

Рак молочной железы у мужчин. Клинический пример

М.В. Киселева, С.А. Иванов, М.Н. Лунькова, И.А. Жарикова, М.С. Денисов, Е.В. Литвякова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королёва, 4

Контакты: Марина Викторовна Киселева kismarvic@mail.ru

Злокачественные опухоли молочной железы у мужчин достаточно редки и требуют более углубленного изучения. Рак молочной железы у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа случаев данной нозологии среди мужского населения. В статье описаны собственные наблюдения пациентов с раком молочной железы у мужской части населения и клинический случай пациента с диагнозом рака левой молочной железы cT1cN0M0, IA стадии. Приведены данные о клинико-морфологических особенностях заболевания и иммуногистохимические характеристики опухоли, а также результаты лечения.

Ключевые слова: технефит, сторожевой лимфатический узел, однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для цитирования: Киселева М.В., Иванов С.А., Лунькова М.Н. и др. Рак молочной железы у мужчин. Клинический пример. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):48–53. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-48-53.

Breast cancer in men. A case report

M. V. Kiseleva, S. A. Ivanov, M. N. Lunkova, I. A. Zharikova, M. S. Denisov, E. V. Litvyakova

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Marina Viktorovna Kiseleva kismarvic@mail.ru

Malignant breast tumors in men are quite rare and require deeper investigation. Men are 100 times less likely to develop breast cancer than women. However, its incidence among men has grown over the last few years. In this article, we describe own observations of breast cancer in males and report a case of cT1cN0M0 stage 1A cancer of the left breast in a man and provide the details of clinical and morphological disease characteristics, tumor immunohistochemistry, and treatment outcome.

Key words: technetium, sentinel lymph node, single photon emission computed tomography

For citation: Kiseleva M.V., Ivanov S.A., Lunkova M.N. et al. Breast cancer in men. A case report. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):48–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-48-53.

Злокачественные опухоли молочной железы у мужчин достаточно редки и требуют более углубленного изучения. Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа случаев данной нозологии среди мужского населения [1, 2].

Статистические данные всего мира показывают склонность к увеличению заболеваемости РМЖ. Только

в Соединенных Штатах диагностируется около 2000 новых случаев ежегодно [3]. Наиболее часто РМЖ среди мужского населения встречается у жителей Западной Африки, его удельный вес составляет 2,4 %. [4]. В Европе самые высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Дании, затем в порядке убывания следуют Норвегия, Швеция. В Японии у мужчин, как и у женщин, частота заболеваемости РМЖ в 5–6 раз ниже, чем в США и Великобритании [5].

Показатели смертности от РМЖ среди мужчин значительно ниже, чем среди женщин, и составляют 0,3 % в структуре общей смертности от онкологических заболеваний. Прогноз выживаемости одинаков у мужчин и женщин, но общая выживаемость у мужского населения ниже из-за несвоевременной постановки диагноза [6].

Данная нозология впервые была упомянута в XIV веке английским врачом Johuot Arderne, но только в 1720 г. в Нюрнберге Laurentius Iceister выпустил первую монографию с детальным описанием проявлений РМЖ у мужчин [7]. Вышеуказанные исторические данные позволяют нам заключить, что данная проблема не нова для мира медицины и остается актуальной по сей день, так как большинство публикаций, посвященных РМЖ у мужчин, основаны на сравнительно небольшом клиническом материале.

Патогенез развития онкологических опухолей молочной железы среди мужского населения до сих пор полностью не изучен, исследования данной нозологии у мужчин уступают таковым у женщин по масштабу. Тем не менее данное заболевание с каждым годом привлекает к себе все большее внимание исследователей. Вполне вероятно, что РМЖ у мужчин возникает в результате взаимодействия сопутствующих факторов риска. Следуя этой гипотезе, можно предположить, что генетические факторы риска, взаимодействуя с гормональными дисбалансами и определенными экологическими и профессиональными рисками, повышают вероятность развития онкологических заболеваний.

