

ПРОБЛЕМА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

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

*НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: anastasia.bik@mail.ru*

Рак молочной железы у мужчин (РМЖ) – редкое заболевание: на его долю приходится примерно 1 % всех диагностируемых в мире случаев рака молочной железы. Исследования, посвященные изучению РМЖ у мужчин, значительно уступают по масштабу соответствующим исследованиям относительно женщин. В данной статье представлен обзор литературы с точки зрения представлений о распространенности, этиологии, факторах риска, диагностике, лечении и генетической предрасположенности РМЖ у мужчин.

Ключевые слова: рак молочной железы, мужчины, гены BRCA1 и BRCA2.

MALE BREAST CANCER

A.V. Bykova, I.K. Vorotnikov, Ya.V. Vishnevskaya
D.A. Denchik, L.N. Lyubchenko

*Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, e-mail: anastasia.bik@mail.ru*

Breast cancer in men is a rare disease accounting for about 1 % of all cancer cases. The literature review regarding the prevalence, etiology, risk factors, diagnosis, treatment and genetic predisposition of breast cancer in men has been presented.

Key words: male breast cancer, BRCA 1 and BRCA 2 genes.

Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин – редкое заболевание: на его долю приходится примерно 1 % всех диагностируемых в мире случаев РМЖ. По оценкам Американского ракового общества, ежегодно в США регистрируют около 2000 случаев данной патологии у мужчин, и приблизительно 450 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 у мужчин. В 2008 г. в России на 52469 новых случаев рака молочной железы выявлено примерно 500 заболеваний у мужчин [2]. Согласно данным реестра Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), за период с 1973 по 2005 г. зарегистрировано 5494 случая рака молочной железы у мужчин и 835000 – у женщин [24, 25]. Мужчины заболевают, в среднем, на десять лет позже женщин, наиболее часто в 6–7-й декадах жизни, хотя данная патология встречается в возрасте от 9 до 90 и более лет. В США за последние годы заболеваемость мужчин РМЖ возрастала пропорционально увеличению возраста пациен-

та. В то же время среди женщин быстрый рост заболеваемости РМЖ с возрастом наблюдается в основном до 50 лет, затем его темпы замедляются [7]. Пик заболеваемости у мужчин приходится приблизительно на 75 лет, тогда как у женщин возрастной показатель имеет 2 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 тыс. населения, тогда как среди негроидной расы – 1,8 случая на 100 тыс. [6]. Если сравнивать данный показатель у женщин, то у негритянок заболеваемость 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 наличие тенденции 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 имеет клинические признаки, характерные для поздних стадий заболевания. Приблизительно в 20 % наблюдений диагноз рака молочной железы у мужчин при первичном обращении не устанавливается. Также обращает на себя внимание тот факт, что у 46,8 % при первичном обращении имеется значительное местное распространение процесса [4]. Как правило, это первичная опухоль размером более 2 см, возможно с изъязвлением, и наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах. Чаще всего опухоль локализуется в центральных отделах железы, поэтому примерно у половины больных на момент обращения обнаруживается симптом «втяжения соска». Фиксация опухоли к большой грудной мышце встречается в редких случаях [3].

Факторами риска РМЖ у мужчин являются возраст, расовая принадлежность, ионизирующая радиация и генетическая предрасположенность к данному заболеванию. Отмечается более высокая частота рака молочной железы у мужчин-евреев, проживающих в Израиле. Среди исследований, проведенных в США, более высокая заболеваемость и смертность от рака молочной железы у мужчин, проживающих в северных широтах, чем у живущих в южных и юго-западных районах. Имеются сообщения о появлении рака молочной железы у мужчин через 20–25 лет после воздействия интенсивной ионизирующей радиации, а также у больных, получивших лучевую терапию по поводу Hodgkin's lymphoma или при других заболеваниях грудной клетки и средостения. Такие потенциальные факторы риска, как гормональные, сопутствующая патология (сердечно-сосудистые заболевания, болезни печени, сахарный диабет), факторы внешней среды, являются менее достоверными, 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, 30]. Возможно наличие взаимосвязи между риском

РМЖ и дисфункцией яичек, которая может приводить к снижению уровня тестостерона и нарушению баланса между андрогенами и эстрогенами.

