

# ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У МУЖЧИН

**А.В. Быкова, И.К. Воротников, Л.Н. Любченко, Д.А. Денчик**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*В статье освещены вопросы, касающиеся изучению достаточно редкой патологии — рака молочной железы у мужчин. Несмотря на, казалось бы, сходный диагноз, рак молочной железы у мужчин в силу целого ряда биологических особенностей протекает иначе, что требует индивидуальной тактики ведения пациентов.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мужчины, диагностика, лечение.

## CHARACTERISTICS OF MALE BREAST CANCER

**A.V. Bykova, I.K. Vorotnikov, L.N. Liubchenko, D.A. Denchik**

*Federal State Budgetary Institution Russian Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin  
of the Russian Academy of Medical Sciences*

*The article reviews the issues concerning the study of a fairly rare pathology – breast cancer in men. Despite the seemingly similar diagnosis, breast cancer in men due to a number of biological features progresses differently, therefore individualized treatment tactics are required.*

**Key words:** breast cancer in men (male breast cancer), diagnosis, treatment.

Рак молочной железы у мужчин — редкое заболевание: на его долю приходится примерно 1% всех диагностируемых в мире случаев рака молочной железы. По оценкам Американского ракового общества, ежегодно в США регистрируют около 2 тысяч случаев этой патологии у мужчин, и приблизительно 450 чел. умирают от этого заболевания. В Великобритании диагноз «рак молочной железы» в год ставится примерно 250 пациентам мужского пола [8]. По данным Берлинского университета Роберта Коха, в Германии ежегодно диагностируется 400 случаев рака молочной железы (РМЖ) у мужчин. В 2008 году в России на 52469 новых случаев рака молочной железы выявлено примерно 500 заболеваний у мужчин [1]. Согласно данным реестра Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), за период с 1973 по 2005 гг. зарегистрировано 5494 случая рака молочной железы у мужчин и 835 тысяч — у женщин [25].

Мужчины заболевают, в среднем, на десять лет позже женщин, наиболее часто в 6–7 декадах жизни, хотя эта патология может встречаться в возрасте от 9 до 90 и более лет. В США за последние годы заболеваемость мужчин РМЖ возростала пропорционально увеличению возраста пациента. В то же время среди женщин быстрый рост заболеваемости РМЖ с возрастом наблюдается в основном до 50 лет, затем его темпы замедляются [7]. Пик заболеваемо-

сти у мужчин приходится приблизительно на 75 лет, тогда как у женщин возрастной показатель имеет два пика манифестации: ранний и поздний.

У представителей негроидной расы заболеваемость незначительно выше, чем среди белых мужчин, вне зависимости от возраста: распространенность заболевания среди белых мужчин составляет 1,1 случая на 100 тысяч населения, тогда как среди негроидной расы — 1,8 случая на 100 тысяч [6]. Если сравнивать данный показатель у женщин, то у негритянок заболеваемость РМЖ ниже, чем среди белых женщин, исключение составляет лишь возрастная категория моложе 40 лет.

Сведения из базы данных Ассоциации реестров онкологических заболеваний стран Северной Европы (NORDCAN) указывают на тенденцию к снижению стандартизованной по возрасту смертности от РМЖ как среди мужчин, так и женщин. Самые высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Дании, затем в порядке убывания следуют Норвегия, Швеция [19].

По сравнению с женщинами РМЖ у мужчин чаще всего выявляется на поздних стадиях заболевания. При этом в 46,8% наблюдений при первичном обращении отмечается местное распространение процесса [4]. Как правило, это первичная опухоль размером более 2 см., возможно с изъязвлением и с метастазами в подмышечных лимфатических

узлах. Чаще всего опухоль локализуется в центральных отделах железы, поэтому примерно у половины больных на момент обращения обнаруживается симптом «втяжения соска» [3].