К основным факторам риска развития РМЖ у мужчин относятся:

1. Наследственность. Примерно у 10 % мужчин при РМЖ выявляют мутации генов *CHEK*, *BRCA1* и *BRCA2*. *BRCA1* и *BRCA2* играют ключевую роль в восстановлении ДНК и контроле основных точек клеточного цикла. Данные гены классифицируются как гены-супрессоры опухолей, т.е. они поддерживают стабильность генома и контролируют пролиферацию клеток. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* приводят к неспособности клеток восстанавливать повреждения ДНК, что приводит к накоплению генетической нестабильности [8].
2. Эндокринная патология. Сюда относят возрастное снижение половой функции мужчины и, как следствие, гиперэстрогению [9], хронические заболевания печени (повышенный уровень эстрогена также часто наблюдается у мужчин с циррозом печени).
3. Синдром Кляйнфельтера (гинекомастия, асперматогенез, увеличенный уровень фолликулостимулирующего гормона и наличие ХХУ хромосомы характеризуются высоким риском развития РМЖ).
4. Ожирение. Повышенная масса тела увеличивает соотношение эстроген/тестостерон. Мужчины

с индексом массы тела более 30 имеют почти удвоенный риск развития заболевания.

5. Прием эстрогенов. Имеются данные о двустороннем РМЖ у мужчин, подвергшихся воздействию экзогенных эстрогенов, тех, кто лечился от рака предстательной железы, и транссексуалов, принимающих эстроген. Хотя снижение уровня тестостерона и повышение уровня эстрогена, по-видимому, повышают риск развития РМЖ, ни одно исследование не показало значительно более низких уровней тестостерона или стабильно более высоких уровней эстрогена у мужчин с РМЖ.
6. Состояние затяжного стресса [10].
7. Радиационное воздействие. Сюда относятся медицинские процедуры, требующие облучения, такие как рентгенография, рентгеноскопия, компьютерная томография, денситометрия костей. Дозы облучения от однократного применения невелики, но для тех, кто проходит повторные обследования с течением времени или проходит лечение терапевтическими дозами, кумулятивное облучение может достигать уровней, превышающих безопасные. Воздействие терапевтического ионизирующего излучения связано с повышенным риском развития РМЖ у женщин, и небольшое число исследований предполагает аналогичную ситуацию для мужчин [11]. Случайное воздействие радиации также связано с онкологическими заболеваниями и среди мужчин. Примером служит японское исследование мужской части населения выживших после атомной бомбежки, где наблюдалась зависимость «доза/реакция» между радиационным воздействием и риском развития онкологических заболеваний. При этом риск развития онкологических опухолей возрастал в 8 раз на каждый зиверт радиационного воздействия [12].

Согласно последним клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению РМЖ, показанием к генетическому консультированию является выявленный РМЖ у мужчин. На 1-м этапе проводится определение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* CHEK2-методом полимеразной цепной реакции по 8 точкам (*BRCA1*: 185delAG; *BRCA1*: 3819delGTAAA; *BRCA1*: 3875delGTCT; *BRCA1*: 4153delA; *BRCA1*: 5382insC; *BRCA1*: 300T>G; *BRCA1*: 2080delA; *BRCA2*: 6174delT). Пациентам, у которых не выявлено мутаций в вышеуказанных генах, показано проведение более углубленного исследования (секвенирование нового поколения, next generation sequencing, NGS) [13].

Молекулярно-генетическое консультирование позволяет подтвердить молекулярно-генетический диагноз наследственного РМЖ, оптимизировать тактику лечения пациентов с наследственным РМЖ, провести молекулярно-генетическую диагностику у членов семьи пробанда с целью исключения высокого риска

развития РМЖ и рака яичников, организовать комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии у здоровых родственников пробанда, планировать создание семьи и деторождение с целью получения здорового потомства.

Наследственные формы РМЖ у мужчин составляют от 9,3 до 12,2 %. У мужчин – носителей мутации в гене *BRCA2* риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 6 %, в то время как у женщин – 50–85 %. Мутации гена *BRCA1* имеют менее тесную взаимосвязь с заболеванием РМЖ у мужчин. Риск мутаций данного гена у лиц мужского пола составляет 1–5 %, тогда как у женщин с патологическим *BRCA1*-генотипом риск развития РМЖ на протяжении жизни – 50–80 %, а риск развития рака контралатеральной молочной железы – 40–60 % [14].