Примерно в 30–70 % случаев рак молочной железы у мужчин развивается на фоне гинекомастии, в частности ее узловой формы. Гинекомастия, т.е. усиленное развитие и рост молочных желез у мужчин, является распространенным заболеванием среди подростков и по своим клинико-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].

Около 15–30 % мужчин имеют отягощенный семейный анамнез в отношении рака молочной железы или яичников. У мужчин-носителей мутации в гене 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 в гене BRCA2 риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 50–85 %, рака яичников – 10–20 % [14, 22, 32, 34]. Мутации гена BRCA1 имеют менее тесную взаимосвязь с заболеванием РМЖ у мужчин [10, 13, 31]. Риск мутаций данного гена у лиц мужского пола составляет 1–5 % [11], тогда как у женщин с патологическим BRCA1-генотипом риск развития РМЖ на протяжении жизни – 50–80 %, риск развития рака контралатеральной молочной железы – 40–60 %. В исследованиях, проведенных в семьях с семейным раком молочной железы, структурные перестройки в гене BRCA2 были найдены у мужчин в 76 % случаев, мутации гена BRCA1 в этих семьях были найдены в 16 % случаев [5].

По данным различных зарубежных литературных источников, частота мутаций генов BRCA1 и BRCA2 значительно различается. Friedman et al. [26] идентифицировали 2 мутации гена BRCA2 при молекулярно-генетическом исследовании 54 случаев рака молочной железы у мужчин, проведенном в Северной Калифорнии. Thorlacius et al. обнаружили мутации гена

BRCA2 в 40 % случаев рака молочной железы у мужчин, диагностированных в Исландии в течение 40 последних лет [32]. Мутации гена BRCA1 в этих исследованиях не обнаружено. Частотные оценки носительства BRCA1-мутаций не превышали 11 %, тогда как высокие показатели наследственно обусловленного рака молочных желез 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 % случаев, 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 % [8, 28]. Ученые утверждают, что пациенты мужского пола, чьи матери, сестры или дочери получили положительные результаты теста в отношении генетической предрасположенности к развитию рака, также находятся в группе риска развития злокачественных новообразований. Различия в молекулярном патогенезе между BRCA-ассоциированными и неассоциированными опухолями молочной железы предполагают, что эти опухоли могут кардинальным образом различаться по фенотипическим и прогностическим признакам, а герминальные мутации BRCA можно рассматривать как молекулярно-генетические маркеры, имеющие прогностическое значение. Возможные причины, лежащие в основе формирования клинической картины заболевания – это генетическая гетерогенность, а также особенности функционального состояния организма, сложившегося в онтогенезе.

Алгоритм диагностических мероприятий при раке молочной железы у мужчин включает первичный осмотр железы и регионарных зон, маммографическое и ультразвуковое исследования, биопсию опухоли с целью цитологического и гистологического исследования материала, а также определение уровня рецепторов стероидных гормонов, степень пролиферативной активности опухоли и наличие Her2/neu рецепторов. У мужчин, страдающих РМЖ, в основном превалирует такой гистологический

тип, как инвазивный протоковый рак (85–95 %) [25], однако встречаются случаи инвазивного долькового рака и протокового рака *in situ*. Данные о молекулярных подтипах РМЖ у мужчин сегодня практически отсутствуют, поскольку единственным источником информации служат несколько одноцентровых исследований, результаты которых следует рассматривать как предварительные, за счет малого количества случаев.

Во всех случаях рака молочной железы у мужчин необходимо исследовать в опухоли содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона. Практически во всех исследованиях указывается на наличие более высокого уровня рецепторов эстрогенов у мужчин, чем у женщин. Клинически значимые уровни рецепторов эстрогенов в опухоли присутствуют приблизительно у 75 % больных, а у 43 % пациентов – рецепторы прогестерона [4]. Наличие рецепторположительных опухолей у мужчин не увеличивается с возрастом, как это прослеживается у женщин.