Факторы риска РМЖ у мужчин: возраст, расовая принадлежность, ионизирующая радиация и генетическая предрасположенность к этому заболеванию. Отмечается более высокая частота РМЖ у мужчин-евреев, проживающих в Израиле. Проведенные в США исследования показали, что прослеживается тенденция к более высокой заболеваемости РМЖ и смертности среди мужчин, проживающих в северных широтах, в отличие от южных и юго-западных. Такие потенциальные факторы риска, как гормональные, сопутствующая соматическая патология (сердечно-сосудистые заболевания, болезни печени, сахарный диабет), факторы внешней среды, менее достоверны, поскольку были выявлены в основном в исследованиях «случай — контроль».

Некоторые исследования указывают на наличие взаимосвязи между РМЖ у мужчин и повышенным уровнем эстрадиола. Таким образом, сопутствующими факторами риска этого заболевания могут быть цирроз печени, ожирение, а также поступление эстрогенов извне, повышающих уровень циркулирующих эстрогенов [23, 31]. Возможно, риск развития РМЖ у мужчин также связан с дисфункцией яичек, которая может приводить к снижению уровня тестостерона и нарушению баланса между андрогенами и эстрогенами.

Примерно в 30–70% наблюдений РМЖ у мужчин развивается на фоне гинекомастии, в частности ее узловой формы. У мужчин гинекомастия, т.е. усиленное развитие и рост молочных желез, чаще всего распространена среди подростков и по своим клиничко-морфологическим особенностям занимает промежуточное место между физиологическим состоянием и пролиферативными процессами. Частота развития рака на фоне пролиферативных форм гинекомастии зависит от длительности заболевания и периода наблюдения за больным. Риск перехода узловой формы в рак колеблется от 9,3 до 12,2% [4].

У мужчин, страдающих РМЖ, в основном преобладает такой гистологический тип, как инвазивный протоковый рак (85–95%) [25]. Однако встречаются случаи инвазивного долькового рака и протокового рака *in situ*. Информация о молекулярных подтипах РМЖ у мужчин сегодня практически отсутствует, поскольку единственным источником информации служат данные исследований отдель-

ных медицинских центров, результаты которых следует рассматривать как предварительные за счет малого количества наблюдений.

Во всех случаях РМЖ у мужчин необходимо исследовать в опухоли содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона. В большинстве проведенных исследований указывается на более высокий уровень рецепторов эстрогенов у мужчин, чем у женщин. Клинически значимые уровни рецепторов эстрогенов в опухоли присутствуют приблизительно у 75% больных, а рецепторов прогестерона — у 43% [4].

Наиболее важным прогностическим фактором РМЖ у мужчин является экспрессия онкопротеина *c-erbB-2* (Her2) и пролиферативная активность Ki-67. Сведения относительно экспрессии Her2 клетками РМЖ у мужчин весьма противоречивы. Bloom et al. сообщают, что, по данным иммуногистохимического анализа, гиперэкспрессия гена Her2 выявлена лишь в одном (1,7%) из 58 наблюдений, а амплификация гена Her2, по данным флюоресцентной гибридизации, при РМЖ *in situ* во всех случаях отсутствовала [9]. По сведениям Европейского института онкологии (European Institute of Oncology, ИЕО), частота экспрессии гена Her2 составляет 15% [16]. Роль в прогнозе РМЖ у мужчин показателя Ki-67 до конца не выяснена и требует дальнейшего изучения.

Основной метод в лечении РМЖ у мужчин — операция в объеме радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц. Однако можно проводить лучевое и химиотерапевтическое лечение, как на неоадьювантном, так и на адьювантном этапах. В основном применяются антрациклинсодержащие схемы препаратов в сочетании с гормонотерапией (при рецепторположительной опухоли) или с лучевой терапией по методикам укрупненного фракционирования. Наиболее значимый фактор риска развития как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов, — поражение подмышечных лимфатических узлов, которое наблюдается практически у половины мужчин, больных РМЖ. В 40% случаев число пораженных лимфатических узлов более трех [15, 17, 21, 25, 27, 30].