По данным большого количества публикаций, традиционное лечение РМЖ у мужчин основано на экстраполяции результатов клинических испытаний РМЖ у женщин. Однако существуют уникальные характеристики, которые отличают эту нозологию у мужчин, и их следует принимать во внимание при ведении данной популяции пациентов. РМЖ у мужчин чаще бывает положительным к рецепторам эстрогена и прогестерона и реже – положительным к HER2-рецепторам. Внутрипротоковый рак, на долю которого приходится 10–15 % случаев РМЖ у женщин, встречается у мужчин исключительно редко [15].

Основываясь на клинических рекомендациях, на 1-м этапе всем мужчинам с установленным диагнозом РМЖ рекомендуется выполнение хирургического лечения в объеме радикальной мастэктомии с полной подмышечной лимфаденэктомией или с определением сторожевого лимфатического узла и его лимфаденэктомией. Далее в зависимости от стадии заболевания, суррогатного молекулярно-биологического подтипа при необходимости требуется проведение адъювантной химиотерапии и/или лучевой терапии [16].

Собственный опыт. С 2017 по 2020 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба было зарегистрировано 13 мужчин с диагнозом РМЖ (табл. 1). При выяснении анамнеза и консультативном осмотре выявлено, что 6 пациентов имели факторы риска: ожирение, гинекомастию на фоне гиперэстрогемии.

Всем 13 пациентам на 1-м этапе было проведено хирургическое лечение, которое выполнялось согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ 2020 г. «Рак молочной железы». В результате анализа данных было выяснено, что около 53 % пациентов имели люминальный А суррогатный подтип, остальные пациенты имели люминальный В подтип (в том числе HER2neu-положительный и отрицательный статус). Тройной негативный вариант не встретился в нашем

наблюдении. 61 % пациентов являлись носителями мутаций *BRCA1–2*.

Таблица 1. Характеристика пациентов, n = 13

Table 1. Patient characteristics, n = 13

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Возраст, лет: Age, years:		
50–55	3	23,08
56–60	5	38,46
61–65	5	38,46
Стадия: Stage:		
I	9	69,23
II	3	23,08
III	1	7,69
TNM:		
T1N0M0	5	38,46
T2N0M0	3	23,08
T1N1M0	3	23,08
T2N1M0	2	15,38
Подтипы рака: Cancer subtype:		
люминальный А luminal A	7	53,84
люминальный В HER2-отрицательный luminal B HER2-negative	3	23,08
люминальный В HER2-положительный luminal B HER2-positive	3	23,08

С учетом анатомических особенностей молочных желез у мужчин (меньшая степень развития) РМЖ выявляется на более ранних стадиях. По результатам наших наблюдений примерно у 70 % пациентов диагноз соответствовал I стадии заболевания. В 12 случаях нами была проведена радикальная мастэктомия, в 1 случае – ампутация молочной железы с определением сторожевого лимфатического узла (табл. 2).

Клинический пример

Пациент Г., 68 лет, обратился в поликлинику МРНЦ в июле 2020 г. с жалобами на образование в левой молочной железе. Нами было выполнено стандартное и последовательное обследование пациента.

По данным маммографии: ретроареоларно слева имеется узловое образование диаметром 17 мм, с нечетким лучистым контуром (рис. 1). Справа структурных изменений не отмечается.

По данным ультразвукового исследования молочных желез: в левой молочной железе в проекции ареолы соска гипоехогенное образование 12 × 13 мм со скоплением микрокальцинатов. В левой подмышечной области

Таблица 2. Проведенное лечение
Table 2. Treatment

Лечение Treatment	Число пациен- тов, n Number of patients, n	Доля пациен- тов, % Proportion of patients, %
Хирургическое лечение: Surgery:		
радикальная мастэктомия radical mastectomy	12	92,31
ампутация молочной железы с биопсией сторожевого лимфатического узла amputation of the breast with sentinel lymph node biopsy	1	7,69
Химиотерапия Chemotherapy	6	46,15
Таргетная терапия Targeted therapy	3	23,08
Лучевая терапия Radiotherapy	2	15,38

лимфатический узел 9×16 мм с неравномерной васкуляризацией. Правая молочная железа без патологий.

Под контролем ультразвукового исследования были выполнены трепанобиопсия образования и аспирационная тонкоигольная биопсия лимфатического узла слева.

Гистологическое заключение: инвазивный рак неспецифического типа, II степени злокачественности. Иммуногистохимическое заключение: рецепторы эстрогенов — 8 баллов, рецепторы прогестерона — 8 баллов, HER2/neu 1+, Ki-67 — 17 %.

