

*К.С. Николаев***КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН**

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Рак молочной железы у мужчин (МРМЖ) встречается в 100 раз реже, чем у женщин. К основным факторам риска относят: мутацию генов BRCA 1 и 2, синдром Клайнфельтера, алкоголь, заболевания печени, ожирение. Клинические исследования, маммография и ультразвуковое исследование являются информативными и высокочувствительными для своевременного выявления этих опухолей, но редко выполняются из-за недостаточной информированности врачей общей практики. Местное лечение включает мастэктомию по Пэйти и лучевую терапию. Адювантное системное лечение определяется рTNM стадией и, как правило, предусматривает назначение тамоксифена.

Ключевые слова: мужской рак молочной железы, клинические и морфологические признаки

Рак молочной железы у мужчин (МРМЖ)—редко встречающееся заболевание, которое изучалось ограниченным числом исследователей. Проведение рандомизированных клинических исследований затруднено из-за редкости заболевания. На сегодняшний день опубликованы результаты только одного рандомизированного исследования результатов адъювантной химиотерапии [2]. В основном, данные о РМЖ у мужчин были собраны благодаря ретроспективным исследованиям за последние несколько десятилетий, и рекомендации по лечению были экстраполированы из результатов исследований у женщин, заболевших РМЖ.

Интерес к РМЖ у мужчин возрастает из-за увеличения распространения этого заболевания [5]. Частота заболевания у мужчин составляет около 0,7 % от всех случаев РМЖ [1]. Средний возраст мужчин с РМЖ—67 лет, что на 5 лет больше, чем у женщин; при этом возраст заболевших варьирует от 5 до 93 лет [1]. Риск развития РМЖ у мужчин устойчиво возрастает с увеличением возраста вплоть до плато к 80 годам [4]. Так же, как и заболеваемость РМЖ у женщин, заболеваемость РМЖ у мужчин растёт: на 26% за последние 25 лет [5].

К основным факторам риска РМЖ у мужчин относятся: дисгормональные нарушения, синдром Клайнфельтера, облучение грудной клетки, мутация генов BRCA1 и BRCA2. Злоупотребле-

ние алкоголем, заболевания печени, ожирение и диета были рассмотрены в качестве факторов риска, но результаты различных исследований противоречивы [6]. Описана связь гинекомастии и РМЖ у мужчин: около 30-70 % случаев «мужского» РМЖ развивается на фоне гинекомастии, в частности, её узловой (очаговой) формы [7].

Диагноз РМЖ у мужчин в далеко зашедших стадиях устанавливается без особого труда. Диагностика на ранних стадиях не менее затруднительна, чем у женщин. Необходимо дифференцировать РМЖ и гинекомастию. Поражение лимфатических узлов—довольно частое явление (у 50,9% больных), что связано с поздним обращением к врачу. Маммография позволяет дифференцировать рак от диффузных и узловатых форм гинекомастии, а также псевдогинекомастии. До сих пор маммография используется редко у мужчин из-за технических трудностей получения изображения железы. У располневших мужчин с крупными молочными железами и у пациентов с гинекомастией маммография является полезной диагностической процедурой. Ультрасонография даёт дополнительную информацию, но уступает в точности диагностики РМЖ у мужчин. Галактография выполняется при наличии выделений из соска, помогая идентифицировать непальпируемый очаг. С целью окончательной постановки диагноза применяется тонкоигольная биопсия или трепан-биопсия с последующим патоморфологическим исследованием материала. В сложных клинических ситуациях уплотнение или несколько уплотнений в зоне молочной железы подлежат удалению (по типу эксцизионной биопсии с гистологическим исследованием) [1].

Приблизительно в 90 % случаев РМЖ у мужчин экспрессирует рецепторы эстрогенов, в 81 %—рецепторы прогестерона [5]. Рецепторы HER2/neu у мужчин экспрессируются с меньшей частотой [3]. Целесообразность назначения цитотоксической адъювантной химиотерапии остаётся спорной. Учитывая превалирование случаев гормон-положительных форм, адъювантная и лечебная эндокринотерапия должна играть важную роль. Если эффективность антиэстрогенов (тамоксифена) подтверждается во многих исследованиях, то роль ингибиторов ароматазы в отличие от РМЖ у женщин оста-

ётся неясной. Необходимы дальнейшие исследования для понимания биологических основ заболевания с целью оптимизации лечения пациентов мужского пола. Отсутствуют работы по выделению биологических подтипов РМЖ у мужчин, их прогностическому значению.

