

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на правах рукописи

Николаев
Кирилл Станиславович

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН**

Специальность: 14.01.12 - онкология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор В.Ф. Семиглазов

Санкт-Петербург

2014

Содержание

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы	9
Глава 2. Материалы и методы	40
Глава 3. Результаты	61
3.1. Клинико-морфологические характеристики РМЖ у мужчин	61
3.2. Клиническое течение РМЖ	72
3.3. Анализ эффективности неoadъювантного лечения РМЖ	81
3.4. Анализ эффективности адъювантного лечения РМЖ	83
3.5. Анализ эффективности послеоперационной лучевой терапии	89
Заключение	93
Выводы	100
Практические рекомендации	102
Список литературы	103

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин является редким заболеванием, составляющим менее 1 % от числа всех опухолей молочной железы [Аксель С.М., 2006; Мерабишвили В.М., 2011]. Редкость данного заболевания у мужчин обуславливает немалое количество врачебных ошибок при его диагностике и лечении. Заболеваемость РМЖ у мужчин синхронно варьируется с “женским” РМЖ в различных странах, что косвенно свидетельствует об общности причин возникновения заболевания у мужчин и у женщин [Семиглазов В.Ф. и соавт., 2010, 2014]. Интерес к РМЖ у мужчин возрастает из-за увеличения распространения этого заболевания [Giordano SH и соавт., 2004]. В основном данные о РМЖ у мужчин были собраны благодаря ретроспективным исследованиям за последние несколько десятилетий, и рекомендации по лечению экстраполированы из результатов исследований у женщин, страдающих РМЖ.

Многие эпидемиологические особенности “мужского” РМЖ схожи с таковыми у женщин. Частота возникновения РМЖ увеличивается с возрастом, однако у мужчин это происходит на 5–10 лет позже, чем у женщин [Семиглазов В.Ф., 2006].

Первичный РМЖ иногда возникает у мужчин, получавших эстрогены по поводу рака предстательной железы. РМЖ встречается также у мужчин с гипофизарной пролактиномой и избыточной выработкой в организме эстрогенов; предрасполагающим фактором может быть и гипогонадизм. В ряде исследований выявлена высокая частота перенесенного орхита у мужчин, больных РМЖ [Семиглазов В.Ф., Мигманова Н.Ш., 2010].

Сложности диагностики РМЖ у мужчин связаны с необходимостью проводить дифференциальный диагноз между раком молочной железы и гинекомастией [Thomas DB и соавт., 1992]. При этом нередко рак принимают за гинекомастию, ошибочно назначают “патогенетическую” гормонотерапию андрогенами, которая в еще большей степени стимулирует

рост и метастазирование злокачественной опухоли. Считается, что 30–40 % случаев РМЖ у мужчин развиваются на фоне гинекомастии.

Химиотерапия при лечении РМЖ у мужчин не применяется так широко, как у женщин, в основном из-за того, что эти опухоли обычно хорошо реагируют на гормональные воздействия. Учитывая превалирование случаев гормон-положительных форм, адъювантная и лечебная эндокринотерапия должна играть важную роль.

Более 30 лет назад В.Ф. Семиглазов (1980) впервые в мире обосновал представление о различных патогенетических вариантах РМЖ.

Молекулярные подтипы рака молочной железы у женщин были первоначально идентифицированы с помощью анализа экспрессии генов с использованием ДНК-микрочипов. На основе кластерного анализа генной экспрессии в 2000 году Perou и соавт. разделили рак молочной железы на 5 подтипов: люминальный А, люминальный В, HER2-сверхэкспрессирующий, низкоклаудиновый и базально-подобный. Однако в рутинной клинической практике выделение подтипов с помощью профилирования генной экспрессии в настоящее время трудно осуществимо. Поэтому в качестве заменителей ДНК микрочипов при определении подтипов рака молочной железы была использована иммуногистохимическая оценка рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), HER2/neu, Ki-67. По данной методике были определены следующие биологические подтипы РМЖ: Люминальный А, Люминальный В (HER2-негативный), Люминальный В (HER2-позитивный), HER2 – сверхэкспрессирующий и трижды-негативный. Следует отметить, что определение уровня маркера пролиферации Ki-67 является сложно воспроизводимой методикой, которая выполняется не во всех лечебных учреждениях. Более того в разных центрах разделительные значения уровня Ki67 различны. Поэтому, если надежная и достоверная оценка индекса Ki-67 недоступна, как альтернатива оценке пролиферации может быть использована степень гистологической злокачественности (G).

Было доказано, что молекулярные подтипы имеют важное прогностическое значение при раке молочной железы у женщин. В ряде исследований данные биологические подтипы хорошо коррелировали с клиническими исходами, определёнными по показателю общей выживаемости и появлению отдалённых метастазов, при этом худший исход наблюдался при HER2 - сверхэкспрессирующем и базально-подобном подтипах рака молочной железы [Sorlie и соавт., 2001, 2003; Sotiriou и соавт., 2003]. Исходя из такого рода исследований, предполагается, что химиотерапия целесообразна при высокой степени злокачественности, высокой пролиферативной активности опухоли (Ki67>20%), отсутствии РЭ и РП, высокой экспрессии HER2. Остается неясным необходимость применения химиотерапии при лечении «люминального-А» и «люминального-В» (HER2- отрицательного) РМЖ.

Несмотря на успехи в диагностике и лечении рака молочной железы у женщин, понимание и стратегия лечения рака молочной железы у мужчин ограничены и в общем экстраполированы из имеющихся знаний о раке молочной железы у женщин. В частности, существует лишь небольшое число исследований по изучению молекулярных подтипов рака молочной железы у мужчин. Молекулярная оценка опухолей играет существенную роль в назначении адъювантной химиотерапии, и поэтому возрастает роль генетического тестирования.

Таким образом, остается актуальным дальнейшее углубленное изучение особенностей диагностики, а также клинического течения, прогноза и чувствительности к отдельным видам системного лечения различных биологических подтипов РМЖ у мужчин, что позволит в дальнейшем индивидуализировать местное и системное лечение данного заболевания.

Цель работы

Основной целью настоящего исследования является улучшение результатов лечения РМЖ у мужчин.

Задачи

1. Изучить информативность маммографического и ультрасонографического исследований молочных желёз, пункционной биопсии и трепан-биопсии.
2. Изучить клинико-морфологические особенности РМЖ у мужчин.
3. На основании иммуногистохимического (ИГХ) исследования и оценки уровня экспрессии РЭ, РП и HER2 определить удельный вес различных биологических подтипов рака молочной железы у мужчин.
4. Изучить прогностическое значение различных биологических подтипов РМЖ у мужчин (частота местных рецидивов, отдалённых метастазов, общая и безрецидивная выживаемость).
5. Оценить эффективность цитотоксической химиотерапии и эндокринотерапии при различных биологических подтипах РМЖ у мужчин.
6. Анализировать эффективность лучевой терапии при РМЖ у мужчин.

Научная новизна

Проанализирована база данных первого в РФ Канцер-регистра, включающего информацию более чем на 5000 больных РМЖ обоего пола, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Городском клиническом онкологическом диспансере, прослеженных с 2000 года. В соответствии с основной целью работы из базы данных получена информация на 114 больных.

Впервые на основании иммуногистохимического исследования и оценки уровня экспрессии HER2, РЭ/РП, степени злокачественности определены биологические подтипы РМЖ у мужчин и оценено их прогностическое и предсказующее (предиктивное) значение.

Оценены чувствительность маммографии, ультразвукового исследования молочных желез, пункционной биопсии, трепан-биопсии в диагностике РМЖ у мужчин.

Определен наиболее эффективный метод системного лечения при различных биологических подтипах опухоли.

Практическая значимость

Результаты данной работы позволяют оптимизировать алгоритм обследования молочных желез у мужчин при подозрении на РМЖ и индивидуализировать системное лечение с учётом клинических, биологических и морфологических особенностей опухолей.

Реализация результатов работы

Результаты работы внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Городского клинического онкологического диспансера.

Положения, выносимые на защиту

Рентгено-маммография, ультрасонография (УЗИ) молочных желез и трепан-биопсия являются высокочувствительными методами в диагностике рака молочной железы у мужчин.

Среди различных биологических подтипов РМЖ у мужчин больные люминальным А РМЖ имеют более благоприятный прогноз заболевания.

Цитотоксическая химиотерапия при люминальном А РМЖ у мужчин не имеет преимуществ перед адъювантной эндокринотерапией.

В группе больных первично-операбельным «нелюминальным А» РМЖ с метастазами в подмышечных лимфатических узлах (pT1-2N1-2) наиболее высокие показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости отмечаются у мужчин, получавших в адъювантном режиме химиотерапию с последующей эндокринотерапией в сравнении с мужчинами, получавшими одну эндокринотерапию или одну химиотерапию.

Послеоперационная лучевая терапия улучшает безрецидивную выживаемость, в том числе у больных без поражения подмышечных лимфатических узлов, не оказывая при этом значимого влияния на показатели общей выживаемости.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 118 страницах, включает 12 таблиц и 45 рисунков. Список литературы состоит из 161 источников, в том числе 32 отечественных и 129 иностранных авторов.

ГЛАВА 1.

Литературный обзор

Рак молочной железы у мужчин (МРМЖ) является редким заболеванием, составляющим примерно 0,1% всех злокачественных опухолей у мужчин и от 0,6% до 1 % всех злокачественных опухолей молочной железы [Семиглазов В.Ф., 2006, 2010, 2014; Давыдов М.И., 2009; Weiss и соавт., 2005]. Несмотря на то, что первое описание «мужского» РМЖ было сделано английским хирургом Джоном из Адерне ещё в 1307 г., только в XX столетии появились сообщения о больших сериях наблюдений этих опухолей [Макаренко Н.П., 1998].

За последние 25 лет наблюдается 26% рост заболеваемости РМЖ у мужчин [Speirs и соавт., 2009]. По данным разных авторов показатель заболеваемости составляет 1,08 на 100.000 мужчин, а уровень смертности ниже одной трети от этого показателя и аналогичен показателю смертности от данного заболевания среди женщин [Чиссов В.И. и соавт., 2010; Jönsson и соавт., 2010; Gnerlich и соавт., 2011; Thalib и соавт., 2009].

Заболеваемость МРМЖ увеличивается с возрастом по непонятным причинам: средний возраст мужчин на момент постановки диагноза составляет 67 лет, по сравнению с женщинами, аналогичный показатель у которых составляет 57 лет [Гарин А.М., 2010; Anderson WF и соавт., 2010; Ottini L. И соавт., 2010]. Однако описан случай РМЖ у 5-летнего мальчика [Crichlow и соавт., 1972] и три случая у мужчин моложе 21 года [Fodor и соавт., 1989].

На момент обращения заболевание у мужчин носит более распространённый характер. В таблице 1.1 представлены данные ретроспективного исследования по оценке стадии РМЖ у мужчин на момент постановки диагноза и показателей 5-летней выживаемости при каждой стадии в сравнении с данными о РМЖ у женщин [Fentiman и соавт., 2006].

Таблица 1.1

Стадия	Число случаев РМЖ у мужчин, %	5-летняя выживаемость	
		РМЖ у мужчин, %	РМЖ у женщин, %
I	37	96	99
II	21	84	84
III	33	52	55
IV	9	24	18

Более высокая заболеваемость МРМЖ была зарегистрирована в Северной Америке и Европе, более низкая заболеваемость зарегистрирована в Азии [Fentiman IS и соавт., 2006, Weiss JR и соавт., 2005]. Частота встречаемости данного заболевания в Европе составляет 1/100.000. Показатели смертности от РМЖ у мужчин в США существенно различаются в зависимости от этнической принадлежности [O'Malley CD и соавт., 2002].

Семейная история МРМЖ наблюдалась у 15-20% среди всех мужчин больных РМЖ. Мутации генов BRCA увеличивают риск заболевания у женщин (40-70%), и у мужчин (7%), но это в 100 раз выше, чем в общей популяции мужчин [Tai YC и соавт., 2007; Levy-Lahad E. и соавт., 2007]. Мутации генов BRCA2 встречаются в 4-16% случаев МРМЖ, и только 0-4% имеют мутации гена BRCA1. Заболеваемость раком молочной железы у мужчин с мутацией гена BRCA2 значительно выше и составляет 7,1% в возрасте до 70 лет [Evans и соавт., 2010]. Средний возраст на момент постановки диагноза у носителей BRCA2 мутации составляет 59 лет. У них, как правило, отмечается более распространённая стадия заболевания и низкие показатели выживаемости [Kwiatkowska E. и соавт., 2003]. Мутации в генах андрогенного рецептора и PTEN (ген, кодирующий белок фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатазу), несоответствие в репаративных генах (hMLH1) были описаны у мужчин с РМЖ [Fackenthal и соавт., 2001]. Однако, ни один из этих генов не проявил себя как причинный для РМЖ.

Традиционно важное значение в этиологии РМЖ у мужчин придается эстрогенам. Ряд исследователей обнаружили увеличенную экскрецию эстрогенов с мочой у больных РМЖ. Однако Ribeiro Q. (1996), детально анализировавший эндогенные гормональные профили у 31 больного РМЖ, не выявил достоверных отличий от контрольной группы. В его исследовании хотя и было умеренное, но недостоверное увеличение уровней 17-эстрадиола и тестостерона, было обнаружено более отчетливое увеличение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Многочисленные эндокринные факторы риска не участвуют в развитии большинства случаев МРМЖ. Мужчины с синдромом Кляйнфельтера характеризуются гинекомастией, низкими концентрациями тестостерона и повышенным уровнем гонадотропинов. У них наблюдается повышение риска возникновения МРМЖ в 20-50 раз [Hultborn R. и соавт., 1997]. Неопущение яичек, врожденные паховые грыжи, орхидэктомия, орхит, бесплодие и паротит у взрослых связаны с дефицитом андрогенов; соотношение эстрогенов/андрогенов связано с повышенным риском МРМЖ

Хронические заболевания печени, приводящие к гиперэстрогенизму из-за снижения способности печени метаболизировать эндогенные эстрогены, увеличивают риск возникновения МРМЖ в 9-13 раз [Sorensen H. и соавт., 1998]. Ожирение является одной из распространенных причин гиперэстрогенизации у мужчин из-за увеличения периферической ароматизации андрогенов. Риск возникновения РМЖ у мужчин с индексом массы тела (ИМТ) > 30 повышен примерно в 2 раза [Fentiman IS и соавт., 2006]. В условиях пониженного уровня андрогенов экзогенные эстрогены могут способствовать развитию МРМЖ. Билатеральный рак молочных желез был зарегистрирован у мужчин, получавших лечение по поводу рака предстательной железы, и у транссексуалов, принимающих гормональные эстроген – содержащие препараты. Ингибитор 5 α - редуктазы, финастерид, как было показано, является полезным в лечении доброкачественной

гиперплазии предстательной железы, но также увеличивает риск МРМЖ [McConnell JD и соавт., 2003]. Случаи билатерального рака молочных желез были зарегистрированы у мужчин с гиперпролактинемией, причиной которой являлась аденома гипофиза [Forloni F. и соавт., 2001], но исследование случай-контроль сывороточного пролактина не обнаружило разницы между больными МРМЖ и группой контроля [Ballerini P. и соавт., 1990].