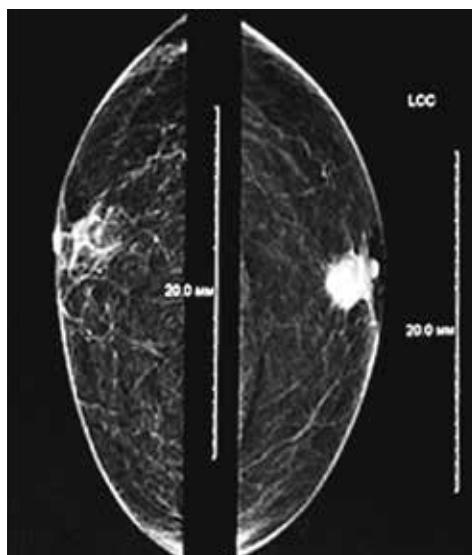


Рис. 1. Маммография пациента Г. 68 лет

Fig. 1. Mammography of a 68-year-old male patient

Цитологическое исследование подмышечного лимфатического узла слева: в пределах полученного материала клеток злокачественного новообразования не обнаружено.

На основании полученных результатов исследований был установлен диагноз: рак левой молочной железы с T1cN0M0, IA стадия. Согласно клиническим рекомендациям, было принято решение о хирургическом лечении в следующем объеме: радикальная мастэктомия слева с определением сторожевого лимфатического узла и интраоперационным гистологическим исследованием краев резекции и сторожевого лимфатического узла.

Совмещенная с компьютерной томографией однофотонная эмиссионная компьютерная томография сторожевого лимфатического узла: в качестве радиофармпрепарата использовался ^{99m}Tc -технефит, являющийся кальциево-магниевого солью фитиновой кислоты. При анализе изображений определяется зона интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места инъекции, а также очаги накопления препарата, соответствующие региональному лимфатическому узлу [15]. На представленных снимках четко визуализируется накопление радиофармпрепарата в проекции подмышечной области слева на уровне II ребра по средней подмышечной линии (рис. 2).

Сторожевой лимфатический узел был найден интраоперационно с помощью гамма-зонда и отправлен на срочное цитологическое исследование.

Заключение цитологического исследования сторожевого лимфатического узла: в структуре лимфатического узла злокачественных клеток не найдено. Реактивный лимфатический узел.

Заключение гистологического исследования ткани молочной железы: в ткани молочной железы, ретроареоларно — инвазивный рост рака неспецифического типа II степени злокачественности по Elston и Ellis. Края резекции грудной железы интактны.

В дальнейшем пациенту была рекомендована гормонотерапия ингибиторами ароматазы.

Нами были сделаны следующие выводы:

- тактика диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличается от таковой у женщин;
- РМЖ у мужчин обусловлен совокупностью факторов, однако главенствующими из них остаются генетическая предрасположенность и эндокринная патология;
- метод определения сторожевого лимфатического узла у мужчин применим и уменьшает риск развития осложнений после расширенных лимфаденэктомий;
- учитывая возрастающую заболеваемость РМЖ среди мужской части населения и особенности течения данного заболевания, необходимо создание клинических рекомендаций по тактике ведения данных пациентов.

