту 5 α -редуктаза, який перетворює тестостерон на більш потужну форму андрогену, дегідротестостерон; втрата експресії цього ферменту спостерігається при розвитку агресивного РСМ (високої стадії рТ та вищого ступеня G) [34, 44]. Підвищена андроген-залежна чутливість уротелія до канцерогенів, послаблена деградація канцерогенів через андроген-залежні шляхи, або прямий онкогенний ефект андрогенів на уротелій, ймовірно, представляють молекулярні механізми патогенетичного впливу андрогенів на канцерогенез РСМ [46].

На тваринних моделях РСМ, спонтанний та хімічно-індукований РСМ частіше виникає у щурів чоловічої статі, ніж жіночої [47–49], лікування таких пухлин андроген-деприваційною терапією зменшувало розвиток хімічно-індукованих пухлин [47, 48, 50, 51]. В експерименті, успішне пригнічення розвитку РСМ із використанням антагоністів андрогенних рецепторів, малих інтерферуючих РНК (siRNA) проти андрогенних рецепторів, кастраційної терапії вказує на важливе значення сигнальних шляхів андрогенних рецепторів в роз-

витку та прогресії РСМ [46, 48]. Стан кастрації або нокаут AR пригнічує проліферацію клітин РСМ та збільшує апоптоз *in vitro*, також пригнічує ріст первинної пухлини РСМ *in vivo*, тим самим вказуючи на роль AR в прогресії РСМ [48, 50]. Екзогенний естроген помірно збільшував ріст клітин РСМ *in vitro*, тоді як антиестрогени (4-гідрокситамоксифен, ралоксифен) пригнічували їх ріст. Ралоксифен має властивість інгібувати проліферацію клітин уротеліальної карциноми та індукувати апоптоз через ER-залежний механізм [52].

При РСМ експресія AR знижується зі збільшенням клінічної стадії раку рТ та ступеня G до повної втрати експресії AR при рТ4 та G4 [44]. При рТ4 експресія AR спостерігається в 88,9 % клітин РСМ, та в 0 % при рТ3 [35]. Також в тканині РСМ в 85–100 % випадків експресуються коактиватори AR, які формують разом з AR транскрипційний комплекс [53]. Навпаки, експресія рецептора ER β в уротелії зростає з підвищенням клінічної стадії РСМ та ступеня клітинної атипії G [50]. При рТ4 експресія ER β в уротелії виявлена в 53 % клітин РСМ і в 75 % при рТ4; а залежно від ступеня клітинної атипії – в 58 % при G1-2 РСМ, та в 70 % при G3 РСМ [37].

Активация AR може впливати на інші сигнальні шляхи, які сприяють канцерогенезу [54], зокрема на взаємодію з β -катеніном, цикліном-d та рецептором епідермального фактора росту (EGFR), участь яких була продемонстрована в формуванні більш агресивних форм РСМ [55–57]. Андрогени пригнічують експресію тромбоспондину-1, антиангіогенного фактора; проте після кастрації його експресія зростала [58]. Також андрогени знижують експресію УГТ в уротелію (уридин-дифосфоглюкуронозил-трансферази, фермента, залученого в метаболізм ароматичних амінів у печінці), що сприяє розвитку та прогресії РСМ [44, 59, 60].

Таким чином, дані попередніх досліджень вказують на те, що існують біологічні відмінності у ініціюванні та прогресії РСМ між чоловіками та жінками. Розбіжності в захворюваності та результатах лікування РСМ між ними можуть бути пов'язані із впливом статевих гормонів, модуляцією ними впливу інших етіологічних чинників та експресією рецепторів до статевих стероїдних гормонів, що робить РСМ певною мірою гормоно-залежним захворюванням [61], особливо на ранніх клінічних стадіях, коли спостерігається зниження експресії AR та зростання експресії ER.

Тому в подальших дослідженнях заслуговує на увагу роль і місце експресії андрогенних та естрогенних рецепторів у тканині низькодиференційованого раку сечового міхура та ефективність ан-

ти-андрогенової терапії в запобіганні прогресії РСМ до занедбаних стадій та покращенні показників виживаності хворих на рак сечового міхура після хірургічного лікування.

Висновки. 1. Захворюваність жінок на низькодиференційований рак сечового міхура нижча за захворюваність чоловіків та змінюється обернено-пропорційно клінічній стадії раку: при I стадії співвідношення чоловіки/жінки є 2,7:1, при II стадії – 4,6:1, при III стадії – 5,7:1, при IV стадії – 8,1:1.