Таким образом, все аспекты, касающиеся как своевременной диагностики, так и эффективно-го лечения РМЖ у мужчин представляются актуальными для дальнейшего углубленного исследования.

Материалы и пациенты

Была проанализирована база данных первого в РФ Канцер-регистра, включающего информацию более чем на 5000 больных РМЖ обоих полов, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Городском клиническом онкологическом диспансере, из которых были отобраны все случаи РМЖ у мужчин (n=33), получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 1993 г. по 2012 г.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 62 года (диапазон от 29 до 79 лет). При анализе факторов риска были получены следующие результаты: ожирение среди всех факторов риска составило 38% [избыточная масса тела была отмечена у 30% больных, ожирение различной степени (I—III) у 24%, у 46% больных была нормальная масса тела]; заболевания предстательной железы—28%, употребление алкоголя—20%, отягощённый семейный анамнез—12%, заболевания яичек—4% и профессиональные риски—4% (рис. 1, 2).

Большинство пациентов (около 60%) обращались к врачу только спустя 1 год после появления первых признаков заболевания. Только в 39 % случаев пациентам была выполнена маммография, и во всех случаях рентгенологически был идентифицирован опухолевый узел на фоне гинекомастии. УЗИ молочных желёз выполнялось в 67% случаях, и во всех случаях были

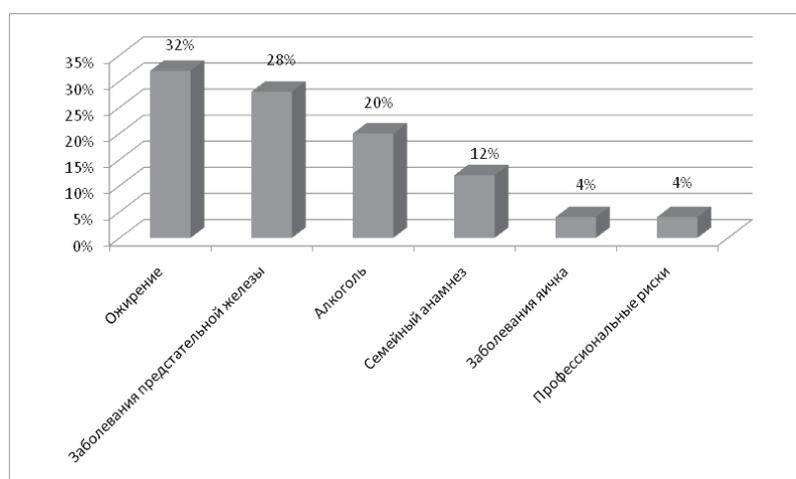


Рис. 1. Структура факторов риска РМЖ у мужчин (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 1993–2012 гг.)

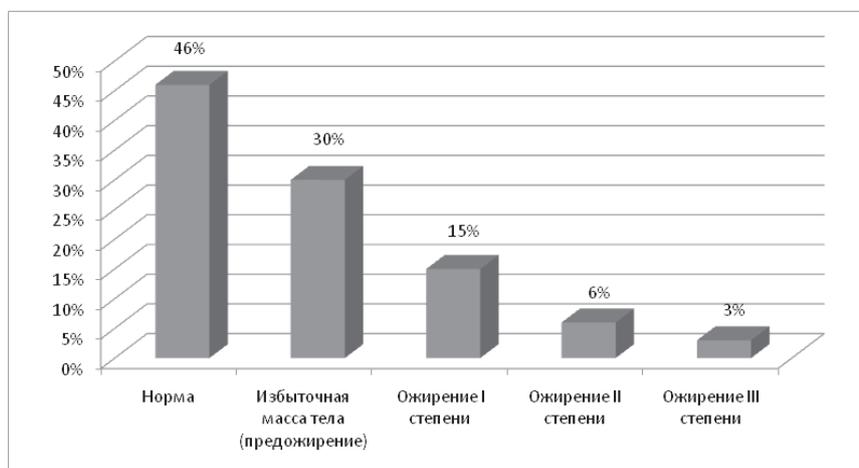


Рис. 2. Распределение мужчин – больных РМЖ по индексу массы тела (ИМТ) (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 1993–2012 гг.)



