

Первично-множественный двусторонний метакронный рак молочной железы у мужчины. Клинический случай

Э.К. Сарибекян, А.Д. Зикиряходжаев, М.Ю. Шкурников, Е.В. Тыщенко,
Е.Ю. Фетисова, Л.В. Москвина, А.Н. Петров

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России;
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Эрик Карлович Сарибекян tammolog3@yandex.ru

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) представляют собой сложную и многогранную проблему клинической онкологии.

В настоящее время по мере накопления наблюдений осуществляются попытки выяснить истинную частоту появления множественных опухолей. Изучение проблемы ПМЗО приобретает все большую актуальность и значимость в онкологии. Только за последние 30 лет во всем мире описано несколько десятков тысяч наблюдений ПМЗО. Сохраняется устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов с данной патологией. Это связано в первую очередь с улучшением диагностики, лечения, с увеличением продолжительности жизни.

Факторами, влияющими на рост заболеваемости ПМЗО, являются увеличение средней продолжительности жизни, возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности, улучшение диагностики онкологических заболеваний. Выявление и регистрация этой патологии базируются, во-первых, на обнаружении одновременно существующих опухолей; во-вторых, на диагностировании опухоли и установлении ретроспективно по анамнестическим данным факта первого новообразования; в-третьих, на выявлении последующей опухоли при диспансерном наблюдении, что требует проведения длительного и качественного обследования больных.

ПМЗО чаще всего развиваются у лиц старше 50 лет, причем у мужчин в более пожилом возрасте, чем у женщин. В статье представлен случай двустороннего рака молочной железы у мужчины. Изучены клиничко-морфологические и иммуногистохимические характеристики опухоли, методом полимеразной цепной реакции исследованы генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития рака молочной железы, проведен генетический анализ *BRCA1* и *BRCA2*, определены онкомаркеры крови. Отмечена полная идентичность клиничко-морфологической и биологической характеристик опухолей правой и левой молочной желез, что свидетельствует в пользу единой этиологии и патогенеза опухолевого процесса. Каждый случай двустороннего рака молочных желез у мужчин должен быть особенно тщательно изучен и представлен в международной медицинской литературе для анализа патогенеза данного заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак молочной железы у мужчин, первично-множественный рак, метакронная опухоль, синхронная опухоль, клинические, морфологические, иммуногистохимические характеристики опухоли молочной железы

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-48-52

Multifocal bilateral metachronous breast cancer in man. Clinical case

E.K. Saribekyan, A.D. Zikiryakhodzhaev, M. Yu. Shkurnikov, E.V. Tyschenko, E. Yu. Fetisova, L.V. Moskvina, A.N. Petrov
P.A. Herzen Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Multifocal malignant tumors (MMT) represent a comprehensive and multifaceted problem of clinical oncology.

Today, as far as observations are accumulated, there are attempts to determine a real incidence rate of multifocal tumors. Research of MMT problem becomes more and more actual and significant in oncology. Several dozen thousands of MMT observations have been described all over the world for the recent 30 years. There is a stable trend towards the increase of the number of patients with such pathology. This is primarily concerned with the improvement of diagnostics, medical treatment and increased expectation of life.

The increase in incidence of MMT is due to such factors as increased average expectation of life, increased intensity of carcinogenic effects, urbanization, accumulation of hereditary loading and improved diagnostics of oncologic diseases. Detection and record of such pathology are based first on detection of simultaneous tumors, second — on diagnostics of tumor and retrospective determination according to life record data of the first neoplasm, third — on determination of further tumor at regular follow-up, which requires prolonged and high quality examination of the patients.

MMT most commonly develop in patients elder than 50 y. o., even in elder age in men than in women. The article describes a case of bilateral breast cancer in man. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of the tumor were studied, the genetic polymorphisms were investigated by the method of polymerase chain reaction, associated with the risk of breast cancer development, genetic analysis of *BRCA1* and *BRCA2*, blood cancer markers was done. Full equivalence of clinicopathologic and biological properties of tumor of the right and left mammae, witnessing the common etiology and pathogenesis of neoplastic process, was established. Each case of bilateral breast cancer in men shall be studied with particular care and referred in international medical literature for analysis of pathogenesis of such disease.