2. Показники 5-річної виживаності жінок хворих на низькодиференційований рак сечового міхура вищі, ніж чоловіків. Статистично достовірна відмінність у кращій виживаності жінок, ніж чоловіків виявлена лише між кривими виживаності хворих зі стадією IV ($p=0,035$). Для інших стадій G3 раку сечового міхура статистично значущих

відмінностей між кривими виживаності виявлено не було, що ймовірно є наслідком малої кількості жінок в досліджуваній групі.

3. Позитивна роль стероїдних статевих гормонів та експресії рецепторів до них в ініціації та прогресії раку сечового міхура слугує приводом для дослідження доцільності застосування та місця антиандрогеної та антиестрогенової терапії в комплексному лікуванні раку сечового міхура.

Перспективи подальших досліджень. Заслужовує на увагу роль і місце експресії андрогенних та естрогенних рецепторів у тканині низькодиференційованого раку сечового міхура та ефективність антиандрогенової терапії в запобіганні прогресії РСМ до занедбаних стадій та покращенні показників виживаності хворих на рак сечового міхура після хірургічного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2017–2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович [та ін.] // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – № 20. – 2018.
2. Muscle-invasive and metastatic bladder cancer / J. A. Witjes, M. Bruins R. Cathomas [et al.] // EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona. – EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2019.
3. Androgens and esophageal cancer: What do we know? / O. A. Sukocheva, B. Li, S. L. Due [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – P. 6146–6156.
4. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US / E. Scosyrev, K. Noyes, C. Feng, E. Messing // Cancer. – 2009. – Vol. 115. – P. 68–74.
5. Sex differences in incidence and mortality of bladder and kidney cancers: national estimates from 49 countries / H. Donsky, S. Coyle, E. Scosyrev, E. M. Messing // Urol. Oncol. – 2014. – Vol. 32 (1). – P. 40.e23–31.
6. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis / K. Dietrich, E. Demidenko, A. Schned [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2011. – Vol. 47. – P. 592–599.
7. Stenzl A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US / A. Stenzl // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 57. – P. 729.
8. AJCC cancer staging manual (7th ed) / In S. B. Edge, D. R. Byrd, C. C. Compton [et al.] eds. – New York, NY: Springer, 2010.
9. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature / S. F. Shariat, J. P. Sfakianos, M. J. Droller [et al.] // BJU Int. – 2010. – Vol. 105. – P. 300–308.
10. Gender differences in stage distribution of bladder cancer / N. A. Mungan, L. A. Kiemeny, J. A. van Dijk // Urology. – 2000. – Vol. 55. – P. 368–371.
11. Female bladder cancer: incidence, treatment, and outcome / E. Scosyrev, D. Trivedi, E. Messing // Curr. Opin. Urol. – 2010. – Vol. 20. – P. 404–408.
12. Transitional cell carcinoma of the bladder: racial and gender disparities in survival (1993 to 2002), stage and grade (1993 to 2007) / K. Mallin, K. A. David, P. R. Carroll [et al.] // J. Urol. – 2011. – Vol. 185. – P. 1631–1636.
13. Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients / L. A. Kluth, M. Rieken, E. Xylinas [et al.] // Eur. Urol. – 2014. – Vol. 66. – P. 913–919.
14. Effect of gender on outcomes following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a critical analysis of 1,994 patients / A. P. Mitra, E. C. Skinner, A. K. Schuckman [et al.] // Urol. Oncol. – 2014. – Vol. 32. – P. 52. e1-9.
15. Female gender is associated with a worse survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a competing risk analysis / J. C. Messer, S. F. Shariat, C. P. Dinney [et al.] // Urology. – 2014. – Vol. 83. – P. 863–867.
16. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis / H. Fajkovic, J. A. Halpern, E. K. Cha [et al.] // World J. Urol. – 2011. – Vol. 29. – P. 457–463.
17. Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort / A. Soave, R. Dahlem, J. Hansen [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2015. – Vol. 41. – P. 368–377.
18. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2008. – Vol. 58. – P. 71–96.
19. Cancer statistics, 2019 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J. Clin. – 2019. – Vol. 69. – P. 7–34.
20. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium / S. F. Shariat, P. I. Karakiewicz, G. S. Palapattu [et al.] // J. Urol. – 2006. – Vol. 176. – P. 2414–2422.
21. Gender disparities in hematuria evaluation and bladder cancer diagnosis: a population based analysis / T. Garg, L. C. Pinheiro, C. L. Atona [et al.] // J. Urol. – 2014. – Vol. 192. – P. 1072–1077.
22. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality / B. K. Hollenbeck, R. L. Dunn, Z. Ye [et al.] // Cancer. – 2010. – Vol. 116. – P. 5235–5242.
23. Female gender is associated with higher risk of disease recurrence in patients with primary T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder / L. A. Kluth, H. Fajkovic, E. Xylinas [et al.] // World J. Urol. – 2013. – Vol. 31. – P. 1029–1036.