Считается, что 30-70% случаев РМЖ у мужчин развивается на фоне гинекомастии, в частности ее узловой (очаговой) формы. Истинной гинекомастией считается увеличение молочных желез у мужчин, происходящее за счет разрастания тканей, входящих в состав нормальной железы. С патоморфологической точки зрения истинные гинекомастии представляют собой фибroadеноматоз, т.е. очаговую или диффузную гиперплазию ткани молочной железы. У части больных увеличение молочных желез может быть обусловлено скоплением жировой ткани в этой области (обычно при общем ожирении), а не изменением самой железы (так называемая ложная гинекомастия). При микроскопическом исследовании гинекомастия идентифицируется у 27-42% больных РМЖ. Несмотря на то, что гинекомастия - частое заболевание у взрослых мужчин, нет убедительных данных о переходе гинекомастии в РМЖ. В нескольких исследованиях были показаны схожие показатели заболеваемости гинекомастией у больных МРМЖ и в общей популяции [Fentiman IS и соавт., 2006].

В многоцентровом европейском исследовании случай-контроль было показано двукратное увеличение риска среди автомехаников, где доза воздействия зависела, возможно, от продолжительности рабочего дня и канцерогенов, содержащихся в выхлопных газах [Villeneuve S. и соавт., 2010].

Рак молочной железы у мужчин выявляется позднее, чем у женщин, и на момент постановки диагноза заболевание у мужчин чаще носит

распространённый характер. Обращение больных происходит позже, чем у женщин: длительность болезни до обращения к врачу у 68% больных превышает 6 мес, а у 41% больных – 1 год. Низкая осведомлённость среди врачей и пациентов приводят к отсрочке постановки диагноза до 10 месяцев от момента обращения [Ribeiro и соавт., 1996]. Низкий уровень знаний о раке молочной железы у мужчин и отсутствие скрининга в группах мужчин высокого риска, скорее всего, являются факторами поздней диагностики заболевания.

Отдалённые метастазы на момент постановки диагноза у мужчин выявлялись чаще, чем у женщин, и размер опухоли был сравнительно больше [Giordano и соавт., 2004]. Как и при раке молочной железы у женщин, трехуровневый метод (клиническое обследование с последующими визуализирующими (лучевыми) методами обследования и биопсией) является стандартным методом постановки диагноза. Первичная дифференциальная диагностика проводится между гинекомастией (встречающейся примерно у 30% здоровых мужчин) и раком молочной железы или с другими заболеваниями, такими как абсцесс, гематома, липома или другими доброкачественными заболеваниями.

Нередко РМЖ у мужчин принимается за гинекомастию, ошибочно назначается «патогенетическая» гормонотерапия андрогенами, которая в еще большей степени стимулирует рост и метастазирование злокачественной опухоли [Семиглазов В.Ф., Мигманова Н.Ш, 2010].

Клиническое обследование имеет важное значение. Типичной клинической картиной МРМЖ является наличие безболезненной, субареолярно расположенной опухоли с нечёткими границами. Только 5% опухолей являются болезненными, как правило, при более поздних стадиях заболевания. Поражение соска у мужчин возникает чаще, чем у женщин. Вовлечение соска с наличием втяжения, как правило, является ранним симптомом, встречающимся в 9% случаев, поскольку даже при самых маленьких опухолях может достаточно быстро появиться связь с соском.

Втяжение и изъязвление соска наблюдаются у 6% мужчин, половина из которых имеют язвы, локализованные вне соска [Fentiman IS и соавт., 2006]. Также возможна связь опухоли с кожей или фиксация к мышце и, как и при РМЖ у женщин, чаще наблюдалась левосторонняя локализация процесса [Scott-Conner и соавт., 1999]. Реже выявляется только аксиллярная лимфаденопатия или болезнь Педжета [Agrawal и соавт., 2007; Gu G-L и соавт., 2008]. Болезнь Педжета при этом встречалась не более чем в 5% случаев [Contractor и соавт., 2008]. Билатеральный МРМЖ был отмечен только в 2 % случаев [Sosnovskikh I. и соавт., 2007]. Наличие гинекомастии, являющейся наиболее распространенным заболеванием молочной железы у мужчин, может маскировать опухоль [Doyle и соавт., 2011; Günhan-Bilgen и соавт., 2002].

Местно - распространенное заболевание может характеризоваться наличием сателлитных узелков, воспаления и отёка молочной железы. Кроме того, возможно поражение подмышечных лимфатических узлов или наличие признаков отдаленных метастазов, таких, как боли в костях и кашель (при поражении скелета и лёгких). Вторые первичные злокачественные опухоли наблюдались не более чем в 15% случаев, и, как правило, выявлялся рак предстательной железы, легких, желудочно-кишечного тракта и рак кожи [Krause W. и соавт., 2004].

Ультрасонография и маммография являются визуализирующими методами выбора, чувствительность и специфичность маммографии у мужчин составляет 92% и 90%, соответственно [Stewart и соавт., 1997]. Характеристика выявляемой при маммографии и ультразвуковом исследовании патологии приведена в таблице 1.2.

Таблица 1.2. Методы визуализации и цитологическое исследование молочной железы у мужчин в норме и при различных патологических состояниях
(Constantinou и соавт., 2012)

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 гипоэхогенная зона дисковидной 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 узлообразование со спикулами. Часто отёк кожи и втяжение соска	Гиперэхогенное плотное узлообразование с нечёткими контурами со спикулами или угловыми «ломаными» краями	Клеточный мазок с единичными злокачественными клетками или комплексами злокачественных клеток

Маммография используется для оценки подозрительных изменений молочной железы у мужчин и с целью дифференциальной диагностики между гинекомастией и раком молочной железы, а также помогает в отборе пациентов для тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) или трепан-биопсии. В связи с редкой встречаемостью рака молочной железы у мужчин не проводились исследования для оценки значения маммографии. Ежегодная маммография в группе мужчин высокого риска позволяет выявить

заболевание на ранней стадии, и является менее инвазивным методом лечения.

По данным Freedman и соавт. (2012) было зарегистрировано только три случая рака молочной железы у мужчин, диагностированных с помощью скрининговой маммографии. Наиболее частым показанием для маммографии у мужчин является развитие гинекомастии. Как правило, при одностороннем поражении, пациенты должны пройти маммографию с целью исключения рака молочной железы. Dershaw и соавт. (1993) утверждают, что кальцинаты, выявленные при маммографии у мужчин должны рассматриваться как злокачественные, и точечные кальцинаты не могут быть в норме на маммограммах у мужчин. Даже кальцинаты, которые рассматриваются как доброкачественный процесс у женщин, могут свидетельствовать о наличии злокачественного процесса у мужчин.

Маммография также показана мужчинам с впервые выявленной мутацией гена BRCA2 [Wisinski KB и соавт., 2009]. В настоящее время, если у пациента нет гинекомастии или плотной железистой ткани, ежегодная маммография не входит в стандарт обследования мужчин с мутацией гена BRCA2 [Liede A. и соавт., 2004; Guiahi M. и соавт., 2006]. Freedman и соавт. (2012) считают, что выполнение ежегодной маммографии может быть полезно в избранной группе пациентов мужского пола, у которых отмечается повышенный риск развития рака молочной железы: у мужчин с отягощённым анамнезом по раку молочной железы и мужчин с мутациями гена BRCA2.

Базовая маммография не может быть достаточной для диагностики данных опухолей на ранней стадии, то есть до появления клинических симптомов. УЗИ – признаками РМЖ у мужчин является наличие гипоехогенного участка с нечёткими и неровными контурами [Doyle и соавт., 2011]. Сонографические признаки инвазивного протокового рака у мужчин, как показано в таблице 1.2 схожи с таковыми при РМЖ у женщин. Допплерография может выявить наличие неоангиогенеза по периферии опухоли. Кисты в рудиментарной ткани молочной железы у мужчин должны

расцениваться как подозрительные образования; злокачественные папиллярные разрастания в кисте часто проявляют себя как сложная (многокамерная) киста [Yang и соавт., 2001]. УЗИ является полезным методом оценки статуса регионарных лимфоузлов, так как лимфаденопатия наблюдается примерно у 50% больных МРМЖ. УЗИ – наведение может быть также полезным при выполнении трепан-биопсий.

Роль МРТ ещё не доказана, поскольку большинство опухолей у мужчин пальпируются. Перспективными методами диагностики являются сканирование с таллием (Tl 201) и галактография, хотя на сегодняшний день данные методы находятся в стадии изучения. Выполнение галактографии целесообразно при наличии выделений из соска с целью идентификации и определения локализации небольшого очага поражения, не пальпируемого клинически.

ТАБ – цитология широко используется в диагностике поражений молочной железы у мужчин, у которых трепан-биопсия затруднена из-за малого размера железы. Эта процедура может быть выполнена вручную или под контролем методов визуализации. Как для женщин, так и для мужчин, диагностика протоковой карциномы *in situ* не может быть подтверждена цитологическим исследованием, и постановка диагноза особенно затруднена при наличии гинекомастии с папиллярной протоковой гиперплазией и цитологической атипией [Rosen и соавт., 2009].

Цитологическая диагностика является достоверным методом окончательного подтверждения диагноза. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) имеет высокую чувствительность и специфичность. В двух исследованиях, сравнивающих результаты ТАБ с трепан-биопсией или эксцизионной биопсией, было показано, что чувствительность и специфичность ТАБ приближается к 100% [Rosen и соавт., 2009; Wauters и соавт., 2010]. Данные результаты сопоставимы с результатами крупных исследований, проводимых у женщин, в которых чувствительность и специфичность данного метода равнялись 97,1% и 99,1%, соответственно

[Boerner и соавт., 1999]. Исследования показали, что физикальное обследование в сочетании с ТАБ – цитологией или трепан-биопсией достаточно эффективны в дифференциальной диагностике между раком молочной железы и доброкачественными заболеваниями у мужчин, а маммография дает чуть больше дополнительной диагностической информации [Hines SL и соавт., 2007]. Маммография, однако, может добавить точность в клинической оценки процесса за счет уменьшения числа ложноположительных результатов цитологических исследований, при которых путают пролиферативную форму гинекомастии с раком.

При сомнительных или малоинформативных результатах ТАБ необходимо выполнение трепан-биопсии [Westenend и соавт., 2003]. Трепан-биопсия является предпочтительным вариантом для диагностики патологических изменений в тканях, поскольку не даёт ложноположительных результатов и по сравнению с ТАБ – цитологией позволяет отличить инвазивный протоковый рак от протокового рака *in situ* [Fentiman IS и соавт., 2006]. Во всех трёх группах пациентов мужского пола, подвергавшихся трепан-биопсии, было показано, что этот метод обладает 100% чувствительностью, что позволяет считать его безопасным и эффективным методом диагностики [Bazzocchi M. и соавт., 2010; Janes SE и соавт., 2006].

Инвазивный протоковый рак составляет 90 % всех типов опухолей у мужчин, что на 10% больше в сравнении с женщинами. Протоковая карцинома *in situ* составляет примерно 10% от всех случаев РМЖ у мужчин.

РМЖ у мужчин может развиваться из всех типов ткани молочной железы, включая такие редкие гистологические типы как инвазивный папиллярный, медуллярный и дольковый рак (Patten и соавт., 2013). В исследовании Tawil и соавт. (2012) преобладали случаи инфильтративной протоковой карциномы (77%), в пяти случаях (11%) отмечалась аденокарцинома без уточнения подтипа, в трёх случаях (6%) инфильтративная плеоморфная дольковая карцинома, в одном случае (2%)

слизистая карцинома, также в одном случае (2%) протоковый рак *in situ* и в одном случае (2%) была выявлена фибросаркома. В таблице 1.3 представлены различные гистологические типы РМЖ у мужчин.

Таблица 1.3. Гистологические типы рака молочной железы у мужчин (Constantinou и соавт., 2012)

Тип карциномы	Процент
Инвазивная карцинома	
Протоковая	90
Папиллярная*	2,5-5
Медуллярная	1
Муцинозная	1
Педжета	1
Воспалительная	1
Дольковая	1
Карцинома <i>in situ</i>	
Протоковая	10
*Низкая или промежуточная степень злокачественности папиллярной карциномы наблюдалась в большинстве случаев (74%)	

Отличия от «женского» РМЖ заключаются в более редкой встречаемости инвазивной дольковой карциномы. Данные, собранные из нескольких крупных серий случаев РМЖМ, показывают, что дольковая карцинома составляет 1,7% от всех гистологических типов РМЖ у мужчин [Donegan WL и соавт., 1998]. Диагностическими критериями являлись дискогезивный/диффузный характер инфильтрации, отсутствие положительного окрашивания на Е – кадхерин и наличие опухолевых клеток с высокой митотической активностью и / или ядерным полиморфизмом [O'Malley FP и соавт., 2010].

Многие исследователи сообщают, что большинство МРМЖ имеют низкие (I-II) степени злокачественности: 12-20% - I степень, 54-58% - II степень и 17-33 III степень злокачественности, соответственно [Visfeldt J. и соавт., 1973].

Почти 90% МРМЖ экспрессируют рецепторы эстрогенов (ER) и 81% экспрессируют рецепторы прогестерона, в отличие от 75% и 66% (соответственно) при РМЖ у женщин [Meijer-van Gelder ME и соавт., 2001; Siegel и соавт., 2012]. В исследовании Ge (2009) рецепторы эстрогенов (ER)

экспрессировались во всех опухолях, в то время как 64% из них были PR +. При РМЖ у женщин экспрессия гормональных рецепторов коррелирует с лучшей выживаемостью и ответом на эндокринотерапию [Пожарисский К.М., 2004]. Многие исследования показали, что экспрессия ER и PR при РМЖ у мужчин не связана с ответом на терапию или прогнозом [Pich A. и соавт., 1999], поскольку ER - статус при раке молочной железы у мужчин, вероятно, не имеет той же значимости, что при раке молочной железы у женщин [Nahleh и соавт., 2007].

Ген HER2/neu является представителем семейства генов, кодирующих трансмембранные рецепторы факторов роста, в том числе EGFR, HER2, HER3 и HER4. Приблизительно от 25 до 30% случаев инвазивного рака молочной железы у женщин сверхэкспрессируют HER2. Однако исследования сверхэкспрессии HER2 при раке молочной железы у мужчин ограничены в связи с противоречивыми результатами. Объединенные данные показали, что частота сверхэкспрессии HER2, выявленная иммуногистохимически, колебалась в диапазоне от 2 до 56%, в среднем 23% [Rudlowski и соавт., 2004]. Вариабельность процентов позитивного окрашивания HER2 может быть связана с различной подготовкой антител, различными системами шкал и пороговыми значениями, используемыми в данных исследованиях.