Изучению эффективности лучевой терапии после мастэктомии посвящено всего несколько исследований, и по их результатам необходимо следовать рекомендациям по лечению данного заболевания у женщин [12, 17].

При адьювантной полихимиотерапии при РМЖ у мужчин учитывают такие факторы риска, как молодой возраст, высокая степень злокачественности

и наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах. В большинстве случаев используются комбинации схем с включением антрациклинов, но также можно использовать и таксаны [18, 34]. Основное направление системного лечения РМЖ у мужчин с положительными уровнями рецепторов гормонов — эндокринная терапия. На сегодняшний день основной применяемый при этом препарат — Тамоксифен [25]. Препаратами второй линии гормонотерапии следует считать ингибиторы ароматазы [2, 4].

Отметим особенную сложность лечения диссеминированных форм РМЖ у мужчин. Основными лечебными мероприятиями в таких случаях остаются химио-эндокринотерапия и лучевая терапия. В дополнение к гормонотерапии или химиотерапии у пациентов с высокой экспрессией или амплификацией гена *Her2* должна быть рассмотрена терапия Транстузумабом. Препараты группы бисфосфонатов уменьшают риск патологических переломов, вызванных метастатическим поражением костей, и наиболее эффективны при возникновении гипокальциемии.

Около 15–30% мужчин имеют отягощенный семейный анамнез в отношении РМЖ и/или рака яичников (РЯ). Различия в молекулярном патогенезе между *BRCA*-ассоциированными и не наследственными опухолями молочной железы определяют фенотипические и прогностические различия этих новообразований. Герминальные мутации *BRCA* можно рассматривать как молекулярно-генетические маркеры, имеющие прогностическое значение. Возможные причины, лежащие в основе формирования клинической картины заболевания, — генетическая гетерогенность, а также особенности функционального состояния организма, сложившиеся в онтогенезе. У мужчин-носителей мутации гена *BRCA2* риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 6%, что в 150–200 раз выше, чем в общей популяции, в то время как у женщин-носителей мутации гена *BRCA2* риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 50–85%, РЯ — 10–20% [14, 22, 33, 35].

Мутации гена *BRCA1* имеют менее тесную взаимосвязь с заболеванием РМЖ у мужчин [10, 13, 32]. При этом риск развития заболевания у мужчин составляет 1–5% [11], в то время как у женщин — 50–80%, а риск развития первично-множественного рака обеих молочных желез — 40–60%. Исследования, проведенные в семьях больных наследственным РМЖ, мутации гена *BRCA2* у мужчин были выявлены в 76% наблюдений, а гена *BRCA1* — в 16% наблюдений [5].

По данным зарубежных литературных источников, частота мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* значительно различается. Friedman et al из 54 наблюдений РМЖ у мужчин идентифицировали только две мутации гена *BRCA2* при молекулярно-генетическом исследовании, проведенном в Северной Калифорнии. Thorlacius et al обнаружили мутации гена *BRCA2* в 40% наблюдений РМЖ у мужчин в Исландии в течение 40 последних лет [26]. Мутации гена *BRCA1* в этих исследованиях не обнаружено. Частотные оценки носительства *BRCA1*-мутаций не превышали 11%, тогда как высокие показатели наследственно-обусловленного РМЖ у мужчин были характерны для закрытых популяций с «эффектом родоначальника» [5].

Схожие частотные оценки были получены в исследовании, проведенном Frank et al.: мутации в гене *BRCA1* обнаружены в 11% наблюдений, *BRCA2* — в 18% [20]. Brose et al. рассчитали, что кумулятивный возраст — зависимый риск развития РМЖ у мужчин — носителей *BRCA*-мутаций составляет 5,8% по сравнению с 0,1% в общей популяции [10]. В работах Basham et al. и Ottini L. et al. показано, что частота *BRCA1* мутаций колеблется от 0 до 16%, *BRCA2* — от 8 до 14% [26, 28].