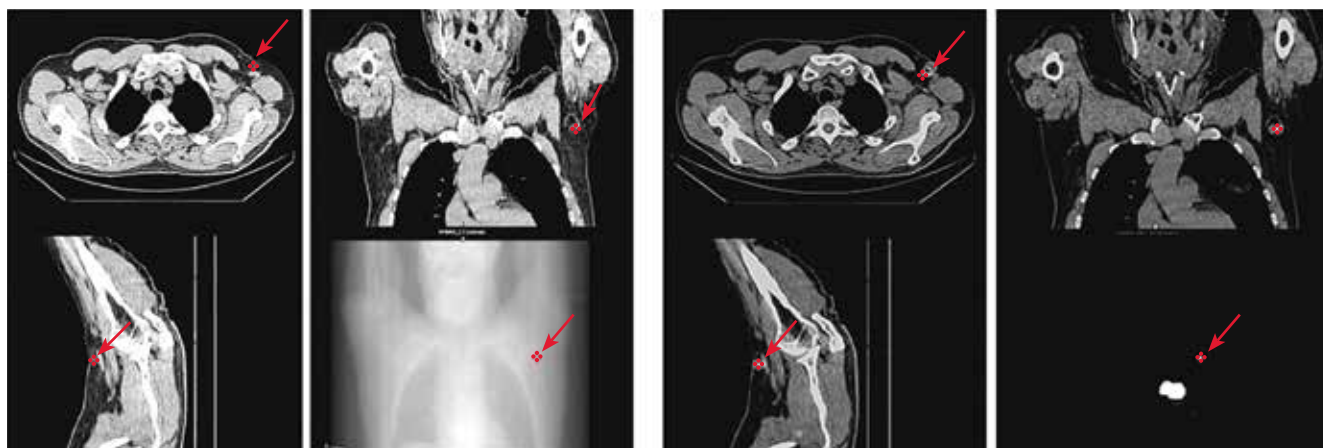


Рис. 2. Совмещенная с компьютерной томографией однофотонная эмиссионная компьютерная томография сторожевого лимфатического узла, проведенная у пациента Г. 68 лет. Стрелками указан сторожевой лимфатический узел

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography/computed tomography of a sentinel lymph node in a 68-year-old male patient. The arrows indicate the sentinel lymph node

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. [Malignant tumors in Russia in 2020. (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
2. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. СПб., 2016. 447 с. [Semiglazov V.F., Patluev R.M., Manikhas A.G. et al. Gold standard for the diagnosis and treatment of breast cancer. Saint Petersburg, 2016. 447 p. (In Russ.)].
3. Calip G.S., Kidd J., Bernhisel R. et al. Family history of breast cancer in men with non-BRCA male breast cancer: implications for cancer risk counseling. *Breast Cancer Res Treat* 2021;185(1):195–204.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Рак молочной железы у мужчин. Фарматека 2010;(6):40–5. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Breast cancer in men. *Farmateka* = *Pharmateka* 2010;(6):40–5. (In Russ.)].
5. Korde L.A., Zujewski J.A., Kamin L. et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114.
6. Yousef A.J.A. Male breast cancer: epidemiology and risk factors. *Semin Oncol* 2017;44:267–72.
7. Макаренко Н.П. Рак молочной железы у мужчин. Русский медицинский журнал 1998;6(10):648–50. [Makarenko N.P. Breast cancer in men. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 1998;6(10):648–50. (In Russ.)].
8. Johansen Taber K.A., Morisy L.R., Osbahr A.J., Dickinson B.D. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management. *Oncol Rep* 2010;24(5):1115–20.
9. Mohamad H.B., Apffelstaedt J.P. Counseling for male *BRCA* mutation carriers — a review. *Breast* 2008;17(5):441–50.
10. Sasco A.J., Lowenfels A.B., Jong P.P.D. Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993;53(4):538–49.
11. Ron E., Ikeda T., Preston D.L., Tokunaga S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:603–5.
12. Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367(9510):595–604.
13. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». 2021 г. [Clinical guideline “Breast cancer”. Russian Association of Oncologists, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Association of Oncological Mammology. 2021 (In Russ.)].
14. Collins J.M., Isaacs C. Management of breast cancer risk in *BRCA1/2* mutation carriers who are unaffected with cancer. *Breast J* 2020;26(8):1520–7.
15. Massarweh S.A., Choi G.L. Special considerations in the evaluation and management of breast cancer in men. *Curr Problems Cancer* 2016;40(2–4): 163–71.
16. Криворотко П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2016; (специальный выпуск 1):4–8. [Krivorotko P.V., Dashyan G.A., Patluev R.M. et al. Biopsy of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi* = *Malignant Tumors* 2016;(special issue 1):4–8. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.А. Иванов: административная поддержка исследования;

М.В. Киселева: разработка концепции и дизайна исследования;

М.Н. Лунькова, Е.В. Литвякова: сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, техническое редактирование, оформление библиографии;

И.А. Жарикова, М.С. Денисов: научное редактирование.

Authors' contributions

S.A. Ivanov: providing administrative support;

M.V. Kiseleva: developing the research concept and study design;

M.N. Lunkova, E.V. Litvyakova: performing data collection and analysis, writing the article, technical editing, compiling bibliography;

I.A. Zharikova, M.S. Denisov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Киселева / M.V. Kiseleva: <https://orcid.org/0000-0001-8464-1726>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of his data.