24. Sex-specific differences in the quality of treatment of muscle-invasive bladder cancer do not explain the overall survival discrepancy / M. J. Krimphove, J. Szymaniak, M. Marchese [et al.] // *Eur. Urol. Focus.* – 2019. – pii: S2405-4569(19)30156-7.
25. Review on gender differences in non-muscle invasive bladder cancer / K. Bilski, Ł. Zapała, M. A. Skrzypczyk [et al.] // *Transl. Androl. Urol.* – 2019. – Vol. 8. – P. 12–20.
26. Differences in cancer survival by sex: a population-based study using cancer registry data / N. Afshar, D. R. English, V. Thursfield [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2018. – Vol. 29. – P. 1059–1069.
27. Seo M. Demographic and survivorship disparities in non-muscle-invasive bladder cancer in the United States / M. Seo, J. R. Langabeer II // *J. Prev. Med. Public Health.* – 2018. – Vol. 51. – P. 242–247.
28. Gender specific differences in disease-free, cancer specific and overall survival after radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis / A. Uhlig, A. Seif Amir Hosseini, J. Simon [et al.] // *J. Urol.* – 2018. – Vol. 200. – P. 48–60.
29. The gender difference and mortality-to-incidence ratio relate to health care disparities in bladder cancer: National estimates from 33 countries / S. C. Wang, W. W. Sung, Y. L. Kao [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 4360.
30. Andreassen B. K. Bladder cancer survival: Women better off in the long run / B. K. Andreassen, T. K. Grimsrud, E. S. Haug // *Eur. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 95. – P. 52–58.
31. Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes / F. M. Patafio, D. Robert Siemens, X. Wei, C. M. Booth // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2015. – Vol. 9. – P. 269–274.
32. Gender and mortality after radical cystectomy: Competing risk analysis / U. Heberling, R. Koch, M. Hübler [et al.] // *Urol. Int.* – 2018. – Vol. 101. – P. 293–299.
33. Gender-related outcome in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy / R. Pichler, J. Fritz, I. Heidegger [et al.] // *J. Cancer.* – 2017. – Vol. 8. – P. 3567–3574.
34. Immunodetection of androgen receptor in human urinary bladder cancer / Y. H. Zhuang, M. Bläuer, T. Tammela, P. Tuohimaa // *Histopathology.* – 1997. – Vol. 30. – P. 556–562.
35. Androgen receptor expression is inversely correlated with pathologic tumor stage in bladder cancer / S. Boorjian, S. Ugras, N. P. Mongan [et al.] // *Urology.* – 2004. – Vol. 64. – P. 383–388.
36. Saez S. Evidence of estrogen receptors in the trigone area of human urinary bladder / S. Saez, P. M. Martin // *J. Steroid. Biochem.* – 1981. – Vol. 15. – P. 317–320.
37. Expression of estrogen receptors-alpha and -beta in bladder cancer cell lines and human bladder tumor tissue / S. S. Shen, C. L. Smith, J. T. Hsieh [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. – P. 2610–2616.
38. Analysis of the prognostic relevance of sex-steroid hormonal receptor mRNA expression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder / P. Erben, D. Sikic, R. M. Wirtz [et al.] // *Virchows Arch.* – 2019. – Vol. 474. – P. 209–217.
39. Effects of androgen and estrogen receptor signaling pathways on bladder cancer initiation and progression / G. Godoy, G. Gakis, C. L. Smith, O. Fahmy // *Bladder Cancer.* – 2016. – Vol. 2. – P. 127–137.
40. Ide H. Steroid hormone receptor signals as prognosticators for urothelial tumor / H. Ide, H. Miyamoto // *Dis. Markers.* – 2015. – P. 840640.
41. Roles of ER β and GPR30 in proliferative response of human bladder cancer cell to estrogen / W. Huang, Y. Chen, Y. Liu [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – P. 251780.