Рис. 3. Алгоритм диагностики рака молочной железы у мужчин

Таблица 1.

Характеристика методов получения изображения молочной железы у мужчин в норме и при различных патологических состояниях

Состояние	Маммография	Ультразвуковое исследование	Цитология
Норма	Участок жира с несколькими тяжами протоков и соединительной ткани	Изоэхогенные жировые дольки	Жир
Гинекомастия	Треугольной или округлой формы участок уплотнения с фигурно изрезанным ретроареолярным краем	Чётко отграниченная ретроареолярная гипозоногенная зона дисквидной или треугольной формы	Двухфазные эпителиальные и стромальные фрагменты
Папиллярные структуры	Отграниченное образование с сателлитными узелками и микрокальцификацией	Плотное солидное или смешанное кистозное образование	Клеточный мазок с преобладанием макрофагов, окрашенных гемосидерином
Рак	Эксцентричное нечёткое плотное узловое образование со спикулами. Часто отёк кожи и втяжение соска	Гиперэхогенное плотное узловое образование с нечёткими контурами со спикулами или угловыми «ломаными» краями	Клеточный мазок с единичными злокачественными клетками или комплексами злокачественных клеток

выявлены характерные ультразвуковые признаки злокачественной опухоли. В 100% случаях опухолевый узел располагался субареолярно, в 90% случаях отмечалось втяжение соска. В 1 случае цитологическое исследование, выполняемое на догоспитальном этапе показало ложноотрицательный результат и в 1 случае—ложноположительный (рис. 3, табл. 1). В 100% случаях всем больным выполнялась радикальная мастэктомия.

В 11% случаев заболевание было выявлено на I стадии, в 43%—на II стадии, в 29%—на III стадии и в 18%—на IV стадии (рис. 4). Гистологические типы рака молочной железы у мужчин были распределены следующим образом: 85% (26 случаев)—инвазивный протоковый рак, 8% (2 случая)—папиллярный рак, 4% (1 случай)—апокриновый рак, 4% (1 случай)—воспалительная карцинома (табл. 2).

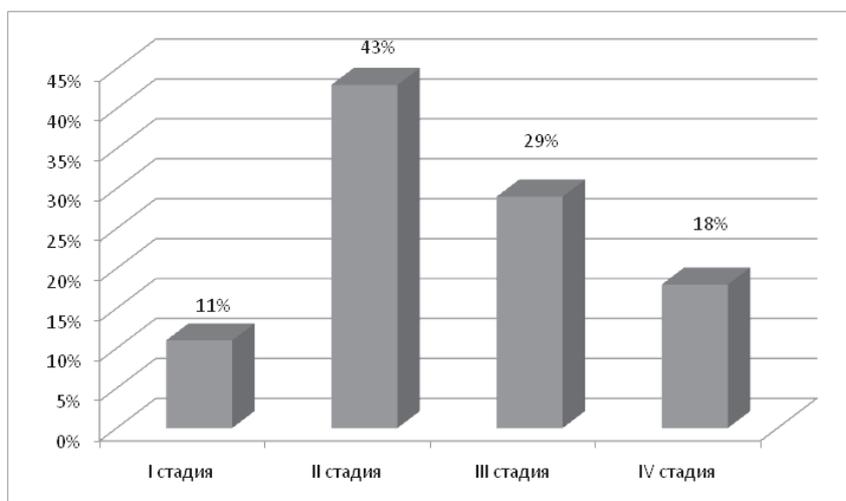


Рис. 4. Стадия РМЖ у мужчин на момент постановки диагноза (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 1993–2012 гг.)

Таблица 2.

Гистологические типы рака молочной железы у мужчин (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 1993–2012 гг.)