Key words: breast cancer, breast cancer in men, multifocal cancer, metachronous tumor, synchronous tumor, clinical, morphological, immunohistochemical properties of breast cancer

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин — редкое заболевание, которое наблюдается в 1 случае из 100 выявленных РМЖ [1–4]. Частота встречаемости билатерального поражения РМЖ у мужчин составляет 1,5–2 %, у женщин — 5–20 %. Частота метакронных опухолей у женщин достигает 4,5 %, синхронных — 0,9 % [5–9].

Онкологи едины во мнении, что РМЖ обусловлен дисбалансом между эстрогеном и тестостероном [4, 10]. РМЖ у мужчин встречается в более пожилом возрасте по сравнению с женщинами [10]. Средний возраст больных РМЖ мужчин составляет 60 лет, женщин — 55,4 года [11].

Морфологические характеристики РМЖ у мужчин схожи с таковыми у женщин в постменопаузальном периоде [3], однако содержание гормональных рецепторов и терапевтический эффект ингибиторов ароматазы при РМЖ различны [12–16].

К факторам риска развития РМЖ у мужчин относят: аномалию гена *BRC42* [17], синдром Клайнфельтера [18], генетические предпосылки, такие как семейная история РМЖ, гормональные нарушения как последствия ожирения или заболевания яичка (крипторхизм, орхит, орхиэктомия), действие ионизирующего облучения [1–4, 10, 19].

По данным литературы, в последние годы имеется устойчивая тенденция увеличения частоты возникновения первично-множественных опухолей [20].

Представляем вниманию крайне редкий случай — наличие первично-множественного двустороннего метакронного РМЖ у мужчины.

Клиническое наблюдение

Пациент III. (история болезни 11-11801). Диагноз: первично-множественный метакронный двусторонний рак. Рак правой молочной железы 0 стадии — *pTisN0M0*. Состояние после хирургического лечения в 2012 г. Без рецидива. Рак левой молочной железы I стадии — *pT1N0M0*. Люминальный подтип А.

Из анамнеза: в апреле 2011 г. самостоятельно обнаружил уплотнение в правой молочной железе, которое медленно увеличивалось в размере.

Впервые обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена в декабре 2012 г. Мужчина 70 лет индийского происхождения, житель г. Москвы. Работает преподавателем, профессиональных факторов риска развития РМЖ не имеет. Семейный анамнез, со слов пациента, неотягощен. Телосложение нормальное, вредных привычек не имеет. Рост — 174 см, вес — 72 кг, индекс массы тела — 23,8 кг/м². Группа крови АВ (IV), резус-фактор положи-

тельный. Сопутствующие заболевания не выявлены, имеется склонность к развитию келоидных рубцов.

Произведен стандартный для РМЖ объем обследования, включающий ультразвуковое исследование (УЗИ), цифровую рентгенографию органов грудной клетки, скенирование костей скелета, морфологическую верификацию диагноза, иммуногистохимическое и генетическое исследования.

При осмотре — правая молочная железа увеличена за счет выбухающей опухоли, расположенной субареоллярно (рис. 1).

Пальпаторно-узловое образование, ограниченно подвижное, с неровными и четкими контурами, диаметром до 6 см. УЗИ от 11.03.12: кистозно-солидное образование до 45 × 40 мм, размеры солидного компонента — 29 × 13 мм. При доплерографии определяются признаки васкуляризации в солидном компоненте (рис. 2). В левой молочной железе картина инволюции и диффузного фиброза. Надключичные, подключичные, парастернальные и подмышечные зоны и лимфоузлы без патологии. Заключение: картина кистозно-солидного образования правой молочной железы, подозрительного на рак.