На сегодняшний момент ведется активный поиск факторов, которые позволяли бы прогнозировать течение рака молочной железы у мужчин. Одним из наиболее важных прогностических факторов при раке молочных желез у мужчин является наличие экспрессии онкопротеина c-erbB-2 (Her2/neu) и показателя пролиферативной активности Ki-67. Сведения относительно экспрессии Her2/neu клетками РМЖ у мужчин весьма противоречивы. Bloom et al. сообщают, что по данным иммуногистохимического анализа гиперэкспрессия гена Her2/neu выявлена в 1 (1,7 %) из 58 случаев, а амплификация гена Her2/neu по данным флюоресцентной гибридизации *in situ* во всех случаях отсутствовала [9]. По сведениям Европейского института онкологии (European Institute of Oncology, IEO), частота экспрессии гена Her2/neu составляет 15 % [16]. Критерий Ki-67 уже нашел свое применение при раке молочной железы у женщин, однако его роль в прогнозе рака у мужчин до конца не выяснена и требует дальнейшего изучения.

Основным в лечении РМЖ у мужчин является хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц. Однако следует учесть, что на неоадьювантном

этапе возможно проведение лучевой терапии и химиотерапевтического лечения. В основном применяются антрациклинсодержащие схемы препаратов, в сочетании с гормонотерапией (при рецепторположительной опухоли) или с лучевой терапией по методикам укрупненного фракционирования. Наиболее значимым фактором риска как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов является поражение подмышечных лимфатических узлов, которое имеет место почти у 50 % мужчин с РМЖ. В 40 % случаев число пораженных лимфатических узлов превышает 3 [15, 17, 21, 25, 27, 29].

Изучению эффективности лучевой терапии после мастэктомии посвящено всего несколько исследований и согласно их результатам при оценке показаний к лучевой терапии необходимо следовать рекомендациям по лечению данного заболевания у женщин [12, 17]. Дополнительными показаниями к локорегионарной лучевой терапии следует считать расположение опухоли в центральном отделе и ее распространение на подлежащие мышцы.

Проведение адъювантной полихимиотерапии у мужчин с РМЖ связано с такими факторами 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 возможно использование и таксанов [18, 33]. Основным направлением системного лечения РМЖ у мужчин с положительными уровнями рецепторов гормонов является эндокринная терапия. На сегодняшний день основным препаратом, применяемым при раке молочных желез у мужчин, является Тамоксифен [25]. Препаратами второй линии гормонотерапии следует считать ингибиторы ароматазы [1, 4].

Необходимо отметить особенную сложность лечения диссеминированных форм рака молочных желез у мужчин. Основными лечебными мероприятиями в таких случаях остаются химио-эндокринотерапия и лучевая терапия на очаги поражения. В дополнение к гормонотерапии или химиотерапии у пациентов с высокой экспрессией или амплификацией гена *Her2/neu* должна быть рассмотрена терапия Транстузумабом. Препараты группы бисфос-

фонатов уменьшают риск патологических переломов вследствие метастатического поражения костей и являются наиболее эффективными при возникновении гипокальциемии.

Исследования, посвященные изучению выживаемости при РМЖ у мужчин, значительно уступают по масштабу соответствующим популяционным исследованиям с участием женщин. В большинстве случаев оценивалась только общая выживаемость мужчин с данной патологией. По данным литературы последних десятилетий, 5-летняя выживаемость мужчин с РМЖ составляет от 36 до 66 % [25], показатели 10-летней выживаемости при I–IIa стадии заболевания составляют 91,5 %, при IIb – 72,5 %, при III – 44,2 %, при IV стадии не превышают 3,2 % [4].

Несмотря на схожие черты с раком молочной железы у женщин, в изучении данного заболевания у мужчин остается еще много открытых вопросов. По-видимому, существуют расовые и этнические различия в распространенности заболевания и выживаемости, но данные наблюдения требуют дальнейшего подтверждения. Факторы риска РМЖ у мужчин могут быть уточнены в дальнейших более масштабных исследованиях, посвященных изучению прогностической значимости различных биологических маркеров. Трудно прийти к заключению относительно влияния факторов экспрессии протоонкогена *c-erbB-2* (*Her2/neu*) и показателя пролиферативной активности *Ki-67* ввиду их недостаточной изученности относительно РМЖ у мужчин. Остается открытым вопрос и о распространенности молекулярно-биологических подтипов данной патологии. Наиболее интересным представляется наличие генетической составляющей заболевания у мужчин. В отечественной литературе этот вопрос освещен недостаточно подробно, а исследований, посвященных генетической предрасположенности, практически не проводилось. Работы, связанные с клинико-генотипическими корреляциями *BRCA*-ассоциированного РМЖ у мужчин, единичны. В зарубежной литературе данные о генетической предрасположенности значительно разнятся. Таким образом, можно сделать выводы, что проблема рака молочной железы у мужчин остается весьма актуальной

для изучения как с клинической, так и с генетической точки зрения.

Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки Российской Федерации № 16.512.11.2048.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. № 2. (Прил. 1). С. 55–56.
3. Клиническая маммология: Практическое руководство / Под ред. М.И. Давыдова, 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. ... д-ра 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. 2004. Vol. 83. P. 77–86.
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. 2004. Vol. 13. P. 1128–1135.
8. Basham V., Lipscombe J., Word J. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer // Breast Cancer Rec. 2002. Vol. 4. P. 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. 2001. Vol. 182. P. 383–392.
10. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program // J. Natl. Cancer Inst. 2002. Vol. 94 (18). P. 1365–1372.
11. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers: The Breast Cancer Linkage Consortium // J. Natl. Cancer Inst. 1999. Vol. 91. P. 1310–1316.
12. Chakravarty A., Kim C.R. Post-mastectomy radiation in male breast cancer // Radiother. Oncol. 2002. Vol. 65. P. 99–103.
13. Chodick G., Struwing J.P., Ron E. et al. Similar prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi and non-Ashkenazi men with breast cancer: Evidence from 261 cases in Israel, 1976–1999 // Eur. J. Med. Genet. 2008. Vol. 51. P. 141–147.
14. Couch F.J., Farid L.M., DeShano M.L. et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families // Nat. Genet. 1996. Vol. 13. P. 123–125.
15. Crew K.D., Neugut A.I., Wang X. et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. P. 1089–1098.
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. 2002. Vol. 13. P. 895–902.
17. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer // Expert Opin. Pharmacother. 2007. Vol. 8. P. 193–202.
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. 2010. Vol. 73 (3). P. 246–254.
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 Registries. Copenhagen, Denmark, Danish Cancer Society, 2009.
20. Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E. et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals // J. Clin. Oncology. 2002. Vol. 20 (6). P. 1480–1490.
21. Giordano S.H., Cohen D.S., Buzdar A.U. et al. Breast carcinoma in men: A population-based study // Cancer. 2004. Vol. 101. P. 51–57.
22. Haraldsson K., Loman N., Zhang Q.X. et al. BRCA2 germline mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease // Cancer Res. 1988. Vol. 58. P. 1367–1371.
23. Hsing A.W., McLaughlin J.K., Cocco P. et al. Risk factors for male breast cancer (United States) // Cancer Causes Control. 1998. Vol. 9. P. 269–275.
24. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. CA // Cancer J. Clin. 2009. Vol. 59. P. 225–249.
25. Korde L.A., Zujewski J.A., Kamin L. et al. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28 (12). P. 2114–2122.
26. Mohamad H., Appfelstaedt J. Counseling for male BRCA mutation carriers: a review // Breast. 2008. Vol. 17 (5). P. 441–450.
27. Nahleh Z.A., Srikantiah R., Safa M. et al. Male breast cancer in the veterans affairs population: A comparative analysis // Cancer. 2007. Vol. 109. P. 1471–1477.
28. Ottini L., Masala G., D'Amico C. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy // Cancer Res. 2003. Vol. 63 (2). P. 342–347.
29. Salvadori B., Saccozzi R., Manzari A. et al. Prognosis of breast cancer in males: An analysis of 170 cases // Eur. J. Cancer. 1994. Vol. 30A. P. 930–935.
30. 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. 1993. Vol. 53. P. 538–549.
31. Tai Y.C., Domchek S., Parmigiani G. et al. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutations carriers // J. Natl. Cancer Inst. 2007. Vol. 99. P. 1811–1814.
32. Thorlacius S., Tryggvadottir L., Olafsdottir G.H. et al. Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer // Lancet. 1995. Vol. 346. P. 544–545.
33. 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. 2007. Vol. 103. P. 177–183.
34. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 // Nature. 1995. Vol. 378. P. 789–792.

Поступила 22.06.11