Тип карциномы	Процент
Инвазивная карцинома	
Протоковая	85
Папиллярная	8
Апокриновая	4
Воспалительная	4

При определении биологических подтипов РМЖ у мужчин были использованы результаты иммуногистохимического исследования операционного материала (ER, PR, HER2/neu), а также степень гистологической злокачественности (G) как альтернативная оценка опухолевой пролиферации. Люминальный А подтип составил 54%, люминальный В (HER2-негативный)—31%, люминальный В (HER2-позитивный)—8% и трижды—негативный—8% (рис. 5). Во всех случаях при выявлении гормональной чувствительности опухоли назначалась эндокринотерапия (тамоксифен). Адьювантная химиотерапия (схемы, включающие антрациклины, алкилирующие агенты, антиметаболиты, таксаны) назначалась только в случае метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N+) по данным гистологического исследования операционного материала (рис. 6).

Заключение

Редкость МРМЖ затрудняет проведение крупных рандомизированных исследований; рекомендации по лечению МРМЖ во многом основаны на экстраполяции рекомендаций, применяемых при РМЖ у женщин. Поскольку у многих пациентов наблюдается далеко зашедшая стадия заболевания, физикальное обследование в сочетании с тонкоигольной аспирационной биопсией или трепан-биопсией обычно яв-

ляются достаточными для постановки диагноза, но маммография и ультразвуковое исследование могут также оказаться полезными, особенно в случаях гинекомастии. Модифицированная радикальная мастэктомия является стандартом лечения.

Послеоперационная лучевая терапия рекомендуются практически всем больным, учитывая анатомические особенности молочной железы у мужчин, включая лимфоотток в подмышечный и парастернальный коллекторы и распространение опухолевых эмболов по межрёберным лимфососудам. Принимая во внимание, как правило, высокую гормональную чувствительность опухолей у мужчин (почти 90% ER+), в качестве адьювантной системной терапии рекомендуется приём тамоксифена, но не ингибиторов ароматазы. Химиотерапия, включая антрациклины и таксаны, может также применяться в качестве первичного лечения (до эндокринотерапии) у пациентов высокого риска (опухоль более 5 см, метастатическое поражение более 3-х подмышечных лимфоузлов, 3-я степень злокачественности). Такое же лечение рекомендуется (уже без последующей эндокринотерапии) при т.н. трижды негативных МРМЖ. У больных с HER2-позитивным раком рекомендуется дополнительное к химиотерапии и/или эндокринотерапии таргетное лечение трастузумабом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетцель А.Е. Рак молочной железы у мужчин // Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы.—СПб.—2006.— С. 288-299.
2. Bagley CS, Wesley MN, Young RC et al. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast // Am J Clin Oncol.—1987.—Vol. 10.—P. 55-60.

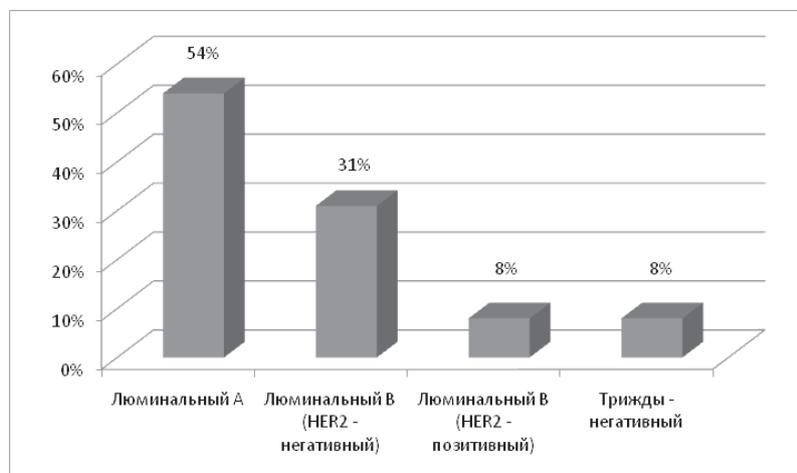


Рис. 5. Биологические подтипы РМЖ у мужчин (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 1993–2012 гг.)