Произведена тонкоигольная аспирационная биопсия образования под УЗИ-навигацией с одновременной эвакуацией 20 мл мутноватой жидкости желтого цвета. Цитологическое заключение: высокодифференцированная цистаденокарцинома.



Рис. 1. Вид грудной стенки с выбухающим образованием правой молочной железы: фронтальный вид (а); вид сбоку (б)

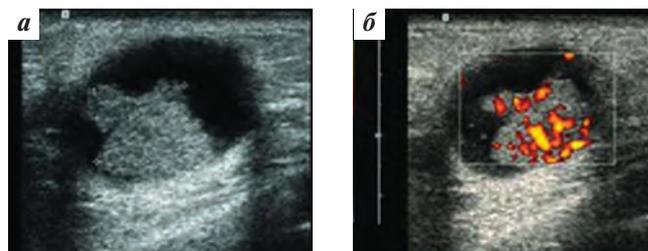


Рис. 2. УЗИ правой молочной железы: кистозно-солидное образование размером 45 × 40 мм, в стенке кисты разрастания солидного компонента 29 × 13 мм (а); васкуляризация при доплерографии (б)

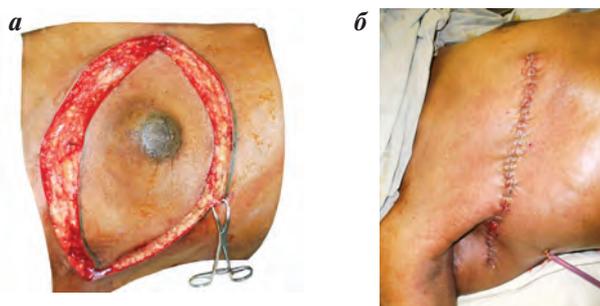


Рис. 3. Вид операционного поля: разрез кожи (а); послеоперационный рубец (б)



Рис. 4. Удаленный препарат правой молочной железы



Рис. 5. Образование правой молочной железы в разрезе

Пациенту 24.01.12 выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии справа (рис. 3, 4).

Гистологическое исследование: кистозная полость диаметром 5 см, внутренняя поверхность бугристого типа, заполнена бурым содержимым. Микроскопически: внутри кисты разрастания внутрипротокового папиллярного рака, 2 балла злокачественности, без прорастания стенки кисты (рис. 5, 6). В 16 исследованных лимфо-

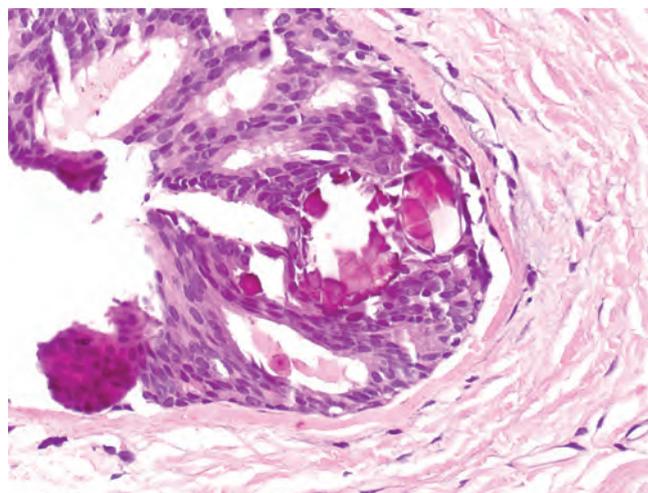


Рис. 6. Картина разрастания внутрипротокового рака. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$

узлах метастазов нет. Иммуногистохимический анализ: рецепторы эстрогенов — 8 баллов, рецепторы прогестерона — 8 баллов, HER-2/neu — 0.

На консилиуме принято решение дополнительное лечение не назначать, проводить динамическое наблюдение.

Пациент регулярно проходил обследование в поликлинике МНИОИ им. П.А. Герцена. При контрольном обследовании в апреле 2014 г. выявлено опухолевое образование в левой молочной железе.