Если экспрессия HER2 оценивалась как 2 + (ИГХ) ряд авторов для оценки амплификации предлагает выполнять FISH-тест (флюоресцентная гибридизация in situ) [Завалишина Л.Э. и соавт., 2006]. Значение экспрессии HER2, равное 3 + (ИГХ или FISH+) следует расценивать как позитивную HER2-экспрессию [Yu X-F. и соавт., 2013; Tawil и соавт., 2012]. Гиперэкспрессия HER2 является хорошо изученным прогностическим фактором, ассоциирующимся с низкими показателями выживаемости у женщин больных раком молочной железы [Моисеенко В.М., 1998; Герштейн Е.С., 1994; Sorlie и соавт., 2001]. При РМЖ у мужчин роль HER-2/neu не определена. Существует несколько исследований, оценивающих значение

статуса HER2 в зависимости от вида проводимого лечения и прогноза [Korde и соавт., 2010]. Большинство из этих исследований подтверждает, что гиперэкспрессия HER2 является маркером плохого прогноза [Pich A. и соавт., 2000]. По мнению Bloom KJ и соавт. (2001) его гиперэкспрессия при МРМЖ связана с более высокой степенью злокачественности, более распространённой стадией заболевания и худшим прогнозом. Однако данные о взаимосвязи между гиперэкспрессией HER2 и показателями выживаемости мужчин больных раком молочной железы ограничены. Тем не менее, в одном исследовании рака молочной железы у мужчин не удалось показать взаимосвязь между гиперэкспрессией HER2 и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, являющимся неблагоприятным прогностическим фактором [Rudlowski и соавт., 2004]. В связи с тем, что HER2 статус метастатического поражения может отличаться от HER2 - статуса исходной первичной опухоли, всякий раз, когда это возможно, экспрессия HER2 должна быть определена повторно [Gancberg D. и соавт., 2002].

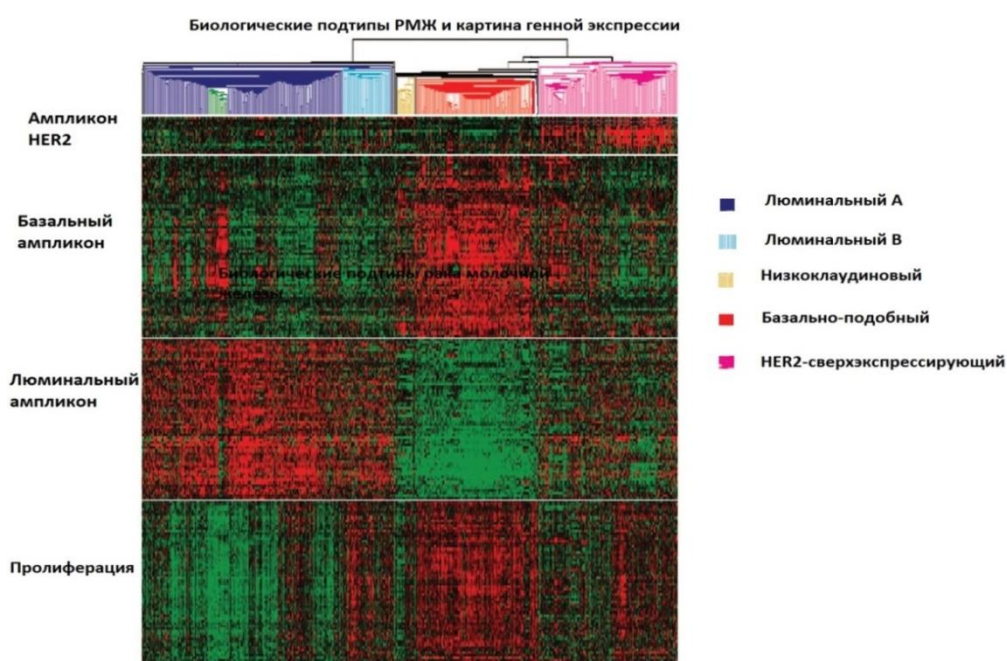
Мутация p53 тормозит запрограммированную гибель клеток путем апоптоза. Хотя некоторые исследования показали корреляцию между p53 и плохим прогнозом [Shpitz B. и соавт., 2000], данных ещё недостаточно для оценки значения p53 для РМЖ у мужчин. В данной работе наблюдался высокий уровень экспрессии p53 (72%).

Несмотря на успехи в диагностике и лечении рака молочной железы у женщин, понимание и стратегия лечения рака молочной железы у мужчин ограничены и в общем экстраполированы из имеющихся знаний о раке молочной железы у женщин. В частности, молекулярные подтипы рака молочной железы у мужчин не изучались, хотя данные подтипы были связаны как с биологическими, так и с клиническими особенностями рака молочной железы у женщин. Было доказано, что молекулярные подтипы имеют важное прогностическое значение при раке молочной железы у женщин. Молекулярная оценка опухолей играет существенную роль в

назначении адъювантной химиотерапии, и поэтому возрастает роль генетического тестирования [Семиглазов В.Ф., 2011].

Молекулярные подтипы рака молочной железы у женщин были первоначально идентифицированы с помощью анализа экспрессии генов с использованием ДНК-микрочипов. На основе кластерного анализа генной экспрессии в 2000 году Perou и соавт. разделили рак молочной железы на 5 подтипов: люминальный А, люминальный В, HER2-сверхэкспрессирующий, низкоклаудиновый и базально-подобный (рис.1.1).

Рис. 1.1.



Люминальный А и люминальный В подтипы характеризуются наличием экспрессии генов рецепторов эстрогенов (ER). При этом при HER2-сверхэкспрессирующем, низкоклаудиновом и базально-подобном подтипах отмечается отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR).

Используя внутренний набор из 534 генов, Sorlie и соавт. (2003) проанализировали профили экспрессии 115 независимых образцов опухолевой ткани рака молочной железы и разделили их на следующие подтипы: люминальный; сверхэкспрессирующий рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2); нормально-подобный и базально-

подобный. Подтипы хорошо коррелировали с клиническими исходами, определёнными по показателю общей выживаемости и появлению отдалённых метастазов, при этом худший исход наблюдался при HER2 сверхэкспрессирующем и базально-подобном подтипах рака молочной железы [Sorlie и соавт., 2001, 2003; Sotiriou и соавт., 2003].

Однако в рутинной клинической практике выделение подтипов с помощью профилирования генной экспрессии формалин-фиксированных, залитых в парафин образцов тканей в настоящее время трудно осуществимо из-за высокой стоимости. Поэтому иммуногистохимические (ИГХ) маркеры были использованы в качестве заменителей ДНК микрочипов при определении подтипов рака молочной железы.

В настоящее время используется иммуногистохимический метод определения молекулярных подтипов, признанный в рекомендациях NCCN и панелью экспертов St. Gallen [Speirs и соавт., 2010; Jönsson и соавт., 2010]. Согласно алгоритмам, разработанным Perou (2000) и Carey (2006), в исследовании Yu и соавт. (2013) был установлен стандарт определения подтипов: ER положительный и/или PR положительный и HER2 негативный статус для люминального А подтипа; ER положительный и/или PR положительный и HER2 позитивный статус для люминального В подтипа; ER и PR отрицательный и HER2 позитивный статус для HER2-экспрессирующего подтипа; ER, PR и HER2 негативный для базально-подобного (трижды негативного) подтипа. В связи с редкой встречаемостью HER2-экспрессирующего и базально-подобного подтипов, люминальный В, HER2-гиперэкспрессирующий и базально-подобный подтипы были объединены в нелюминальную А подгруппу.

При использовании панели из четырех антител, в том числе рецепторов эстрогенов (ER), HER1, HER2 и цитокератина 5/6 (CK5 / 6), Nielsen и соавт. (2004) охарактеризовали три ИГХ подтипа: люминальный (ER +, HER2-), HER2-позитивный (HER2 +) и базально-подобный (ER-, HER2-, CK5/6 + или HER1+). На основании последних исследований экспрессии генов Carey и

соавт. (2006) определили следующие ИГХ подтипы: люминальный А (ER + и/или PR+, HER2-), люминальный В (ER + и/или PR +, HER2 +), HER2 +/ER- (ER-, PR-, HER2+), базально-подобный (ER-, PR-, HER2-, CK5/6 +) и неклассифицируемый (отрицательный по всем пяти маркерам).

В дополнение к этим подтипам прогноз рака молочной железы может быть определён с помощью двух дополнительных молекулярных маркеров. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) сверхэкспрессируется при агрессивных формах [Тоуама и соавт., 2008] и метастатических формах рака молочной железы у женщин [Reis-Filho и соавт., 2005]. Изучение экспрессии EGFR при раке молочной железы у мужчин ограничено несколькими исследованиями, к тому же проводимых более десяти лет назад. Частота экспрессии EGFR при раке молочной железы у мужчин значительно варьирует с 8,5% до 76% [Willsher и соавт., 1997], что, вероятно, связано с различной технологией определения (подготовкой антител, методикой окраски и различными критериями интерпретации результатов). В настоящее время данный рецептор оценивается в клинических испытаниях как потенциальная терапевтическая таргетная мишень [Sundvall и соавт., 2008; Cameron и соавт., 2008].

Также сообщалось, что в клетках рака молочной железы, сверхэкспрессирующих EGFR, отмечается активность фактора транскрипции ядерного фактора kB (NF-kB) [Biswas и соавт., 2000]. Повышение уровня NF-kB, возможно, связано с неблагоприятным прогнозом путём активации процесса метастазирования [Park и соавт., 2007] и ингибирования апоптоза и более частым развитием резистентности к химиотерапии [Montagut и соавт., 2006]. Всё большее количество появляющихся новых доказательств даёт основание предположить, что NF-kB является потенциальной таргетной мишенью для лечения рака молочной железы и профилактики метастазирования [Ahmed и соавт., 2006; Singh и соавт., 2007]. Более выраженное окрашивание EGFR обнаруживалось в зоне опухолевой инвазии опухолей люминального В подтипа с высокой степенью гистологической

злокачественности (G3). Следует предположить, что более высокая частота экспрессии EGFR и NF- κ B при люминальном В подтипе рака молочной железы является важным фактором, способствующим их более агрессивному течению и отягченному прогнозу.

В статье Ge и соавт. (2009) сообщается о попытке разработки классификации рака молочной железы у мужчин на основании иммунопрофилирования и оценки взаимосвязи подтипов с гистологическим типом, степенью гистологической злокачественности, статусом лимфатических узлов, клинической стадией и экспрессией EGFR и NF- κ B. В исследовании Ge и соавт. (2009) наиболее распространенным по данным иммунофенотипирования и результатов FISH теста подтипом рака молочной железы у мужчин был люминальный А (78%), затем люминальный В подтип (17%). В данной группе не было ни одного случая HER2+/ER- подтипа, базально-подобного или неклассифицируемого подтипа. Данные результаты отличаются от большой серии исследований рака молочной железы у женщин [Themelandu и соавт., 2007; Yang и соавт., 2007], в которых была показана гораздо более низкая частота люминального А (от 51 до 69%), но значительно более высокая частота базально-подобного (от 12 до 21%) и HER2 + / ER- (от 7 до 12 %) подтипов. Сверхэкспрессия и амплификация HER2 отмечалась во всех семи случаях люминальных В опухолей. Хотя данные результаты показывают, что рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2, вероятно, связан с неблагоприятными прогностическими факторами, различия оказались статистически незначимы из-за маленькой когорты больных и относительно короткого периода наблюдения.

Иммуногистохимически результаты исследования Tawil и соавт. (2012) подтверждают, что большинство случаев РМЖ у мужчин принадлежит к "люминальному А" подтипу рака молочной железы, т.е., отмечается гормон-рецептор-положительный статус и отрицательный HER2/neu статус.

Speirs и соавт. (2010) показал, что люминальный А (ER α + и/или PR +, HER2-) был наиболее распространенным фенотипом у обоих полов. Не было выявлено опухолей люминального В (ER α + и/или PR +, HER2 +) подтипа у мужчин, в то время как базально-подобные опухоли (ER α -, PR- , HER2 -, CK5/6 +) среди обоих полов встречались не часто. В Китае при анализе 40 случаев рака молочной железы у мужчин люминальный А и люминальный В подтипы составили 97,5% [Yu и соавт., 2013]. Данные результаты показывают, что структура подтипов рака молочной железы значительно отличается у пациентов мужского пола в сравнении с женским полом.

Если экспрессия подтипов настолько отличается, является ли разумным определение тактики лечения РМЖ у мужчин на основании экстраполяции результатов лечения рака молочной железы у женщин.

Целью исследования Yu и соавт. (2013) являлся анализ взаимосвязи между прогнозом и молекулярными подтипами рака молочной железы у мужчин с целью разработки алгоритма лечения данного заболевания. Удельный вес больных люминального А подтипа был выше удельного веса больных люминального В подтипа (60,29 % против 25%). Показатели 5-тилетней и 10-тилетней общей выживаемости при МРМЖ равнялись 87,2% и 73,2%, соответственно, что несколько выше, чем в других исследованиях [Jönsson и соавт., 2010; Gnerlich и соавт., 2011]. По сравнению с группой нелюминальных А опухолей (люминальный В, HER2 – гиперэкспрессирующий и базально-подобный подтипы) у пациентов с люминальными А опухолями была отмечена более низкая частота рецидивов и более высокие показатели общей выживаемости. В работе Yu (2013) данные были получены на небольшом материале, поэтому нет достаточных доказательств для оценки влияния молекулярных подтипов на размер опухоли и метастатическое поражение лимфатических узлов.

При раке молочной железы у мужчин удельный вес опухолевых клеток в S фазе гораздо выше доли клеток, находящихся в другой фазе пролиферации. Из-за отсутствия индекса гена, отвечающего за

пролиферацию, люминальный В подтип может быть недооценен или ошибочно принят за другой подтип [Johansson и соавт., 2010]. Ki67 является новым маркером, который может более точно дифференцировать люминальный В подтип от других подтипов. [Божок А.А., Семиглазов В.Ф., 2005]. Несмотря на это, при РМЖ у мужчин необходимо больше доказательств для использования Ki67 с целью определения подтипов. В исследовании Xia и соавт. (2011) не было продемонстрировано корреляции между экспрессией Ki-67 и прогнозом при РМЖ у мужчин. Необходима дополнительная разработка и изучение других индексов, оценивающих пролиферацию при отдельных молекулярных подтипах.