В одном из последних многоцентровых исследований в Италии были изучены взаимосвязи клинических и патоморфологических характеристик РМЖ у мужчин-носителей мутаций генов *BRCA1/2*. Проанализирована возможность существования как у мужчин, так и у женщин молекулярных подтипов РМЖ. Известно, что у мужчин могут встречаться Люминальный А и Люминальный В подтипы, в то время как Базально-подобный рак и Трипл-негативный практически не встречаются.

В исследовании представлен материал по 382 мужчинам, больным РМЖ, из них у 50 наблюдались мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*. Мутации *BRCA2* встречались в 12,2% наблюдений, а мутации *BRCA1* — в 1,1%. По сравнению с предыдущими исследованиями возраст выявления заболевания был ниже, а количество наблюдений РМЖ в семьях у родственников I степени родства было больше. Согласно полученным данным, РМЖ у мужчин представляет собой инфильтративный протоковый рак высокой степени злокачественности, чаще I–II стадии, с наличием рецепторов эстрогенов и прогестерона. Во всех случаях мутаций генов *BRCA1* отсутствовала экспрессия *Her2*, в одном наблюдался тройной негативный тип. При РМЖ с мутациями гена *BRCA2*, наоборот, чаще наблюдалась экспрессия *Her2*.

Базально-подобный и Люминальный В подтипы в исследовании были связаны с мутациями гена *BRCA2*. Также обнаружены статистически значимые данные о взаимосвязи молекулярных подтипов с высокой степенью злокачественности опухоли. Заметим, что исследование проведено на большом клиническом материале, что, несомненно, подчеркивает его значение [30].

Исследования, посвященные изучению выживаемости при РМЖ у мужчин, значительно уступают по масштабу соответствующим популяционным исследованиям у женщин. В большинстве случаев оценивалась только общая выживаемость мужчин с этой патологией. По данным отечественной и зарубежной литературы последних десятилетий, пятилетняя выживаемость мужчин, больных РМЖ, составляет от 36 до 66% [25], показатели десятилетней выживаемости при I–IIa стадии заболевания составляют 91,5%, при IIb — 72,5%, при III — 44,2%, а при IV стадии заболевания — не превышают 3,2% [4].

При изучении РМЖ у мужчин остается еще много открытых вопросов. По-видимому, существуют расовые и этнические различия в распространенности заболевания и выживаемости, однако данные наблюдений требуют дальнейшего подтверждения. Факторы риска РМЖ у мужчин могут быть уточнены в дальнейших более масштабных исследованиях, посвященных изучению прогностической значимости различных биологических маркеров.

Остается неясным вопрос и о распространенности молекулярно-биологических подтипов этой патологии. Наиболее интересным представляется роль генетической составляющей в развитии РМЖ у мужчин, поскольку исследования, посвященные этой проблеме, в нашей стране практически не проводились. В зарубежной литературе данные о генетической предрасположенности противоречивы. Таким образом, можно сделать вывод, что проблема РМЖ у мужчин весьма актуальна для изучения как с клинической, так и с генетической точки зрения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010; 2 (прил. 1). С. 55–56.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006.
3. Клиническая маммология: Практическое руководство / Под ред. ак. РАН и РАМН М.И. Давыдова и проф. В.П. Летагина. М.: АБВ-пресс, 2010. С. 110–111.
4. Летагин В.П. Опухоли молочных желез у мужчин // Маммология. 2006. № 2. С. 13–20.
5. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2009.
6. Anderson W.F., Althuis M.D., Brinton L.A., et al: Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Rec Treat* 83: 77–86, 2004.
7. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S., et al: Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 1128–1135, 2004.
8. Basham V., Lipscombe J., Word J., Gayther S., Ponder B., Easton D., Pharoah P. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Rec* 2002, 4:1–5.
9. Bloom K.J., Govil H., Gattuso P., et al: Status of Her-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg* 182:383–392, 2001.
10. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., Stopfer J.E., Nathanson K.L., Weber B.L. Cancer risk estimates for BRCA 1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *Journal of the National Cancer Institute* 2002 Sep 18; 94 (18): 1365–72.
11. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers: The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 91: 1310–1316, 1999.
12. Chakravarthy A., Kim C.R. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol* 65:99–103, 2002.
13. Chodick G., Struwing J.P., Ron E., et al: Similar prevalence of founder BRCA 1 and BRCA 2 mutations among Ashkenazi and non-Ashkenazi men with breast cancer: Evidence from 261 cases in Israel, 1976–1999. *Eur J Med Genet* 51: 141–147, 2008.
14. Couch F.J., Farid L.M., DeShano M.L., et al: BRCA 2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 13: 123–125, 1996.
15. Crew K.D., Neugut A.I., Wang X., et al: Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 1089–1098, 2007.