При осмотре: на грудной стенке справа имеется келоидный рубец после мастэктомии протяженностью около 20 см. Левая молочная железа макроскопически не изменена. В центральном квадранте (под ареолой) пальпаторно определяется узловое образование ограниченной подвижности с неровными и нечеткими контурами, диаметром до 2 см. При надавливании на сосок появилось геморрагическое отделяемое. Цитологическое исследование отделяемого из соска выявило протоковый рак.

УЗИ: гипозохогенное узловое образование с неровным нечетким контуром размерами $10 \times 8,5 \times 9$ мм с кровотоком. В левой подмышечной области визуализируется лимфоузел размером 9×6 мм, подозрительный на метастаз. В послеоперационном рубце на грудной стенке справа патологических образований не выявлено. В подмышечных, надключичных, подключичных, парастеральных областях очаговых зон нет (рис. 7).

Учитывая редкий клинический случай, представляющий научный интерес, больной дообследован. Проведено исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития РМЖ, методом полимеразной цепной реакции: при исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, мутаций не выявлено. Генетический анализ BRCA1 и BRCA2 отрицательный. Исследование определения концентрации опухолевых маркеров крови: раково-эмбриональный



Рис. 7. Эхографическая картина опухоли левой молочной железы



Рис. 8. Образование левой молочной железы в разрезе

антиген – 3,5 нг/мл (норма (N) < 5 нг/мл), СА-125 – 8,2 ед/мл (N < 35 ед/мл), СА-19-9 – 12,8 ед/мл (N < 37 ед/мл), СА-15-3 – 6,7 ед/мл (N < 28 ед/мл), НЕ-4 – 54,3 ед/мл (N < 70 ед/мл).

Больному 05.06.14 выполнена операция: радикальная мастэктомия слева.

При гистологическом исследовании препарата в разрезе в толще ткани центрального сегмента железы субареоларно обнаружен мелкопапиллярный опухолевый узел диаметром 0,6 см. На остальном протяжении ткань железы представлена дольчатой жировой тканью и тонкими фиброзными прослойками. Сосок не изменен. Микроскопически: на фоне внутрипротоковой папилломы с атипической гиперплазией эпителия и множественных структур внутрипротокового рака (размер очага 24 × 13 × 6 мм) имеется фокус высокодифференцированной инвазивной карциномы без признаков специфичности, 4 балла злокачественности, размер 7 × 4 × 3 мм (рис. 8, 9).

Иммуногистохимическое исследование: рецепторы эстрогенов – 8 баллов, рецепторы прогестерона – 8 бал-

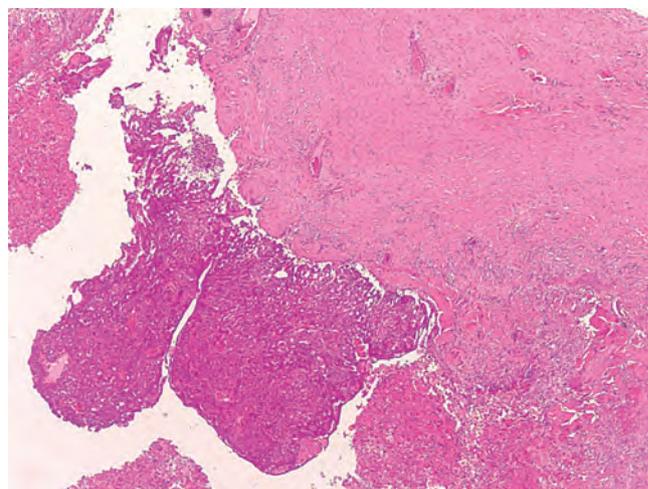


Рис. 9. Высокодифференцированная инвазивная карцинома без признаков специфичности. Окраска гематоксилин-эозином, × 50

лов, HER-2/неи – 0, степень пролиферативной активности – 10%. Люминальный подтип А.