Несмотря на имеющиеся отдельные сообщения о корреляции прогноза при раке молочной железы у мужчин с молекулярным подтипом, по данным других авторов статус гормональных рецепторов и HER2 может в большей степени влиять на прогноз рака молочной железы у мужчин [Giordano и соавт., 2004; Rudlowski и соавт., 2004]. 80% случаев рака молочной железы у мужчин являются ER-положительными, но ER-позитивные опухоли у мужчин обладают схожими механизмами резистентности к терапии тамоксифеном, что и ER-позитивные опухоли у женщин. Кроме того, в анализе данных SEER с 1996 по 2005 год, было показано 42-процентное снижение смертности от рака молочной железы среди женщин по сравнению с только 28-процентным снижением среди мужчин, что косвенно свидетельствует, что тактика лечения рака молочной железы не столь эффективна у мужчин по сравнению с женщинами [Anderson и соавт., 2010]. Один статус гормональных рецепторов не может достаточно точно предсказывать эффективность лечения.

В исследовании Yu (2013), оценивающим клиническое значение молекулярного подтипа рака молочной железы у мужчин, было показано, что различные молекулярные подтипы обладают различным прогнозом; пациенты с люминальными А опухолями живут дольше пациентов с другими суррогатными подтипами РМЖ. Это подтверждает важное прогностическое

и предсказательное значение молекулярных подтипов и их влияние на определение тактики лечения рака молочной железы у мужчин.

Очевидно, что высокий процент ER-положительных опухолей молочной железы у мужчин неизбежно связан с редкой частотой HER2 +/ER- подтипов рака молочной железы у мужчин, который имеет худший прогноз по сравнению с опухолями люминального В подтипа (HER2+/ER + или PR+) у женщин. Это может вызвать вопросы о разной корреляции прогноза отдельных подтипов рака молочной железы между мужчинами и женщинами. Остаётся неизвестным связано ли отсутствие неблагоприятных прогностически карцином молочной железы, таких как HER2+/ER-, базально-подобных или неклассифицируемых, наоборот, с благоприятным прогнозом. Не менее важным является изучение ответа на терапию отдельных подтипов рака молочной железы у мужчин в сравнении с РМЖ у женщин. Для ответа на данные вопросы необходимы исследования, сравнивающие прогноз и ответ на терапию соответствующих подтипов рака молочной железы у мужчин и у женщин.

Поскольку в большинстве случаев среди заболеваний молочной железы каждое десятилетие встречалась только незначительная часть пациентов с МРМЖ, на сегодняшний день нет проспективных рандомизированных исследований в этой области. Таким образом, тактика лечения при РМЖ у мужчин основана на фактических данных протоколов исследований РМЖ у женщин.

Не существует стандарта хирургического лечения РМЖ у мужчин в сравнении с женщинами. Учитывая редкость данного заболевания, лечение РМЖ у мужчин, в целом, основано на принципах лечения РМЖ у женщин. Однако у мужчин радикальная мастэктомия по Холстеду, когда-то считавшаяся операцией выбора, в настоящее время заменена наиболее часто выполняемой модифицированной радикальной мастэктомией или простой мастэктомией с биопсией сигнального лимфоузла или селективной аксиллярной лимфаденэктомией. При этом глубоко расположенные опухоли

могут быть удалены вместе с небольшой порцией мышечных волокон без увеличения риска местного рецидива [Goss и соавт., 1999]. Учитывая, что почти у 30% мужчин на момент выявления заболевание носит местно-распространенный характер, снижение стадии с помощью неoadьювантной эндокринотерапии может позволить выполнить в дальнейшем мастэктомию с первичным закрытием кожного дефекта. В случае отсутствия ответа мастэктомия может сопровождаться закрытием дефекта с помощью кожно-мышечного лоскута с использованием широчайшей мышцы спины или поперечной прямой мышцей живота [Spear SL и соавт., 1998].

Органосохраняющее лечение стало часто используемым видом лечения при ранних стадиях РМЖ у женщин [Семиглазов В.Ф., 2001; Семиглазов В.В. и соавт., 2004, 2009]. Ряд рандомизированных проспективных исследований показал эквивалентные показатели безрецидивной и общей выживаемости у пациентов, которым выполнялась органосохраняющая операция (секторальная резекция) в комбинации с лучевой терапией или модифицированная радикальная мастэктомия (МРМ) [Летягин В.П., 1992; Портной С.М. и соавт., 1998]. Органосохраняющее лечение молочной железы является привлекательным вариантом хирургического лечения, поскольку при данном виде операций отмечаются лучшие косметические результаты, сохраняется опорно-двигательная функция и отмечается ряд психологических преимуществ, таких как отсутствие деформации грудной стенки, фиброза, отёка грудной стенки и верхней конечности, что также отмечается и у женщин [van Dongen и соавт., 2000; Veronesi и соавт., 2002; Fisher и соавт., 2002; Poggi и соавт., 2003]. Несмотря на существование единичных случаев органосохраняющего лечения РМЖ у мужчин [Lanitis и соавт., 2008; Schaub и соавт., 2008], недостаточно данных, подтверждающих эффективность такого подхода. Однако высокий процент мужчин больных РМЖ имеют увеличенные молочные железы, благодаря чему во многих случаях органосохраняющее лечение может быть приемлемо.

По мнению ряда авторов органосохраняющая операция является менее целесообразным методом хирургического лечения МРМЖ, в основном, из-за небольшого объёма ткани молочной железы и более распространённой стадии на момент постановки диагноза; опухоли у мужчин более крупных размеров и чаще отмечается инфильтрация грудной стенки и центральной зоны [Patten и соавт., 2013; Yildirim и соавт., 1998]. В ряде исследований было показано, что при мастэктомии отмечалась самая низкая частота рецидивов [Goss и соавт., 1999; Cutuli и соавт., 1997,2010; Golshan и соавт., 2007]. Опорно-двигательная функция и косметические результаты у данных мужчин также не оценивались.

По мнению Fogh и соавт. (2013) органосохраняющая операция может рассматриваться как приемлемый вариант хирургического лечения РМЖ у мужчин, поскольку данный метод демонстрирует косметические и функциональные преимущества по сравнению с мастэктомией при эквивалентной частоте местных рецидивов и эквивалентных показателях безрецидивной и общей выживаемости.

Органосохраняющие операции и лучевая терапия показаны только при очень небольших опухолях без вовлечения соска/ареолы и могут быть выполнены при МРМЖ, ассоциированных с гинекомастией. Широкое иссечение опухоли при МРМЖ в основном затруднено из-за распространённой стадии заболевания, нехватки паренхимы и центральной локализации опухоли. На основании этих данных простая мастэктомия остается рекомендуемым первоочередным методом хирургического лечения РМЖ у мужчин.

Подмышечная лимфаденэктомия являлась обязательным компонентом первичной терапии, так как в исследовании Cutuli (1995), изучавшем 397 больных МРМЖ, было сообщено о 13% региональных рецидивах среди пациентов, не подвергавшихся подмышечной лимфаденэктомии, в отличие от 1,2% среди тех, кому была выполнена подмышечная лимфаденэктомия.

Для снижения частоты общих осложнений, таких как парестезия руки, хронический болевой синдром, лимфедема и тугоподвижность плеча, хирургические вмешательства на подмышечной области при раке молочной железы стали менее объёмными. После успешного внедрения биопсии сигнальных лимфоузлов при РМЖ у женщин впервые техника выполнения данной процедуры при РМЖ у мужчины была описана в 1999 году [Hill и соавт., 1999]. Данная методика становится всё более популярной. В ряде исследований было показано, что частота выявления сигнального лимфоузла при использовании двойной методики (окрашивание синим красителем и радиоизотопный метод), достигает 96% -100% [Rusby и соавт., 2006; Boughey и соавт., 2006]. Более крупные исследования, показывающие идентификации лимфоузлов при МРМЖ при сигнальной биопсии приведены в таблице 1.4.

Таблица 1.4. Биопсия сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы у мужчин (Constantinou и соавт., 2012)

Автор (год)	Число (N)	Выявленные сигнальные лимфоузлы	Положительный результат биопсии сигнальных л/у pN+
De Gicco et al. (2004)	18	18 (100%)	6 (33%)
Boughey et al. (2006)	30	30 (100%)	10 (33%)
Gentilini et al. (2007)	32	32 (100%)	6 (19%)
Flynn et al. (2008)	78	76 (97%)	37 (47%)

Поскольку рак молочной железы у мужчин на момент постановки диагноза чаще носит распространённый характер, некоторые исследователи высказали мнение о том, что биопсия сигнальных лимфоузлов является не достаточно чувствительным методом для выявления метастазов в лимфоузлах и может давать ложно-отрицательные результаты [Schlag и соавт., 2000]. Однако на сегодняшний день не было продемонстрировано статистически значимой зависимости между размером опухоли и частотой ложно-отрицательных результатов биопсии сигнальных лимфоузлов при РМЖ у мужчин и у женщин [Wong и соавт., 2001]. Биопсия сигнального

лимфоузла в настоящее время принята ASCO в качестве достоверного метода оценки состояния подмышечных лимфоузлов и возможности избежать осложнений, связанных с подмышечной лимфаденэктомией [Golshan M. и соавт., 2007; Lyman GH и соавт., 2005]. Поэтому рекомендуется рассматривать биопсию сигнальных лимфоузлов как первичный метод стадирования подмышечных лимфоузлов в случае, когда клинически лимфатические узлы не пальпируются (с N0).

Реконструктивная хирургия после мастэктомии у мужчин, являясь не стандартизированным и не часто используемым вариантом хирургического лечения, преследует разные цели в сравнении с женщинами. Если реконструкция молочной железы у женщин ставит своей главной целью восстановление объема молочной железы для достижения приемлемого эстетического результата, реконструкция молочной железы у мужчин фокусируется на обеспечении адекватного закрытия кожного дефекта. Следует отметить, что из-за редкости заболевания и ограниченного объема тканей для выкраивания лоскутов, в сравнении с женщинами для мужчин нет достаточных доказательств в пользу применения реконструктивных операций после выполнения мастэктомии.

На сегодняшний день для разработки алгоритмов лечения недостаточно данных об эффективности лучевой терапии при РМЖ у мужчин. Те же показания, что существуют при РМЖ у женщин, как правило, приняты и для МРМЖ. Таким образом, у пациентов с опухолями более 5 см, массивным поражением лимфатических узлов или наличием лимфоваскулярной инвазии, рекомендуется пройти облучение грудной стенки. Лучевая терапия на надключичную ямку проводится в случае метастатического поражения более 3 лимфоузлов. Учитывая повышенный риск вовлечения кожи и соска, мужчины нуждаются в адъювантной лучевой терапии чаще, чем женщины [Scott-Conner и соавт., 1999].

По мнению Clarke et al. (2005) при РМЖ у мужчин рекомендуется рутинное применение лучевой терапии в отличие от строгих показаний к

лучевой терапии при РМЖ у женщин. Данная особенность обуславливает весьма различную частоту местных рецидивов РМЖ у мужчин [Stierer и соавт., 1995]. Лучевая терапия оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему и легкие, что ограничивает её применение при РМЖ у мужчин пожилого возраста.

Продолжительность курса лучевой терапии при РМЖ у мужчин составляет в среднем около 3-6 недель (Patten и соавт., 2013).

Органосохраняющие операции, хотя и нечасто выполняемые при РМЖ у мужчин, как правило, дополняются курсом послеоперационной лучевой терапии с целью уменьшения частоты местных рецидивов. Данный подход имеет ограниченные доказательства применения при РМЖ у мужчин. В одном исследовании, включающем 6 пациентов, перенесших органосохраняющую операцию с последующей адъювантной лучевой терапией, не отмечалось возникновение рецидивов в течение 67 месяцев [Golshan и соавт., 2007].

По мнению Chakravarthy и соавт. (2002) проведение щадящего курса лучевой терапии мужчинам пожилого возраста позволит снизить частоту побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и лёгких без увеличения частоты местных рецидивов.

Хирургические подходы, такие как орхидэктомия, гипофизэктомия и адреналэктомия, сейчас не применяются из-за серьезных побочных эффектов. В настоящее время селективный модулятор рецепторов эстрогенов, тамоксифен, считается стандартом лечения, и демонстрирует результаты, эквивалентные тем, которые наблюдаются у женщин. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, некоторые ретроспективные исследования показали снижение риска рецидива рака молочной железы и смерти среди пациентов с МРМЖ, получающих адъювантно тамоксифен. Однако во многих ретроспективных исследованиях была показана польза при использовании адъювантной гормональной терапии у мужчин [Goss и соавт., 1999; Ribeiro и соавт., 1996]. Так как

пациенты данных исследований получали тамоксифен в течение только одного или двух лет, и учитывая, что оптимальные результаты у женщин достигаются после 5 лет терапии, вполне вероятно, что эффективность терапии у мужчин недооценена [Nordenskjold В. и соавт., 2005].

Почему мужчинам не назначается тамоксифен более 5 лет, как назначается женщинам, с целью получения еще большей выгоды? Фактором, ограничивающим длительность терапии тамоксифеном у мужчин, является высокая частота побочных эффектов. Общими побочными явлениями являются увеличение веса, нарушение сексуальной функции, приливы, нейрокогнитивные расстройства и тромбоемболические осложнения. Мужчины переносят тамоксифен хуже, чем женщины. В группе из 64 пациентов после медианы наблюдения составившей 3,9 лет у 34 пациентов (53%) наблюдался один или более токсических эффектов при приеме тамоксифена [Ретмарају N. и соавт., 2012].

Фульвестрант [селективный блокатор рецепторов эстрогенов (ER)] остаётся дорогим и недоказанным препаратом гормонотерапии. Тем не менее, в единичном докладе (case report) из Ноттингема (Великобритания) сообщается о пользе применения фульвестранта в 2-х случаях ER положительного метастатического РМЖ у мужчин [Agrawal и соавт., 2007].

Ингибиторы ароматазы являются эффективной терапией РМЖ у женщин, однако, их эффективность в терапии МРМЖ не изучалась. В исследованиях у женщин ингибиторы ароматазы третьего поколения оказались выше по эффективности тамоксифена как при адъювантной терапии, так и при терапии метастатического РМЖ [Семиглазов В.Ф. и соавт., 1998, 2008]. Тем не менее, некоторые исследователи полагают, что данная группа препаратов не может подавлять синтез эстрогенов в яичках, являющихся источником 20% эндогенного эстрогена, что ограничивает широкое признание клиницистами ингибиторов ароматазы для лечения РМЖ у мужчин [Nabholtz и соавт., 2000; Bonnetterre и соавт., 2000]. Также не поддерживается их использование у мужчин при ранних стадиях РМЖ

[Goldhirsch и соавт., 2009]. Когда анастрозол вводили 16-летним здоровым добровольцам мужского пола, уровень эстрогенов снижался всего на 50%, в отличие от полного подавления эстрогенов, наблюдающегося, как правило, у женщин [Maugas N. и соавт., 2000]. В отличие от этого, терапия летрозолом показала более обнадеживающие результаты у мужчин, вызывая 70-80%-ное снижение уровня эстрадиола [Trunet PF и соавт., 1993]. Однако существуют исследования, подтверждающие эффективность ингибиторов ароматазы у мужчин. По данным Giordano и др. (2002) у трёх из 5 больных, получавших анастрозол, отмечалась стабилизация процесса, при этом у двух из трёх пациентов стабилизация процесса отмечалась в течение более 24 недель.