42. The estrogen pathway: Estrogen receptor- α , progesterone receptor, and estrogen receptor- β expression in radical cystectomy urothelial cell carcinoma specimens / W. Tan, S. Boorjian, P. Advani [et al.] // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2015. – Vol. 13. – P. 476–484.
43. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women / M. McGrath, D. S. Michaud, I. De Vivo // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 163. – P. 236–244.
44. Gender and bladder cancer: A collaborative review of etiology, biology, and outcomes / J. Dobruch, S. Daneshmand, M. Fisch [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 69. – P. 300–310.
45. Gakis G. Gender-specific differences in muscle-invasive bladder cancer: the concept of sex steroid sensitivity / G. Gakis, A. Stenzl // *World J. Urol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1059–1064.
46. Androgen dependent regulation of bacillus Calmette-Guerin induced interleukin-6 expression in human transitional carcinoma cell lines / F. Chen, P. Langenstroer, G. Zhang [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 2009–2013.
47. Effects of sex hormones on development of urinary bladder tumours in rats induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine / E. Okajima, T. Hiramatsu, K. Iriya [et al.] // *Urol. Res.* – 1975. – Vol. 3. – P. 73–79.
48. Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals / H. Miyamoto, Z. Yang, Y. T. Chen [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 558–568.
49. Boorman G. A. Animal model of human disease: carcinoma of the ureter and urinary bladder / G. A. Boorman // *Am. J. Pathol.* – 1977. – Vol. 88. – P. 251–254.
50. Expression of androgen and oestrogen receptors and its prognostic significance in urothelial neoplasm of the urinary bladder / H. Miyamoto, J. L. Yao, A. Chaux [et al.] // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 109. – P. 1716–1726.
51. Promoting effects and mechanisms of action of androgen in bladder carcinogenesis in male rats / S. Imada, H. Akaza, Y. Ami [et al.] // *Eur. Urol.* – 1997. – Vol. 31. – P. 360–364.
52. Hoffman K. L. Raloxifene inhibits growth of RT4 urothelial carcinoma cells via estrogen receptor-dependent induction of apoptosis and inhibition of proliferation / K. L. Hoffman, S. P. Lerner, C. L. Smith // *Horm. Cancer.* – 2013. – Vol. 4. – P. 24–35.
53. Expression and significance of androgen receptor coactivators in urothelial carcinoma of the bladder / S. A. Boorjian, H. V. Heemers, I. Frank [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2009. – Vol. 16. – P. 123–137.
54. Lombard A. P. The emerging role of the androgen receptor in bladder cancer / A. P. Lombard, M. Mudryj // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2015. – Vol. 22. – P. R265–77.
55. The impact of cyclin D1 overexpression on the prognosis of bladder cancer: a meta-analysis / B. Ren, W. Li, Y. Yang, S. Wu // *World J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 55.
56. Exploration of bladder cancer molecular mechanisms based on miRNA-mRNA regulatory network / W. Li, J. Liu, D. Zou, [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2017. – Vol. 37. – P. 1461–1468.
57. Prognostic role of HER2 expression in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Zhao, W. Xu, Z. Zhang [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2015. – Vol. 47. – P. 87–94.
58. Androgenic dependence of exophytic tumor growth in a transgenic mouse model of bladder cancer: a role for thrombospondin-1 / A. M. Johnson, M. J. O'Connell, H. Miyamoto [et al.] // *BMC Urol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 7.
59. Zhang Y. Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: the impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens / Y. Zhang // *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog Ecotoxicol. Rev.* – 2013. – Vol. 31. – P. 287–304.