16. *Curigliano G., Colleoni M., Renne G., et al:* Recognizing features that are dissimilar in male and female breast cancer: Expression of p21Waf1 and p27Kip1 using an immunohistochemical assay. *Ann Oncol* 13: 895–902, 2002.
17. *Cutuli B.* Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 8: 193–202, 2007.
18. *Cutuli B., Le-Nir C.C., Serin D., et al:* Male breast cancer: Evolution of treatment and prognostic factors-Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* [pub ahead of print on May 11, 2009].
19. *Engholm G., Ferlay J., Christensen N., et al:* NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the Nordic Countries, Version 3,4 Association of Nordic Cancer Registrars. Copenhagen, Denmark, Danish Cancer Society, 2009.
20. *Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E., Hulick M., Ward B.E., Lingenfelter B., et al.* Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *Journal of Clinical Oncology* 2002 Mar 15; 20(6): 1480–90.
21. *Giordano S.H., Cohen D.S., Buzdar A.U., et al:* Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer* 101:51–57, 2004.
22. *Haraldsson K., Loman N., Zhang Q.X., et al:* BRCA 2 germline mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res* 58: 1367–1371, 1998.
23. *Hsing A.W., McLaughlin J.K., Cocco P., et al:* Risk factors for male breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 9:269–275, 1998.
24. *Jemal A., Siegel R., Ward E., et al:* Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225-249, 2009.
25. *Larissa A. Korde, Jo Anne Zujewski, Leah Kamin et al.* Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. *JCO* Apr 20, 2010:2114–2122; DOI:10.1200/JCO.2009.25.5729.
26. *Mohamad H., Apfelstaedt J.* Counseling for male BRCA mutation carriers- a review. *Science Direct* 2008 May; 1–10.
27. *Nahleh Z.A., Srikantiah R., Safa M., et al:* Male breast cancer in the veterans affairs population: A comparative analysis. *Cancer* 109: 1471–1477, 2007.
28. *Ottini L., Masala G., D'Amico C., Mancini B., Saieva C., Aceto G., et al.* BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Research* 2003 Jan 15; 63(2): 342–7.
29. *Ottini L., Silvestri V., Rizzolo P. et al.* Clinical and pathologic characteristics of BRCA positive and BRCA-negative male breast cancer patients: results from a collaborative multicenter study in Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2012.
30. *Salvadori B., Saccozzi R., Manzari A., et al:* Prognosis of breast cancer in males: An analysis of 170 cases. *Eur J Cancer* 30A: 930–935, 1994.
31. *Sasco A.J., Lowenfels A.B., Pasker-de Jong P.* Review article: Epidemiology of male breast cancer- A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 53:538–549, 1993.
32. *Tai Y.C., Domchek S., Parmigiani G., et al:* Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA 2 mutations carriers. *J Natl Cancer Inst* 99: 1811–1814, 2007.
33. *Thorlacius S., Tryggvadottir L., Olafsdottir G.H., et al:* Linkage to BRCA 2 region in hereditary male breast cancer. *Lancet* 346: 544–545, 1995.
34. *Walshe J.M., Berman A.W., Vatas U., et al:* A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. *Breast Cancer Rec Treat* 103: 177–183, 2007.
35. *Wooster R., Bignell G., Lancaster J., et al:* Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA 2. *Nature* 378: 789–792, 1995.