Имеющиеся на сегодняшний день данные дают основание рассматривать тамоксифен в качестве первой линии гормонотерапии рака молочной железы у мужчин. Панель экспертов по стандартам лечения РМЖ (St. Gallen, 2009) не рекомендует применение ингибиторов ароматазы в адьювантном лечении ER – положительного РМЖ у мужчин, считая, что антиэстрогены (тамоксифен) равно эффективны в этом приложении [Семиглазов В.Ф., 2009]. В настоящее время в качестве стандартного лечения первично-операбельных форм РМЖ у мужчин рекомендуется выполнение хирургической операции с последующей терапией тамоксифеном в течение 5 лет.

Значение как адьювантной, так и неадьювантной химиотерапии при РМЖ у мужчин не доказано. Существует ограниченное число исследований, доказывающих, что адьювантная химиотерапия снижает частоту рецидива заболевания, но химиотерапию мужчинам назначают реже в сравнении с женщинами того же возраста и при той же стадии РМЖ [Семиглазов В.Ф., 2012]. Как и следовало ожидать, исходя из терапии РМЖ у женщин, адьювантная химиотерапия действительно снижает смертность от МРМЖ. Giordano и соавт. (2005) сообщили о группе из 135 мужчин с неметастатическим РМЖ со средним периодом наблюдения составившим 14 лет. В частности, у 57 был выявлен РМЖ с поражением лимфоузлов (N+); 10-

5-летняя выживаемость составила 75% для пациентов с МРМЖ без поражения лимфоузлов (N0) и 43% для больных МРМЖ с поражением лимфоузлов (N+), что свидетельствует о значительной выгоде от химиотерапии. Yildirim и Verberoglu (1998) показали, что применение любой адъювантной химиотерапии было связано с улучшением показателей общей выживаемости в группе из 121 мужчин.

Проспективное исследование Национального Онкологического Института США [Bagley и соавт., 1987] включало 24 мужчин больных РМЖ с позитивными лимфоузлами со II стадией заболевания, получавших адъювантную химиотерапию по схеме «CMF» (циклофосфамид/метотрексат/5-фторурацил); 5-летняя выживаемость равнялась 80%, что значительно выше, чем в исторической когорте при схожей стадии. В исследовании центра Anderson (MD Anderson Cancer) было включено 32 мужчины больных РМЖ, 84% получали адъювантную терапию, 81% из которых - антрациклин-содержащие режимы; снижение показателя смертности при РМЖ с позитивными лимфоузлами отмечалось при использовании химиотерапии, хотя не было статистически значимо; снижение риска на 22% как и при РМЖ у женщин; 5-летняя выживаемость выше 85%, что значительно выше, чем в исторической когорте [Giordano и соавт., 2005].

Использование данных режимов поддерживается ограниченным числом исследователей, при этом данные в основном экстраполированы из результатов клинических исследований РМЖ у женщин. Проводились исследования по применению таксанов в комбинации с антрациклинами, но необходимы доказательства эффективности данного режима химиотерапии у большего числа мужчин [Fentiman и соавт., 2006]. Из-за редкости заболевания изучение роли химиотерапии при РМЖ у мужчин остаётся предметом будущих исследований. На основании результатов исследований РМЖ у женщин, авторы данной работы рекомендуют использовать цитотоксическую химиотерапию у мужчин при опухолях промежуточной

или высокой степени злокачественности, особенно с ER- отрицательным статусом.

Как и при РМЖ у женщин, выбор неoadъювантной терапии при МРМЖ основан на характеристиках опухоли и степени эндокринной чувствительности [Переводчикова Н.И., 2010]. Основным показанием для применения неoadъювантной терапии является местно-распространенное заболевание [Корман Д.Б., 2006]. Пациенты с эстроген-рецептор-положительными опухолями лечатся с применением тамоксифена/ингибиторов ароматазы или химиотерапии, и пациенты с эстроген-рецептор-отрицательными опухолями лечатся с помощью химиотерапии. Если опухоль становится операбельной, после неoadъювантной терапии следует выполнять мастэктомию и лучевую терапию, а если это не наблюдается, может быть предложена паллиативная лучевая терапия и химиотерапия [Fentiman IS и соавт., 2006].

Трастузумаб, блокатор HER2, является эффективным препаратом лечения РМЖ у женщин [Ганьшина И.П. и соавт., 2007; Стенина М.Б., 2006; Rudlowski и соавт., 2008]. Роль трастузумаба в лечении РМЖ у мужчин менее изучена, поскольку рецептор HER2 реже экспрессируется в сравнении с женщинами [Rudlowski и соавт., 2008]. Учитывая эффективность трастузумаба у женщин, а также данные одного клинического случая, описавшего успешное применение трастузумаба при метастатическом РМЖ у мужчин, представляется целесообразным предложить терапию трастузумабом мужчинам с HER2 + опухолями [Hayashi и соавт., 2009].

РМЖ у мужчин может метастазировать в печень, легкие, головной мозг и кости. При ER+ опухолях гормонотерапия остается терапией первой линии метастатического РМЖ у мужчин.

Двадцать лет назад применялись хирургические методы гормонотерапии, такие как орхиэктомия, гипофизэктомия или адреналэктомия. Такие подходы были эффективными в 55% - 80 % случаев, но были травматичны для больных [Jaiyesimi и соавт., 1992]. Единственным

хирургическим методом гормонотерапии, выполняющимся в настоящее время достаточно регулярно, является лечебная абляция гонад при ER + метастатическом РМЖ.

В настоящее время тамоксифен стал предпочтительным вариантом первичной терапии при распространённых стадиях МРМЖ, с более чем 80% ответом на лечение тамоксифеном при гормон-положительных опухолях [Lopez и соавт., 1985]. Эффективность гормонотерапии тамоксифеном эквивалентна эффективности хирургическому лечению. Реже используются другие агенты, такие как аналоги рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона с назначением или без антиандрогенов, прогестинов, андрогенов, кортикостероидов и высоких доз эстрогенов. Частота ответа при этом достигает 75 % [Patel и соавт., 1989].

Роль ингибиторов ароматазы остается неясной. Zabolotny и соавт. (2005) сообщили о случае пациента с МРМЖ неоперабельной формой II/III степени злокачественности опухоли, получавшем только летрозол. После 12 месяцев наблюдения опухоль значительно уменьшилась, и не было получено никаких клинических данных возможного метастазирования. В отличие от этого в другой группе, включающей пять случаев метастатического заболевания, при последующем приёме анастрозола в качестве второй линии терапии, у двух пациентов не наблюдалось ответа на лечение, а у остальных была отмечена стабилизация лишь на несколько месяцев [Giordano SH и соавт., 2002]. Летрозол, ингибитор ароматазы третьего поколения, также эффективен при метастатическом РМЖ у мужчин после орхиэктомии [Nahleh и соавт., 2006].

Цитотоксическая химиотерапия применяется в качестве терапии второй линии. Только в одном исследовании проводилось сравнение эффективности цитотоксической химиотерапии и гормонотерапии при метастатическом МРМЖ [Lopez и соавт., 1985]. Однако при гормонрезистентном метастатическом раке молочной железы химиотерапия выполняет паллиативную роль. Эффективность химиотерапии значительно

варьирует в зависимости от используемого режима; при монотерапии 5-фторурацилом частота ответа составляет 13% , в то время как при комбинированных режимах, включающих фторурацил, доксорубицин и схему FАС (циклофосфамид, доксорубицин и 5-фторурацил), частота ответа достигает 67% [Jaiyesimi и соавт., 1992]. Экстраполируя данные о лечении метастатического рака молочной железы у женщин, цитотоксическая химиотерапия и гормонотерапия должны назначаться последовательно [Fentiman и соавт., 2006].

Как и при раннем (операбельном) РМЖ у мужчин, так и при метастатическом РМЖ роль трастузумаба также остаётся неясной. Только в одном описанном случае была продемонстрирована эффективность трастузумаба в лечении РМЖ у мужчин [Hayashi и соавт., 2009]. По мнению Rudlowski С. и соавт. (2001) как и в случаях РМЖ у женщин, трастузумаб показан мужчинам с HER2-положительным заболеванием. Нет данных, оценивающих клиническую эффективность бевацизумаба или других ингибиторов ангиогенеза.

Более полное понимание РМЖ у мужчин остается актуальной задачей. Большая часть доказательств и обоснование тактики лечения экстраполированы из имеющегося опыта по лечению РМЖ у женщин. Такой подход значительно улучшает отдалённые результаты лечения. Тем не менее, при РМЖ у мужчин важно изучить различные подходы лечения с целью выявления сходств и различий между РМЖ у женщин и у мужчин. Учитывая низкую заболеваемость, а также фундаментальные анатомические и физиологические различия между мужчинами и женщинами должны быть предприняты определённые усилия для проведения международных клинических исследований среди мужчин с целью лучшего понимания биологии МРМЖ и улучшения тактики лечения и прогнозирования данного заболевания.

Глава 2

Материалы и методы исследования

2.1. Методы исследования.

В работе проанализирована база данных первого в РФ Канцер-регистра, включающего информацию более чем на 5000 больных РМЖ обоего пола, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Городском клиническом онкологическом диспансере. На 2014 г. в базе данных зарегистрировано 114 мужчин больных раком молочной железы (РМЖ).

База данных содержит следующую информацию:

- 1) возраст больного на момент начала лечения (хирургическое лечение или неoadъювантная терапия);
- 2) результаты диагностических методов исследования (маммография, ультразвуковое исследование молочных желез, пункционная биопсия, трепан-биопсия);
- 3) вид предоперационного лечения;
- 4) эффект неoadъювантного системного лечения по данным рентгеновской маммографии и ультразвукового исследования (частичный регресс, полный регресс, стабилизация, прогрессирование);
- 5) объем хирургического лечения;
- 6) гистологическое исследование операционного материала;
- 7) стадия заболевания согласно клиническим рекомендациям ESMO (2012 г.);
- 8) степень гистологической злокачественности опухоли (G);
- 9) уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП), HER2, Ki67 (если определялись);
- 10) вид адъювантного лечения;
- 11) статус больного на протяжении 5-летнего периода наблюдения (жив, умер, причина смерти, дата местно-регионарного рецидива, дата появления отдаленных метастазов и их локализация).

При анализе показателей общей и безрецидивной выживаемости больных использовались данные, полученные из амбулаторных карт, фиксирующих статус наблюдаемых пациентов, при помощи прямых телефонных контактов с больными или их родственниками, а также из базы данных ЗАГС'ов г. Санкт-Петербурга. При наблюдении в отделении амбулаторной диагностики и терапии пациенты периодически обследовались с целью исключения рецидива заболевания.

При телефонном контакте больные опрашивались о полученном лечении, контрольных осмотрах и обследованиях, датах появления рецидивов и отдалённых метастазов и их локализации, а так же о лечении, получаемого по поводу данных событий.

В анализ общей и безрецидивной 5-летней выживаемости включались все больные, у которых диагноз рака молочной железы был подтверждён данными гистологического исследования операционного материала (111 больных). В анализ эффективности диагностических тестов также были включены пациенты, у которых диагноз РМЖ был установлен на основании результатов цитологического исследования пунктата или гистологического исследования трепан-биоптата молочной железы, но не был подтверждён данными гистологического исследования операционного материала (3 больных).

Ультразвуковое исследование молочных желез выполнялось мужчинам при подозрении на РМЖ. Рентгеновская маммография выполнялась мужчинам при подозрении на злокачественную опухоль молочной железы по данным физикального осмотра. Маммография выполнялась в двух проекциях: краниокаудальной и медиолатеральной. При выявлении очага неясного генеза больные подвергались выполнению пункционной тонкоигольной биопсии или трепан-биопсии, в том числе под УЗИ – навигацией, с последующим патоморфологическим исследованием материала.

Полученный материал направлялся в патоморфологическую лабораторию для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования и определения гистологического типа рака, степени злокачественности (G), уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, экспрессии HER-2/neu и в некоторых случаях для определения уровня маркера пролиферации Ki67.

Пригодность тестов для диагностики рака молочной железы у мужчин определялась их способностью отличать больных от «здоровых» и оценивалась показателями чувствительности и положительного предсказательного значения. Ввиду малого числа фактически здоровых (3 случая) оценить специфичность и отрицательное предсказательное значение данных методов не представляется возможным.

Чувствительность теста – это его способность выявлять заболевание. Чувствительность выражается отношением числа лиц, показавших истинно положительный тест, к числу действительно являющихся носителями искомого заболевания [чувствительность = $a / (a+c)$, см. табл. 2.1]. Специфичность характеризует способность теста выявлять лиц, не имеющих болезни, и определяется отношением числа продемонстрировавших истинно отрицательный тест к числу фактически здоровых применительно к патологии, являющейся предметом скрининга [специфичность = $d / (b+d)$, табл. 2.1]. В идеале, чувствительность и специфичность должны приближаться к 100%, но в реальности ни один тест, использующийся для диагностики того или иного заболевания, не отвечает этим требованиям в полной мере. Поэтому среди показавших в ходе диагностического обследования положительный тест и направленных для углубленного диагностического исследования будут выявлены лица, в действительности не имеющие предполагаемого заболевания, что свидетельствует о ложно положительном результате данного диагностического метода.

С другой стороны, в процессе углубленной диагностики возможно выявление лиц, действительно страдающих данным заболеванием несмотря

на то, что диагностический тест у них был отрицательным; в таком случае речь идет о ложно отрицательном результате теста. Чувствительность и специфичность являются противоположными по существу понятиями. В конечном счете, соотношение между уровнями чувствительности и специфичности диагностического теста означает достижение определенного порога точности обследования.

Возможность достижения баланса между чувствительностью и специфичностью в значительной мере определяет результативность диагностической программы. Следует помнить, что специфичность имеет отношение к большинству лиц, участвующих в скрининге, т.е. к здоровым людям, а чувствительность, наоборот, касается меньшинства, страдающего заболеванием [Семиглазов В.Ф. и соавт., 1992].

Важным параметром оценки диагностических тестов является положительное предсказательное значение, которое вычисляется после завершения диагностического обследования лиц. Положительное предсказательное значение – это процент верифицированных случаев опухоли среди лиц с положительными тестами (истинно положительный + ложно положительный [табл.2.1]. Наряду с этим существует понятие отрицательного предсказательного значения, определяемого отношением числа здоровых лиц к общему числу имеющих отрицательный тест (истинно отрицательный + ложно отрицательный) [табл. 2.1]. Таким образом, показатель «предсказательное значение» характеризует вероятность того, что позитивные или негативные результаты доказаны правильно [Семиглазов В.Ф. и соавт., 1992; Юнкеров В.И. и соавт.,2002]. Высокий уровень отрицательного предсказательного значения теста способствует уменьшению числа «ненужных» и инвазивных диагностических манипуляций, предпринимаемых в рамках углубленного обследования.