60. Androgen receptor signals regulate UDP-glucuronosyltransferases in the urinary bladder: a potential mechanism of androgen-induced bladder carcinogenesis / K. Izumi, Y. Zheng, J. W. Hsu // *Mol. Carcinog.* – 2013. – Vol. 52. – P. 94–102.

61. Molecular classification of bladder cancer. Possible similarities to breast cancer / R. M. Wirtz, V. Fritz, R. Stöhr, A. Hartmann // *Pathologie.* – 2016. – Vol. 37. – P. 52–60.

REFERENCES

- Fedorenko, Z.P., Mykhayilovych, Yu.Y., Hulak, L.O., Horokh, Ye.L., Ryzhov, A.Yu., Sumkina, O.V., & Kutsenko, L.B. (2019). Rak v Ukraini, 2017-2018. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity]. *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy – Bulletin of the National Cancer Register of Ukraine*, 20, 100 [in Ukrainian].
- Witjes, J.A., Bruins, M., Cathomas, R., Compérat, E., Cowan, N.C., Gakis, G. ..., & Veskimäe, E. (2019). *Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona.* The Netherlands, Arnhem: EAU Guidelines Office.
- Sukocheva, O.A., Li, B., Due, S.L., Hussey, D.J., & Watson, D.I. (2015). Androgens and esophageal cancer: What do we know? *World J. Gastroenterol.*, 21, 6146-6156.
- Scosyrev, E., Noyes, K., Feng, C., & Messing, E. (2009). Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*, 115, 68-74.
- Donsky, H., Coyle, S., Scosyrev, E., & Messing, E.M. (2014). Sex differences in incidence and mortality of bladder and kidney cancers: national estimates from 49 countries. *Urol. Oncol.*, 32 (1), 40.e23-31.
- Dietrich, K., Demidenko, E., Schned, A., Zens, M.S., Heaney, J., & Karagas, M.R. (2011). Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur. J. Cancer*, 47, 592-599.
- Stenzl, A. (2010). Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur. Urol.*, 57, 729.
- Edge, S.B., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F., & Trotti, A. (Eds.) (2010). *AJCC cancer staging manual (7th ed)*. New York, NY: Springer.
- Shariat, S.F., Sfakianos, J.P., Droller, M.J., Karakiewicz, P.I., Meryn, S., & Bochner, B.H. (2010). The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int.*, 105, 300-308.
- Mungan, N.A., Kiemeny, L.A., & van Dijck, J.A. (2000). Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology*, 55, 368-371.
- Scosyrev, E., Trivedi, D., & Messing, E. (2010). Female bladder cancer: incidence, treatment, and outcome. *Curr. Opin. Urol.*, 20, 404-408.
- Mallin, K., David, K.A., Carroll, P.R., Milowsky, M.I., & Nanus, D.M. (2011). Transitional cell carcinoma of the bladder: racial and gender disparities in survival (1993 to 2002), stage and grade (1993 to 2007). *J. Urol.*, 185, 1631-1636.
- Kluth, L.A., Rieken, M., Xylinas, E., Kent, M., Rink, M., Rouprêt, M., ..., & Shariat, S.F. (2014). Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients. *Eur. Urol.*, 66, 913-919.
- Mitra, A.P., Skinner, E.C., Schuckman, A.K., Quinn, D.I., Dorff, T.B., & Daneshmand, S. (2014). Effect of gender on outcomes following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a critical analysis of 1,994 patients. *Urol. Oncol.*, 32, 52.e1-9.
- Messer, J.C., Shariat, S.F., Dinney, C.P., Novara, G., Fradet, Y., Kassouf, W. ..., & Svatek, R.S. (2014). Female gender is associated with a worse survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a competing risk analysis. *Urology*, 83, 863-867.
- Fajkovic, H., Halpern, J.A., Cha, E.K., Bahadori, A., Chromecki, T.F., Karakiewicz, P.I., ..., & Shariat, S.F. (2011). Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J. Urol.*, 29, 457-463.
- Soave, A., Dahlem, R., Hansen, J., Weisbach, L., Minner, S., & Engel, O., ..., & Rink, M. (2015). Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 41, 368-377.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., & Thun, M.J. (2008). Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J. Clin.*, 58, 71-96.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.*, 69, 7-34.
- Shariat, S.F., Karakiewicz, P.I., Palapattu, G.S., Lotan, Y., Rogers, C.G., Amiel, G.E., ..., & Lerner, S.P. (2006). Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J. Urol.*, 176, 2414-2422.
- Garg, T., Pinheiro, L.C., Atoria, C.L., Donat, S.M., Weissman, J.S., Herr, H.W., & Elkin, E.B. (2014). Gender disparities in hematuria evaluation and bladder cancer diagnosis: a population based analysis. *J. Urol.*, 192, 1072-1077.
- Hollenbeck, B.K., Dunn, R.L., Ye, Z., Hollingsworth, J.M., Skolarus, T.A., Kim, S.P., ..., & Miller, D.C. (2010). Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. *Cancer*, 116, 5235-5242.
- Kluth, L.A., Fajkovic, H., Xylinas, E., Crivelli, J.J., Passoni, N., Rouprêt, M., ..., & Gontero, P. (2013). Female gender is associated with higher risk of disease recurrence in patients with primary T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J. Urol.*, 31, 1029-1036.
- Krimphove, M.J., Szymaniak, J., Marchese, M., Tully, K.H., D'Andrea, D., Mossanen, M., ..., & Trinh, Q.-D. (2019). Sex-specific differences in the quality of treatment of muscle-invasive bladder cancer do not explain the overall survival discrepancy. *Eur. Urol. Focus*. pii: S2405-4569(19)30156-7.
- Bilski, K., Zapala, Ł., Skrzypczyk, M.A., Oszczudłowski, M., & Dobruch, J. (2019). Review on gender differences in non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl. Urol.*, 8, 12-20.
- Afshar, N., English, D.R., Thursfield, V., Mitchell, P.L., Te Marvelde, L., Farrugia, H., ..., & Milne, R.L. (2018). Differences in cancer survival by sex: a population-based study using cancer registry data. *Cancer Causes Control*, 29, 1059-1069.
- Seo, M., & Langabeer Ii, J.R. (2018). Demographic and Survivorship Disparities in Non-muscle-invasive Bladder Cancer in the United States. *J. Prev. Med. Public Health*, 51, 242-247.
- Uhlig, A., Seif Amir Hosseini, A., Simon, J., Lotz, J., Trojan, L., Schmid, M., & Uhlig, J. (2018). Gender specific differences in disease-free, cancer specific and overall survival after radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J. Urol.*, 200, 48-60.