Дальнейшая тактика лечения обсуждена на консилиуме с участием онколога, радиолога, химиотерапевта, гистолога и генетика. Обращено внимание на сходство клинической и морфологической картины в обоих наблюдениях: рак развился в субареоларной зоне центрального сегмента на фоне папиллярно-кистозных изменений и сопровождался карциномой *in situ*. Кроме того, опухоли имеют одинаковые молекулярно-генетические характеристики.

Учитывая благоприятную прогностическую картину, решено дополнительное лечение не назначать, оставить пациента под динамическим наблюдением.

Заключение

Исследование причин появления и особенностей развития первично-множественных метакронных опухолей молочной железы у мужчин затруднено малым числом наблюдений. В отличие от женщин у мужчин не выполняются органосохраняющих операций, поэтому случаи метакронного рака можно изучить только при двустороннем РМЖ, что встречается крайне редко. В представленном наблюдении имеется полная идентичность клинико-морфологической и биологической характеристик опухолей правой и левой молочных желез на фоне отсутствия мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, что свидетельствует в пользу единой этиологии и патогенеза опухолевого процесса. Некоторые отличия в размере опухоли и макроскопической картине можно объяснить разным временем выявления заболевания. Окончательные выводы по данному вопросу могут быть получены при накоплении достаточного количества наблюдений. Поэтому каждый случай двустороннего РМЖ у мужчин должен быть особенно тщательно изучен и представлен в международной медицинской литературе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tischkowitz M.D., Hodgson S.V., Fentiman I.S. Male breast cancer: aetiology, genetics and clinical management. *Int J Clin Pract* 2002;56(10):750–4.
2. Levi F., Lucchini F., Vecchia C.L. Epidemiology of male breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(4):315–8.
3. Weiss J.R., Moysich K.B., Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20–6.
4. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(2):193–202.
5. Lambley J., Maguire E., Yin Lam K. Synchronous bilateral breast cancer in an elderly man. *Breast J* 2005;11(2):153.
6. Forloni F., Giovilli M., Pecis C. et al. Pituitary prolactin-secreting macroadenoma combined with bilateral breast cancer in a 45-year-old male. *J Endocrinol Invest* 2001;24(6):454–9.
7. Volm M.D., Talamonti M.S., Thangavelu M., Gradisher W.K. Pituitary adenoma and bilateral male breast cancer: an unusual association. *J Surg Oncol* 1997;64(1):74–8.
8. Olsson H., Alm P., Kristofferson U., Landin-Olsson M. Hypophyseal tumor and gynecomastia preceding bilateral breast cancer development in a man. *Cancer* 1984;53(9):1974–7.
9. Напалков Н.П., Бохман Я.В., Семиглазов В.Ф. Первично-множественные злокачественные опухоли. Л., 1987. 168 с. [Napalkov N.P., Bokhman Ya.V., Semiglazov V.F. Multifocal malignant tumors. Leningrad, 1987. 168 p. (In Russ.)].
10. Giordano S.H. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005;10(7):471–9.
11. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. Pp. 1643–4.
12. Giordano S.H., Hortobagyi G.N. Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(21):42–3.
13. Nahleh Z.A. Hormonal therapy for male breast cancer: A different approach for a different disease. *Cancer Treat Rev* 2006;32(2):101–5.
14. Olsson H. Estrogen receptor content in malignant breast tumors in men – a review. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000;5(3):283–7.
15. Zabolotny B.P., Zalai C.V., Meterissian S.H. Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. *J Surg Oncol* 2005;90(1):26–30.
16. Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2013;155(5):619–24. [Shkurnikov M.Yu., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2013;155(5):619–24. (In Russ.)].
17. Narod S.A., Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1656–63.
18. Swerdlow A.J., Schoemaker M.J., Higgins C.D. et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(16):1204–10.
19. Maltseva D.V., Khaustova N.A., Fedotov N.N. et al. High-throughput identification of reference genes for research and clinical Rt-qPCR analysis of breast cancer samples. *J Clin Bioinforma* 2013;3(1):13.
20. Злокачественные заболевания в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. С. 32–40. [Malignant diseases in Russia in 2011 (incidence and morbidity). Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2013. Pp. 32–40. (In Russ.)].