Таблица 2.1. Оценка скрининговых тестов

Диагностический тест	Больные	Здоровые	Всего
Положительный	Истинно положительный (a)	Ложно положительный (b)	Положительных тестов (a + b)
Отрицательный	Ложно отрицательный (c)	Истинно отрицательный (d)	Отрицательных тестов (c + d)
Всего	Всего больных (a + c)	Всего без болезни (b + d)	Всего подвергнуто тесту (a + b + c + d)

$$\text{Чувствительность} = a / (a + c)$$

$$\text{Специфичность} = d / (b + d)$$

$$\text{Положительное предсказательное значение} = a / (a + b)$$

$$\text{Отрицательное предсказательное значение} = d / (c + d)$$

При оценке избыточной массы тела больных как фактора риска развития РМЖ использовался индекс массы тела. Индекс массы тела (ИМТ) — величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста и тем самым косвенно оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной.

Индекс массы тела рассчитывается по формуле:

$$I = \frac{m}{h^2}, \text{ где:}$$

m — масса тела в килограммах

h — рост в метрах.

В таблице 2.2 представлена интерпретация показателей ИМТ, разработанная в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Таблица 2.2. Соответствие между массой человека и его ростом в зависимости от ИМТ.

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16—18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5—25	Норма
25—30	Избыточная масса тела (предожирение)
30—35	Ожирение первой степени
35—40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

Для дифференциальной диагностики долькового и протокового РМЖ (как инвазивного, так и неинвазивного) использовалось определение Е – кадхерина, так как его экспрессируют только клетки протокового рака.

Иммуногистохимическое исследование выполнялась на материале трепан-биопсии, или по операционному материалу. При расхождении результатов иммуногистохимического исследования по материалам трепан-биопсии и операционному препарату при условии первичного хирургического лечения учитывались результаты иммуногистохимического исследования операционного материала. В случаях различных иммуногистохимических данных до и после неoadьювантного лечения, разделение больных на различные биологические подтипы РМЖ проводилось на основании результатов экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2/neu, определенных по данным трепан-биопсии перед началом неoadьювантного системного лечения.

Экспрессия рецепторов стероидных гормонов оценивалась полуколичественным методом при помощи Allred scoring system. Оценивалась только ядерная реакция. Результат представляется в виде суммы двух величин: интенсивность окрашивания опухолевых клеток (0 – отсутствует, 1

– слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная) и количество позитивных опухолевых клеток (0 = окрашивания нет; 1 – при окрашивании менее <1% опухолевых клеток; 2 – при окрашивании 1 – 10 % опухолевых клеток; 3 – при окрашивании 11 – 33 %; 4 – при окрашивании 34 – 66 %; 5 – при окрашивании 67 – 100 % опухолевых клеток).

Иммуногистохимическое определение экспрессии HER2/neu проводится на материале, фиксированном 10%-м нейтральным формалином, фосфатным буфером, в течение 24 часов. После гистологической проводки материал заливается в парафин и затем готовятся срезы толщиной 4 мкм. Срезы монтируются на специальные высокоадгезивные стекла (Polysine, Histobond, Sialinised Slaid DAKO) и высушиваются в течение 18 часов при температуре 37°C. Для иммуногистохимического определения гиперэкспрессии HER2/neu при использовании антител как в рабочем разведении, так и концентрированных антител, необходимым этапом является демаскировка антигена. Восстановление антигенной активности с помощью набора «HercepTest» проводится в водяной бане, в растворе Epitope Retrieval Solution (DAKO), pH 6,0 при температуре 95–99°C. Депарафинированные и регидратированные срезы погружают в чашку Коплина с подогретым буфером, помещают в водяную баню при температуре 95–99°C и инкубируют в течение 40 мин. Затем остужают стекла в буфере до комнатной температуры в течение 20 мин. И очищают промывочным буфером 2 мин. После демаскировки антигена приступают непосредственно к постановке ИГХ реакции. При оценке результатов реакции учитывается экспрессия только в инвазивном компоненте опухоли. Оценка результатов реакции проводится с помощью балльной шкалы оценки – 0, 1+, 2+, 3+, разработанной производителем теста.

0 – полное отсутствие продукта реакции или выявление его на мембранах менее 10% опухолевых клеток (рис. 2.1);

1+ – слабое прерывистое мембранное окрашивание части мембраны более 10% опухолевых клеток (рис. 2.2);

2+ – умеренное количество продукта реакции на мембранах более чем 10% опухолевых клеток (рис. 2.3);

3+ – наличие ярко выраженного продукта реакции на протяжении всей мембраны клетки при окрашивании более 30% опухолевых клеток (рис.2.4).

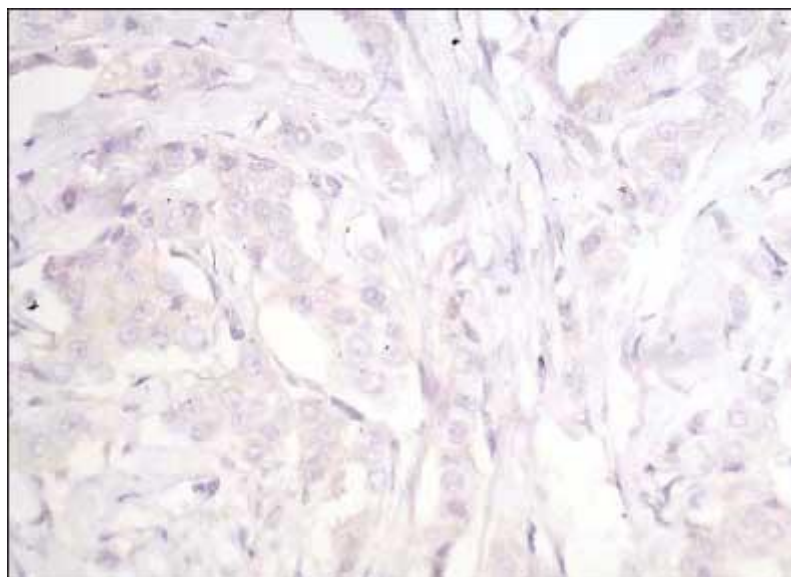


Рис. 2.1. Инвазивный рак молочной железы. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HER2/neu. Оценка – 0 баллов.

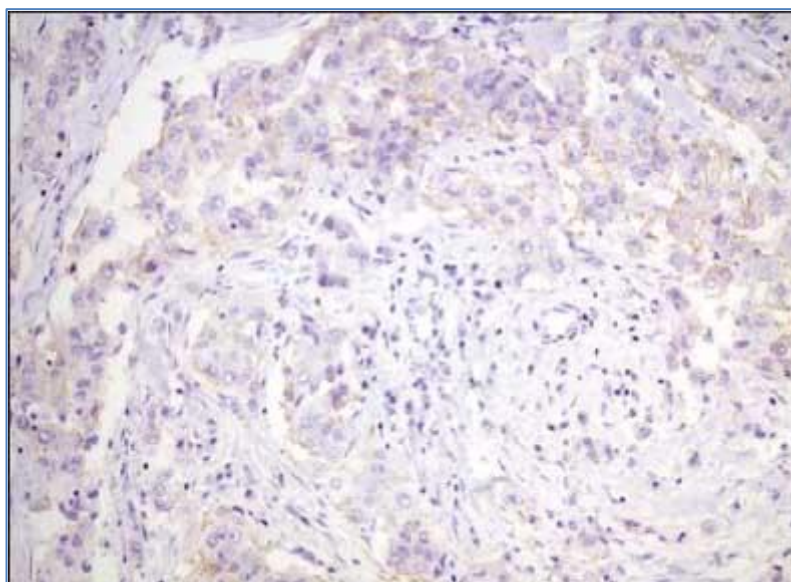


Рис. 2.2. Инвазивный рак молочной железы. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HER2/neu. Оценка – 1+ баллов.

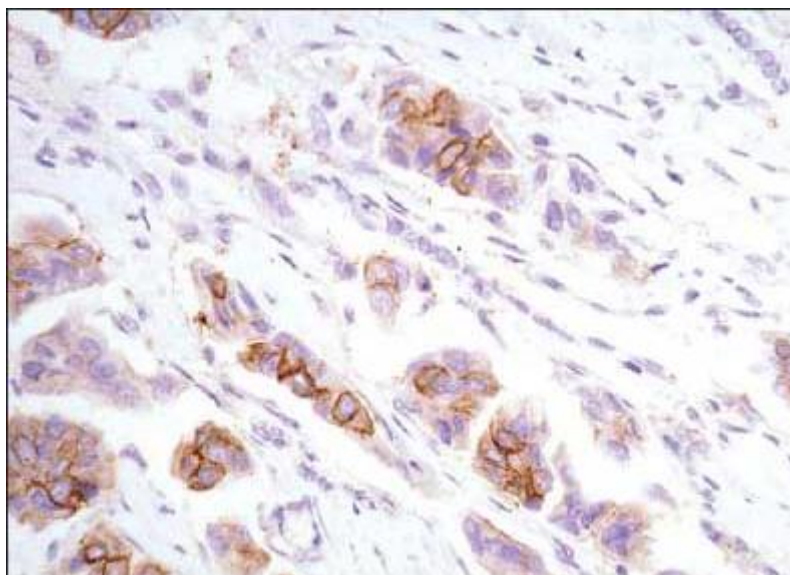


Рис. 2.3. Инвазивный рак молочной железы. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HER2/neu. Оценка – 2+ баллов.

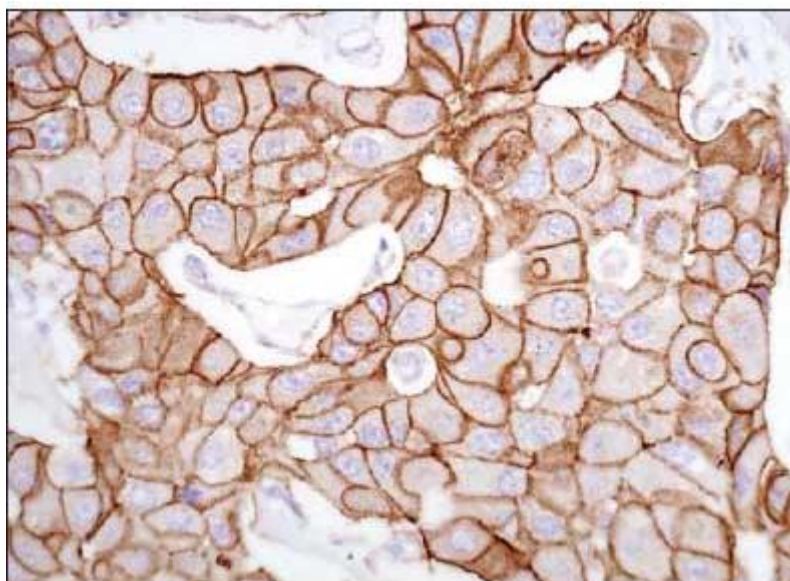


Рис. 2.4. Инвазивный рак молочной железы. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HER2/neu. Оценка – 3+ баллов.

Экспрессия HER2/neu считалась положительной при иммуногистохимическом значении равном 3+. При оценке экспрессии HER2/neu равной 2+ на основании иммуногистохимического исследования необходимо исследование, выявляющее наличие или отсутствие амплификации. Таким методом является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Оценка наличия амплификации гена HER2/neu проводится путем подсчета сигналов, которыми помечен центромерный участок 17 хромосомы, и сигналов, метящих ген HER/neu. Соотношение данных сигналов больше 2 свидетельствует о наличии амплификации (рис. 2.5).

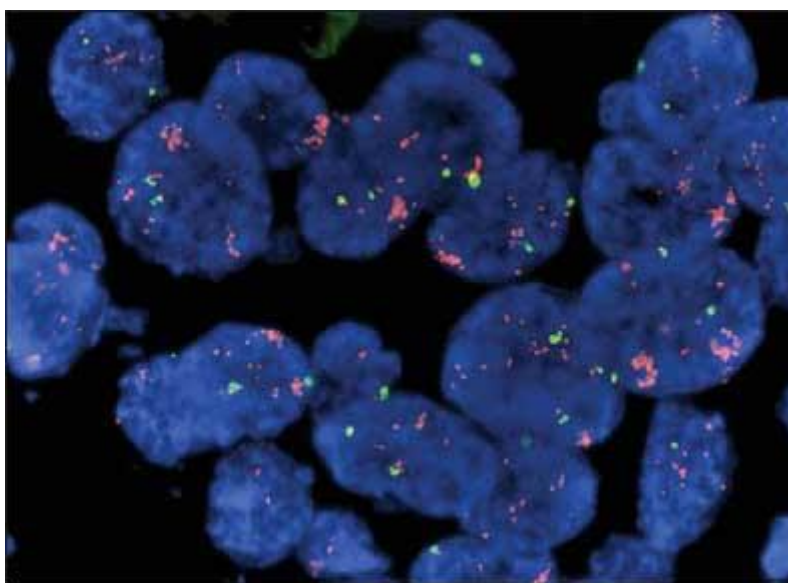


Рис. 2.5. Амплификация гена HER2/neu при раке молочной железы.

Гистологическая степень злокачественности определялась по Bloom Richardson в модификации по Ellis-Elston. Согласно данной классификации оцениваются 3 признака:

1. формирование трубочек;
2. ядерный полиморфизм;
3. число митозов.

Формирование трубочек отражает способность опухоли образовывать типичные протоковые структуры. Полиморфизм ядер является признаком нарушения клеточного деления. Число митозов определяется в 10 полях

зрения. Каждый из этих параметров оценивается в баллах от 1 до 3. Степень гистологической злокачественности (G) определяется по сумме баллов.

I степень (низкая) - 3-5 баллов (рис.2.6);

II степень (умеренная) - 6-7 баллов (рис.2.7);

III степень (высокая) - 8-9 баллов (рис.2.8).

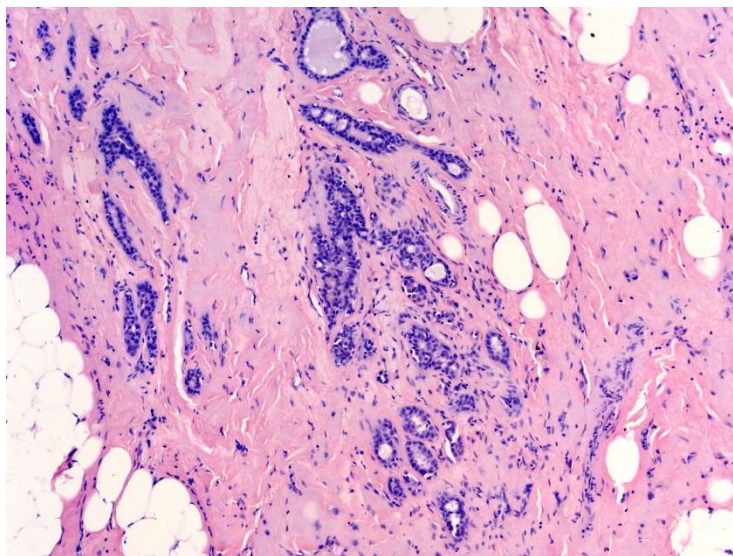


Рис. 2.6. РМЖ I степени злокачественности (G1).