29. Wang, S.C., Sung, W.W., Kao, Y.L., Hsieh, T.Y., Chen, W.J., Chen, S.L., & Chang, H.R. (2017). The gender difference and mortality-to-incidence ratio relate to health care disparities in bladder cancer: National estimates from 33 countries. *Sci. Rep.*, 7, 4360.
30. Andreassen, B.K., Grimsrud, T.K., & Haug, E.S. (2018). Bladder cancer survival: Women better off in the long run. *Eur. J. Cancer*, 95, 52-58.
31. Patafio, F.M., Robert Siemens, D., Wei, X., & Booth, C.M. (2015). Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes. *Can. Urol. Assoc. J.*, 9, 269-274.
32. Heberling, U., Koch, R., Hübler, M., Baretton, G.B., Hakenberg, O.W., Wirth, M.P., & Froehner, M. (2018). Gender and mortality after radical cystectomy: Competing risk analysis. *Urol. Int.*, 101, 293-299.
33. Pichler, R., Fritz, J., Heidegger, I., Oberaigner, W., Horninger, W., & Hochleitner, M. (2017). Gender-related outcome in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy. *J. Cancer*, 8, 3567-3574.
34. Zhuang, Y.H., Bläuer, M., Tammela, T., & Tuohimaa, P. (1997). Immunodetection of androgen receptor in human urinary bladder cancer. *Histopathology*, 30, 556-562.
35. Boorjian, S., Ugras, S., Mongan, N.P., Gudas, L.J., You, X., Tickoo, S.K., & Scherr, D.S. (2004). Androgen receptor expression is inversely correlated with pathologic tumor stage in bladder cancer. *Urology*, 64, 383-388.
36. Saez, S., & Martin, P.M. (1981). Evidence of estrogen receptors in the trigone area of human urinary bladder. *J. Steroid Biochem.*, 15, 317-320.
37. Shen, S.S., Smith, C.L., Hsieh, J.T., Yu, J., Kim, I.Y., Jian, W., ..., & Lerner, S.P. (2006). Expression of estrogen receptors-alpha and -beta in bladder cancer cell lines and human bladder tumor tissue. *Cancer*, 106, 2610-2616.
38. Erben, P., Sikic, D., Wirtz, R.M., Martini, T., Weis, C.A., Breyer, J., ..., & Bolenz, C. (2019). Analysis of the prognostic relevance of sex-steroid hormonal receptor mRNA expression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch.*, 474, 209-217.
39. Godoy, G., Gakis, G., Smith, C.L., & Fahmy, O. (2016). Effects of androgen and estrogen receptor signaling pathways on bladder cancer initiation and progression. *Bladder Cancer*, 2, 127-137.
40. Ide, H., & Miyamoto, H. (2015). Steroid hormone receptor signals as prognosticators for urothelial tumor. *Dis. Markers*, 840640.
41. Huang, W., Chen, Y., Liu, Y., Zhang, Q., Yu, Z., Mou, L., ..., & Gui, Y. (2015). Roles of ER β and GPR30 in proliferative response of human bladder cancer cell to estrogen. *Biomed. Res. Int.*, 251780.
42. Tan, W., Boorjian, S., Advani, P., Farmer, S., Lohse, C., Cheville, J., ..., & Leibovich, B. (2015). The estrogen pathway: Estrogen receptor- α , progesterone receptor, and estrogen receptor- β expression in radical cystectomy urothelial cell carcinoma specimens. *Clin. Genitourin Cancer*, 13, 476-484.
43. McGrath, M., Michaud, D.S., & De Vivo, I. (2006). Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J. Epidemiol.*, 163, 236-244.
44. Dobruch, J., Daneshmand, S., Fisch, M., Lotan, Y., Noon, A.P., Resnick, M.J., ..., & Boorjian, S.A. (2016). Gender and bladder cancer: A collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Eur. Urol.*, 69, 300-310.
45. Gakis, G., & Stenzl, A. (2013). Gender-specific differences in muscle-invasive bladder cancer: the concept of sex steroid sensitivity. *World J. Urol.*, 31, 1059-1064.