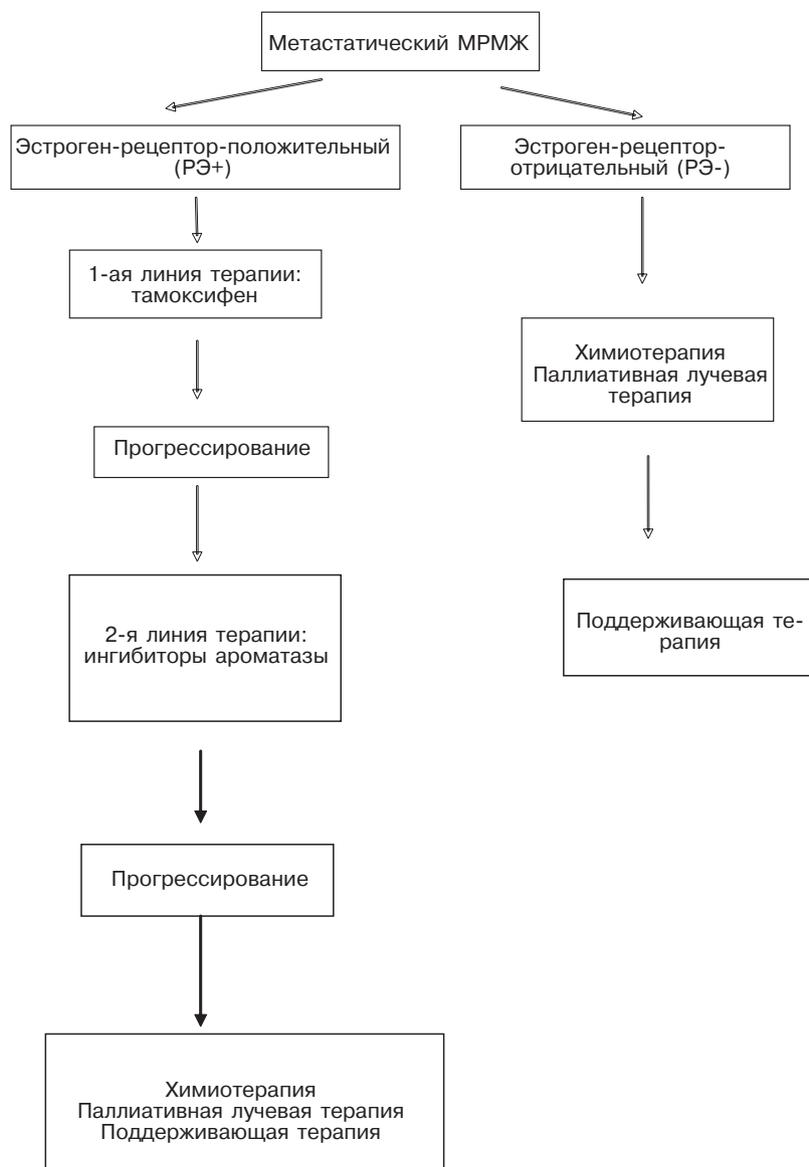


Рис. 6. Алгоритм лечения метастатического МРМЖ (обзор литературы)

3. Bloom KJ, Govil H, Gattuso P et al. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma // Am J Surg.—2001.—Vol.182.—P. 389-392.
4. Crichlow RW. Carcinoma of the male breast // Surg Gynecol Obstet.—1972.—Vol. 134.—P. 1011-1019.
5. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU et al. Breast carcinoma in men: a population-based study // Cancer.—2004.—Vol. 101.—P. 51-57.
6. Rosenblatt KA, Thomas DB, McTiernan A et al. Breast cancer in men: aspects of familial aggregation // J Natl Cancer Inst.—1991.—Vol. 83.—P. 849-854.
7. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A. et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications // Am J Epidemiol.—1992.—Vol. 135.—P. 734-748.

K.S. Nikolaev

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF BREAST CANCER IN MEN

N.N. Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

Breast cancer in men is 100 times less common than in women. The main risk factors include: the mutation of genes BRCA 1 and 2, Klinefelter's syndrome, alcohol, liver disease, obesity. Clinical examinations, mammography and ultrasound are informative and highly sensitive for early detection of these tumors, but are rarely implemented due to lack of awareness of general practitioners. Local treatment includes the Patey-Dyson mastectomy and radiation therapy. Adjuvant systemic therapy is determined by pTNM and typically involves tamoxifen.

Поступила в редакцию 19.04.2013