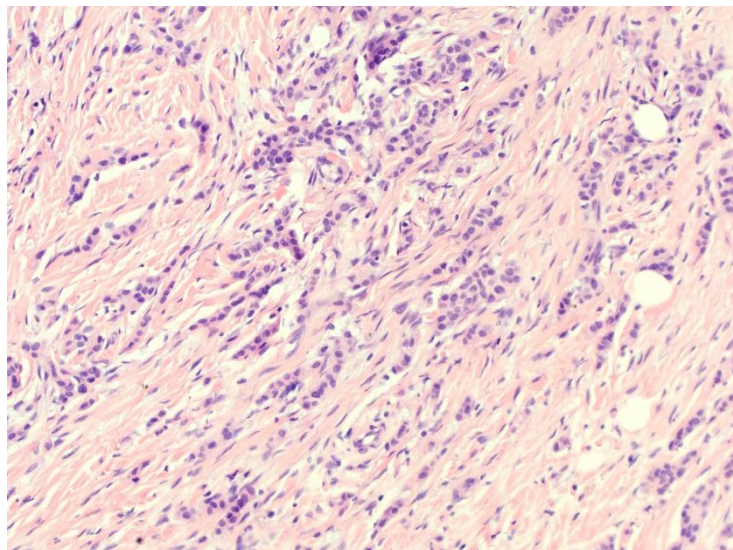


Рис. 2.7. РМЖ II степени злокачественности (G2).

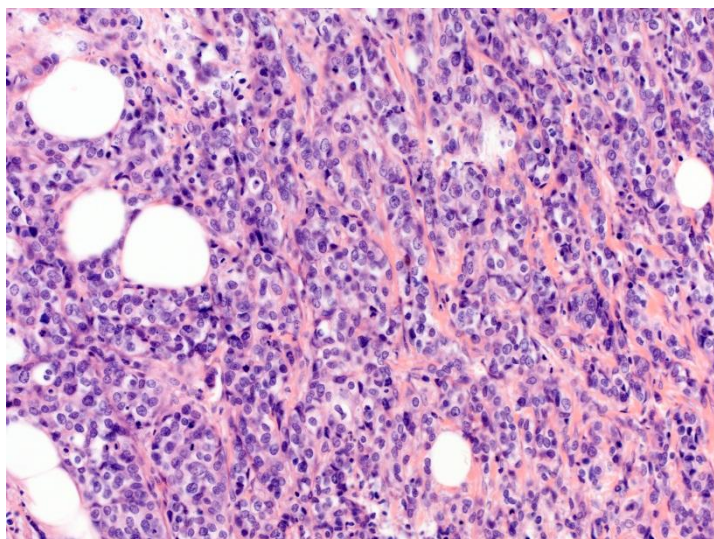


Рис. 2.8. РМЖ III степени злокачественности (G3).

Выделение различных биологических подтипов РМЖ осуществлялось согласно следующим критериям:

1. Люминальный А: положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ) (по Allred) и прогестерона (ПП) (≥ 6 по Allred), экспрессия HER2/neu менее 0-1+, низкая (G1) степень злокачественности.
2. Люминальный В (HER2 - отрицательный): положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ) (по Allred) и/или прогестерона (ПП) (≤ 5 по Allred), умеренная (G2) и высокая степень гистологической злокачественности (G3).
2. Люминальный В (HER2 – положительный): положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или прогестерона (ПП), гиперэкспрессия HER2 (3+).
3. HER2 - сверхэкспрессирующий РМЖ: гиперэкспрессия HER2/neu (3+) или амплификация HER (FISH), отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов.
4. Трижды-негативный РМЖ: отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (РЭ, ПП), отсутствие экспрессии HER2/neu ($<2+$).

2.2. Распределение по стадиям РМЖ.

Стадия РМЖ была установлена в 108 случаях. У трёх больных регионарные лимфатические узлы не удалялись, поэтому стадирование процесса в данных случаях не производилось. В трёх случаях была выявлена протоковая карцинома *in situ* (TisN0M0). На рис. 2.9 представлено распределение больных по стадиям. Удельный вес больных II и III стадии составил 41% (n=43) и 44,8% (n=47) соответственно, тогда как удельный вес больных I стадии равнялся 8,5% (n=9) и IV стадии - 5,7% (n=6).

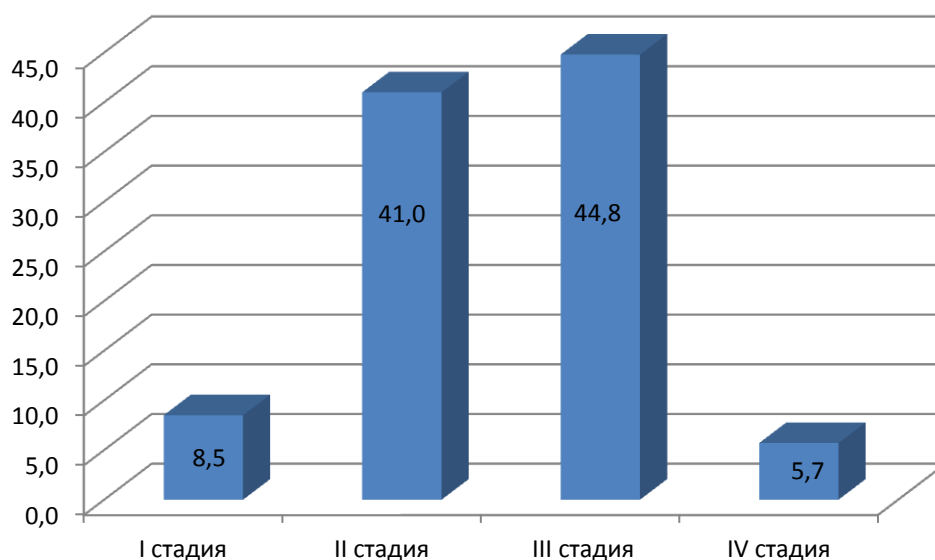


Рис.2.9. Распределение больных РМЖ по стадиям

2.3. Распределение больных по биологическим подтипам РМЖ.

Данные о статусе рецепторов стероидных гормонов и HER2/neu были доступны в 87 случаях. Распределение больных по биологическим (ИГХ) подтипам РМЖ было следующим (рис. 2.10):

Люминальный А – 47 (54%);

Люминальный В (HER2 - отрицательный) – 28 (32,1%);

Люминальный-В (HER2 – положительный) – 4 (4,6%);

Трижды-негативный – 8 (9,2%).

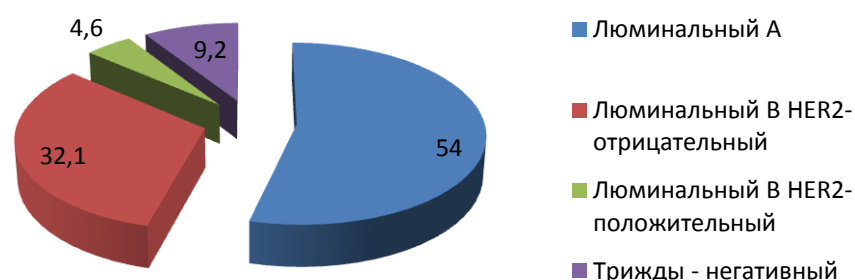


Рис. 2.10. Распределение больных РМЖ по биологическим (ИГХ) подтипам опухоли.

В таблице 2.3 представлены основные характеристики биологических подтипов опухолей. Следует отметить, что в одном случае люминального А РМЖ больному не выполнялась подмышечная лимфаденэктомия, поэтому в анализ патоморфологических характеристик было включено 46 случаев люминальных А опухолей.

Табл.2.3. Клинические и патоморфологические характеристики различных биологических подтипов РМЖ.

Клиническая стадия заболевания	Люминальный А	Люминальный В(HER2-отриц.)	Люминальный В(HER2-пол.)	Трижды-негативный
	n=46	n=28	n=4	n=8
I	4 (8,7%)	3 (10,7%)	0	0
II	25 (54,3%)	8(28,6%)	0	4 (50%)
III	16 (34,8%)	15 (53,6%)	4 (100%)	2 (25%)
IV	1 (2,1%)	2 (7,1%)	0	2 (25%)
Статус лимфоузлов				
pN0	22 (47,8%)	4 (14,3%)	0	3 (37,5%)
pN+	24 (51,1%)	24 (85,7%)	4 (100%)	5 (62,5%)

В работе были подсчитаны относительные риски отдалённого метастазирования для каждого биологического подтипа РМЖ.

Относительный риск или соотношение рисков (обозначаемый латинскими буквами RR, от англ. Relative Risk) сравнивает в двух группах вероятности (риск) развития некоторых явлений. Две группы различались по степени подверженности риску отдалённого метастазирования (то есть, по принадлежности к тому или иному биологическому подтипу). Интересующая нас группа, помечается как "подверженные риску", а группа сравнения помечается как "неподверженные" (в данном исследовании группа больных люминальным А РМЖ как группа наиболее благоприятного прогноза). Интересующая группа будет стоять в числителе, а группа сравнения в знаменателе:

Отношение рисков=(Риск в интересующей нас группе/Риск в группе сравнения) * 1.

Относительный риск, равный 1, означает, что вероятности отдаленного метастазирования заболевания в обеих группах одинаковы. Относительный риск больше 1 свидетельствует о повышенной вероятности отдаленного метастазирования заболевания лиц в группе, стоящей в числителе. Величина соотношения рисков меньше 1 говорит о том, что вероятность рецидивирования или метастазирования заболевания лиц в группе, стоящей в числителе меньше, чем в группе, стоящей в знаменателе, возможно указывая на то, что фактор воздействующий на группу "подверженных" (например, системное лечение), оказывает защитный эффект. Относительный риск метастазирования для люминальных А опухолей рассчитывался как отношение риска метастазирования в группе люминальных А РМЖ к значению риска отдаленного метастазирования в группе «всех остальных» опухолей.

2.4. Неoadьювантное лечение РМЖ.

Среди 111 больных, включенных в исследование, 21 больных получали предоперационное лечение:

- 14 больных получили неoadьювантную химиотерапию;
- 7 больных получали неoadьювантную эндокринотерапию (тамоксифен);
- 13 больных получали предоперационную лучевую терапию в комбинации с неoadьювантной системной терапией (химио- или гормонотерапия).

Из 14 больных, получавших неoadьювантную химиотерапию:

- 7 больных получали неoadьювантную химиотерапию безантрациклиновыми режимами (CMF – циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил; TMF – тиофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил);
- 6 больных получали неoadьювантную антрациклин-содержащую химиотерапию (FAC – 5-фторурацил, доксорубицин, циклофосфан; AC);
- 1 больной получал неoadьювантную химиотерапию по схеме «TAC» (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфан).

Для оценки клинического ответа опухоли на лечение использовались физикальные методы (пальпация) и лучевые методы получения изображения опухоли (рентгеновская маммография, ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов).

В 1981 г. ВОЗ была принята клиническая классификация степеней ответа опухоли, основанная на изменении линейных размеров новообразования, определяемых лучевыми методами исследования. В 2000 г. она была пересмотрена и представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors — RECIST), в которой стали использовать двухмерные измерения вместо трехмерных, уменьшено количество измеряемых очагов, сняты критерии прогрессии [Duffaud F, Therasse P., 2000]. В соответствии с этой классификацией различают:

- 1) полный ответ (Complete Response — CR) — полное исчезновение всех опухолевых поражений в течение 4 нед. с момента документации полного ответа;

2) частичный ответ (Partial Response — PR) — уменьшение по сравнению с исходным на 50% и более суммы измерений 2-х больших перпендикулярных диаметров, что определяется в 2-х наблюдениях по крайней мере в течение 4 нед. При этом должны отсутствовать признаки прогрессирования заболевания;

3) прогрессирование заболевания (Progressive Disease — PD) — увеличение размеров опухоли более, чем на 25% или появление любого нового очага;

4) стабилизация заболевания (Stable Disease — SD) — несоответствие критериям полного или частичного ответа при отсутствии признаков прогрессирования заболевания.

В 2009 г. критерии RECIST были пересмотрены (версия 1.1, Eisenhauer et al., 2009). Основные изменения касались числа очагов, необходимых для оценки ответа опухоли (с максимального числа 10 до 5 и с минимального числа 5 до 2 для одного органа). Частичным ответом считается уменьшение размера (диаметра) опухоли на 30% от исходного. Метастатические лимфоузлы с диаметром не менее 15 мм считаются измеряемыми и подлежат оценке в качестве таргетных очагов.

Важным критерием оценки эффективности неоадьювантной терапии является оценка степени патоморфоза опухоли. В данной работе использовалась классификация патоморфоза по Miller и Payne. Классификация ответа опухоли на лечение по I.D. Miller и соавт. (2003) была разработана с учетом показателей общей выживаемости пациентов в зависимости от степени патоморфологической регрессии опухоли, учитывающей при этом состояние лимфатических узлов. В классификации выделено пять степеней:

- I степень — малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа;
- II степень — незначительное (менее 30%) уменьшение количества опухолевых клеток, но в целом клеточность опухоли остается высокой;

- III степень — сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90%;
- IV степень — на фоне выраженной (явной) регрессии опухоли выявляются лишь единичные небольшие гнезда опухолевых клеток;
- V степень — опухолевые клетки отсутствуют в первичной опухоли и лимфатических узлах.

Только при полном отсутствии опухолевых клеток в зоне первичной опухоли и в регионарных лимфатических узлах устанавливается полный патоморфологический ответ опухоли (pCR, или ypT0/is ypN0).

2.5. Адьювантное лечение РМЖ.

В анализ адьювантного лечения РМЖ было включено 84 больных.

Среди 84 больных, включенных в исследование:

- 11 больным (13,1%) никакого адьювантного лечения не проводилось.
- 17 больных (20,2%) получили только адьювантную химиотерапию: 4 больных получали химиотерапию, не содержащую антрациклины и таксаны (CMF, циклофосфан в монорежиме) и 12 больных получали антрациклин-содержащую химиотерапию (FAC, AC).
- 29 больных получали одну адьювантную эндокринотерапию (34,5%). При этом 93% больных (27) получали эндокринотерапию тамоксифеном и только 2 больных получали ингибиторы ароматазы.
- 27 больных (32,1%) получали адьювантную химиотерапию (11 больных из которых получали безантрациклиновые режимы химиотерапии, 14 больных – антрациклин-содержащие и 2 больных получали таксаны) с последующей длительной адьювантной эндокринотерапией (23 больных из которых получали тамоксифен и 4 больных ингибиторы ароматазы).