46. Chen, F., Langenstroer, P., Zhang, G., Iwamoto, Y., & See, W. (2003). Androgen dependent regulation of bacillus Calmette-Guerin induced interleukin-6 expression in human transitional carcinoma cell lines. *J. Urol.*, 170, 2009-2013.
47. Okajima, E., Hiramatsu, T., Iriya, K., Ijuin, M., Matsushima, S., & Yamada, K. (1975). Effects of sex hormones on development of urinary bladder tumours in rats induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Urol. Res.*, 3, 73-79.
48. Miyamoto, H., Yang, Z., Chen, Y.T., Ishiguro, H., Uemura, H., Kubota, Y., ..., & Chang, C. (2007). Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals. *J. Natl. Cancer Inst.*, 99, 558-568.
49. Boorman, G.A. (1977). Animal model of human disease: carcinoma of the ureter and urinary bladder. *Am. J. Pathol.*, 88, 251-254.
50. Miyamoto, H., Yao, J.L., Chaux, A., Zheng, Y., Hsu, I., Izumi, K., ..., & Yeh, S. (2012). Expression of androgen and oestrogen receptors and its prognostic significance in urothelial neoplasm of the urinary bladder. *BJU Int.*, 109, 1716-1726.
51. Imada, S., Akaza, H., Ami, Y., Koiso, K., Ideyama, Y., & Takenaka, T. (1997). Promoting effects and mechanisms of action of androgen in bladder carcinogenesis in male rats. *Eur. Urol.*, 31, 360-364.
52. Hoffman, K.L., Lerner, S.P., & Smith, C.L. (2013). Raloxifene inhibits growth of RT4 urothelial carcinoma cells via estrogen receptor-dependent induction of apoptosis and inhibition of proliferation. *Horm. Cancer*, 4, 24-35.
53. Boorjian, S.A., Heemers, H.V., Frank, I., Farmer, S.A., Schmidt, L.J., Sebo, T.J., & Tindall, D.J. (2009). Expression and significance of androgen receptor coactivators in urothelial carcinoma of the bladder. *Endocr. Relat. Cancer*, 16, 123-137.
54. Lombard, A.P., & Mudryj, M. (2015). The emerging role of the androgen receptor in bladder cancer. *Endocr. Relat. Cancer*, 22, R265-77.
55. Ren, B., Li, W., Yang, Y., & Wu, S. (2014). The impact of cyclin D1 overexpression on the prognosis of bladder cancer: a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.*, 12, 55.
56. Li, W., Liu, J., Zou, D., Cai, X., Wang, J., Wang, J., ..., & Xu, Y. (2017). Exploration of bladder cancer molecular mechanisms based on miRNA-mRNA regulatory network. *Oncol. Rep.*, 37, 1461-1468.
57. Zhao, J., Xu, W., Zhang, Z., Song, R., Zeng, S., Sun, Y., & Xu, C. (2015). Prognostic role of HER2 expression in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.*, 47, 87-94.
58. Johnson, A.M., O'Connell, M.J., Miyamoto, H., Huang, J., Yao, J.L., Messing, E.M., & Reeder, J.E. (2008). Androgenic dependence of exophytic tumor growth in a transgenic mouse model of bladder cancer: a role for thrombospondin-1. *BMC Urol.*, 8, 7.
59. Zhang, Y. (2013). Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: the impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 31, 287-304.
60. Izumi, K., Zheng, Y., & Hsu, J.W. (2013). Androgen receptor signals regulate UDP-glucuronosyltransferases in the urinary bladder: a potential mechanism of androgen-induced bladder carcinogenesis. *Mol. Carcinog*, 52, 94-102.
61. Wirtz, R.M., Fritz, V., Stöhr, R., & Hartmann, A. (2016). Molecular classification of bladder cancer. Possible similarities to breast cancer. *Pathologe*, 37, 52-60.

Отримано 04.07.2019

Електронна адреса для листування: e-mail: pavel_3@hotmail.com

P. G. YAKOVLEV

O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

CAN HORMONE THERAPY BE A PART OF RADICAL DEFINITIVE TREATMENT OF HIGH-GRADE BLADDER CANCER PATIENTS?

The aim of the work: to determine the difference in high-grade (G3) bladder cancer (BC) morbidity, overall survival after radical surgical treatment depending on the gender of the patients, stage of BC, and to assess the potential impact of hormones on these differences and rationale for hormonal treatment in this disease.

Materials and Methods. We performed retrospective analysis of medical records of 364 G3 BC patients after radical surgical treatment with Kaplan-Meier method to determine correlation between gender, incidence and survival outcomes depending on clinical stage of BC.

Results and Discussion. There were 305 males and 59 females. Overall male/female ratio was 5.2:1. The higher the G3 BC stage, the less diseased females were. Statistically significant difference ($p < 0.05$) between survival curves was detected in patients with Stage IV BCa with better results among females. Overall 5-year survival of patients stage II, III, IV was higher among females. Prior studies point at decrease in expression of androgen receptors and rise in estrogen receptor expression with higher stages of BC. These facts may influence the initiation, progression of BC, and effect of other BC etiological factors.

Conclusions. The female G3 BC patients demonstrate lower incidence and higher survival after surgical treatment than males. The study of expression of sex steroid hormone receptors in G3 BC tissue, efficiency of hormonal treatment to prevent the advance of the disease and improve the survival results after surgical treatment deserves further attention.

Key words: high-grade bladder cancer; surgical treatment; survival; steroid hormone receptors.

П. Г. ЯКОВЛЕВ

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

МОЖЕТ ЛИ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БЫТЬ КОМПОНЕНТОМ КОМБИНИРОВАННОГО РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ?

Цель работы: определить различия в заболеваемости низкодифференцированным (G3) раком мочевого пузыря (РМП), показатели общей выживаемости после радикального хирургического лечения в зависимости от пола пациента, стадии РМП, оценить возможное влияние гормональных факторов на эти различия и целесообразность проведения соответствующей гормональной терапии.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано с помощью метода Каплан–Майер 364 истории болезни пациентов (мужчин – 305, женщин – 59) радикально прооперированных по поводу первичного G3 РМП с целью выявления статистически значимой корреляции между полом пациента, показателями заболеваемости и результатами выживаемости в зависимости от клинической стадии РМП.

Результаты исследований и их обсуждение. Соотношение заболевших мужчин и женщин 5,2:1. С увеличением клинической стадии G3 РМП количество заболевших женщин уменьшается обратно-пропорционально стадии рака. Статистически достоверное отличие выявлено лишь между кривыми выживаемости больных в стадии IV G3 РМП с $p < 0,05$ с достоверно лучшими показателями выживаемости женщин. Результаты 5-летней выживаемости больных стадии II, III и IV выше среди женщин. Данные предыдущих исследований указывают на снижение экспрессии андрогенных и увеличение экспрессии эстрогенных рецепторов с увеличением стадии РМП, что вероятно влияет на инициацию, прогрессию РМП и модуляцию ими влияния других этиологических факторов РМП.

Ключевые слова: низкодифференцированный рак мочевого пузыря; хирургическое лечение; выживаемость; рецепторы половых гормонов.