Послеоперационную лучевую терапию получали всего 105 больных. Среди всех больных с опухолями различных биологических подтипов послеоперационную лучевую терапию получил 51 больной (60,7%). Удельный вес больных, получавших послеоперационную лучевую терапию, максимален при люминальном В (HER2 – отрицательном) РМЖ и составляет

64,3%. Из 41 больных без метастазов в подмышечных лимфатических узлах 22 больных получали послеоперационную лучевую терапию и 19 больных не получали. Из 64 больных категории pN+ послеоперационная лучевая терапия проводилась 37 больным, 27 больных данной категории лучевую терапию не получали.

Большинству больных люминальным А РМЖ назначалась только адъювантная эндокринотерапия (46,8% больных), тогда как при люминальном В (HER2 – отрицательном) РМЖ чаще назначалась химиотерапия с последующей адъювантной эндокринотерапией (35,7%) [табл. 2.4].

Табл.2.4. Адъювантное лечение различных биологических подтипов РМЖ

	Люминальный А	Люминальный В (HER2-отр.)	Люминальный В (HER2-пол.)	Трижды-негативный
Н	47	28	4	8
Наблюдение	4 (8,5%)	5 (17,9%)	0	2 (25%)
Только химиотерапия	6 (12,8%)	7 (25%)	1 (25%)	6 (75%)
Только эндокринотерапия	22 (46,8%)	6 (21,4%)	2 (50%)	0
Химиотерапия и эндокринотерапия	15 (31,9%)	10 (35,7%)	1 (25%)	0
Лучевая терапия	26 (55,3%)	18 (64,3%)	2 (50%)	4 (50%)

2.6. Статистический анализ.

Накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с помощью персонального компьютера и пакета прикладных программ Excel. Статистический анализ проведен с использованием

прикладного программного обеспечения «Microsoft Office Excel», в частности, его модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" и с использованием статистической программы «Statistica 7.0». Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных в медицинских исследованиях методов (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2002):

- 1) расчет средних значений показателей (среднее арифметическое значение признака приводилось в формате $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего арифметического значения);
- 2) определение характеристик колеблемости признаков (среднего квадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок);
- 3) вычисление стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов;
- 4) частотная и структурная характеристика показателей;
- 5) графическое представление результатов.

Статистическая достоверность различий определялась с помощью критерия Хи-квадрата. Достоверность показателей выживаемости определялась с применением Log rank теста, критерия Вилкоксона, критерия Вилкоксона в модификации Гехана и Пито (Peto), критерия Кокса (Двойрин В.В., Клименков А.А., 1985). Различия в клинических и патоморфологических характеристиках между биологическими подтипами РМЖ были оценены с помощью критерия Pearson хи-квадрат.

Проведен анализ продолжительности жизни больных с оценкой показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в каждой исследуемой группе. Общая выживаемость определялась как время от даты начала первичного лечения до даты смерти от любой причины. Безрецидивная выживаемость определялась как время от даты начала первичного лечения до даты выявления местно-регионарного рецидива, отдаленных метастазов или даты смерти. На основании расчетов показателей выживаемости с помощью метода множительных оценок Kaplan-Meier

построены графические изображения (кривые выживаемости), удобные для наглядного представления информации. Значимость различий между сравниваемыми группами определялась с помощью критериев Wilkoxson, Cox и log-rank теста. Статистически достоверным считалось значение $p < 0.05$.

Таким образом, все положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных математико-статистических методах.

Глава 3

Результаты

3.1. Клинико-морфологические характеристики РМЖ .

Всего в исследование включено 111 больных. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил $62 \pm 1,1$ года (максимальное и минимальное значения равняются 24 и 89 годам, соответственно). Возраст 50% больных находился в интервале от 54 до 71 года. Наибольшая частота случаев РМЖ у мужчин отмечалась в интервале от 50-60 лет (N=33) [рис.3.1].

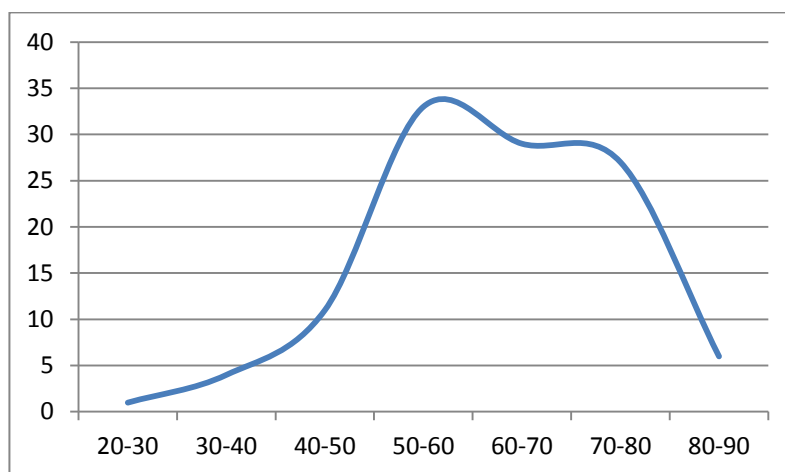


Рис. 3.1. График частоты случаев РМЖ у мужчин в зависимости от возраста.

Сроки обнаружения опухоли до обращения к врачу у 69% больных превышает 6 мес, а у 23% больных – 1 год. Шестеро больных обратились за помощью только спустя более 2-х лет от момента появления первых признаков заболевания. При этом клиническая продолжительность болезни у большинства больных I стадии РМЖ не превышала 6 мес. (56%), а у больных II и III стадии РМЖ составила от 6 до 12 мес. (49% и 53%, соответственно) [табл.3.1].

Таблица 3.1. Сроки обнаружения опухоли до обращения к врачу при различных стадиях РМЖ у мужчин

Стадия заболевания	Число больных (n)	Сроки обнаружения опухоли до обращения к врачу							
		Менее 6 мес.		От 6 до 12 мес.		От 12 до 24 мес.		Свыше 24 мес.	
		n	%	n	%	n	%	n	%
0 (in situ)	3	3	100	0		0		0	
I	9	5	55,6	3	33,3	1	11,1	0	
II	43	15	34,9	21	48,8	6	14,0	1	2,3
III	47	11	23,4	25	53,2	8	17,0	3	6,4
IV	6	0		0		4	66,7	2	33,3
Всего	108	34	31,5	49	45,4	19	17,6	6	5,6

Таким образом, при более ранних сроках обращения к врачу с момента появления первых признаков заболевания рак молочной железы у мужчин выявлялся на более ранней стадии (рис.3.2).

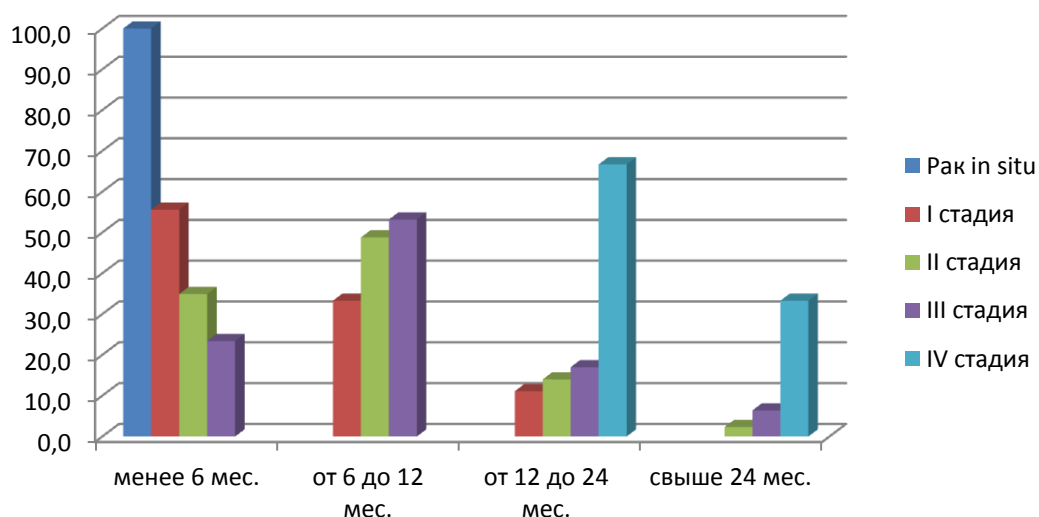


Рис. 3.2. Стадия РМЖ у мужчин в зависимости от клинической продолжительности болезни до обращения к врачу.

Избыточная масса тела была отмечена у 29% больных, ожирение различной степени (I – III) у 33%, у 38% больных была нормальная масса

тела (рис.3.3). Ожирение среди всех других факторов риска достигало 46%; заболевания предстательной железы выявлены у 28% пациентов, патология яичка у 11%, отягощённый семейный анамнез у 8%, и профессиональные риски у 7% пациентов (рис. 3.4).

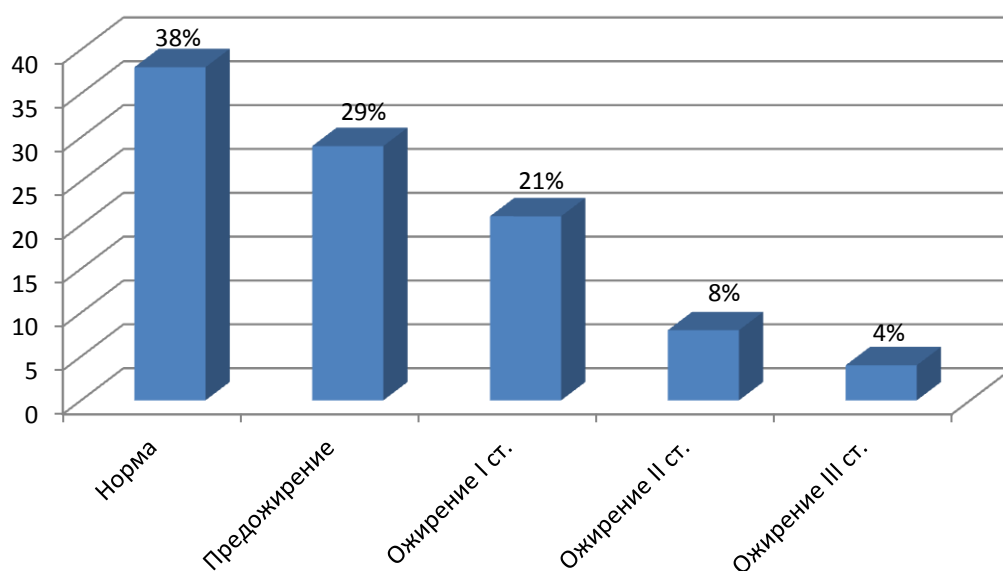


Рис.3.3. Распределение больных по индексу массы тела (ИМТ)

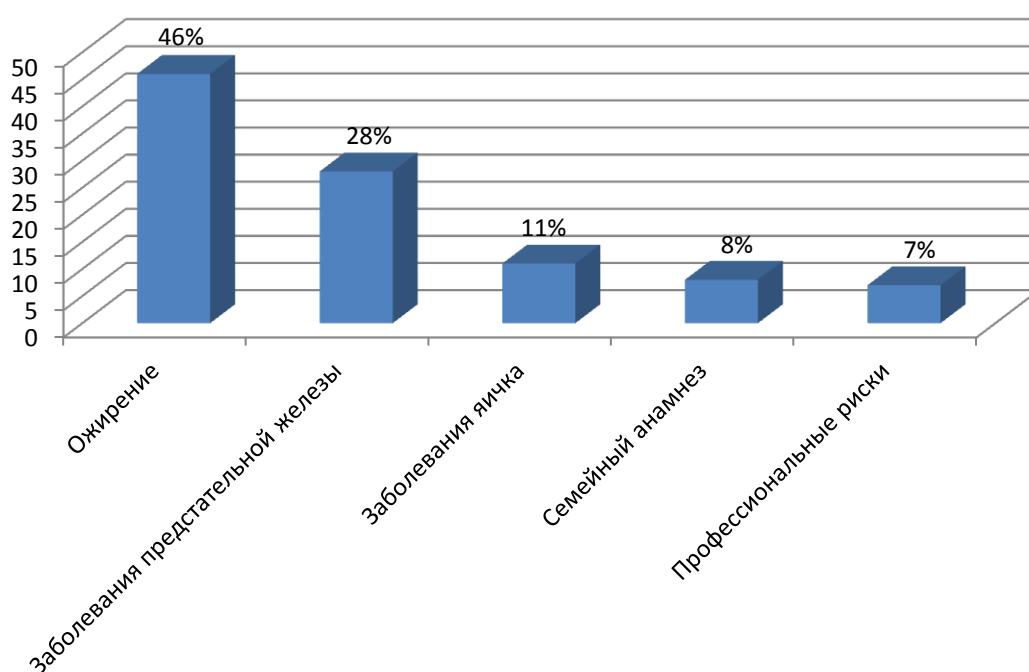


Рис.3.4. Структура факторов риска РМЖ у мужчин

В 91% случаев опухолевый узел располагался субареолярно, в 82% случаях отмечалось втяжение соска.

Ультразвуковое исследование молочных желез выполнялось мужчинам при подозрении на РМЖ безотносительно возраста. В данном исследовании ультразвуковое исследование молочных желез выполнялось 98(88,3%) пациентам (рис.3.4а).

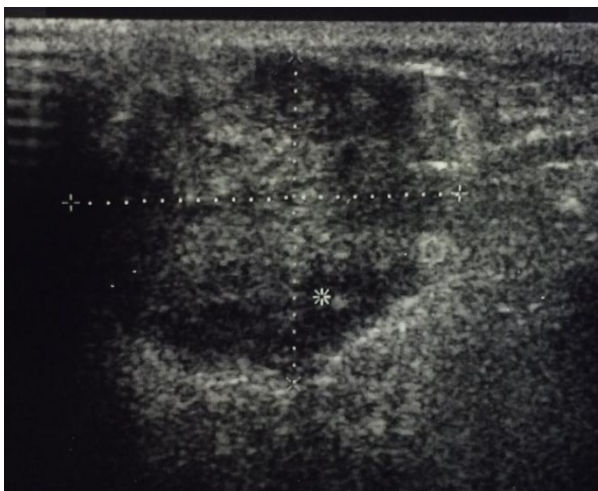


Рис 3.4а. УЗИ – картина рака левой молочной железы.

Рентгеновская маммография выполнялась мужчинам при подозрении на злокачественную опухоль молочной железы по данным физикального осмотра. В данном исследовании маммография была выполнена 86 из 111 пациентов (77,5%, рис.3.4b).

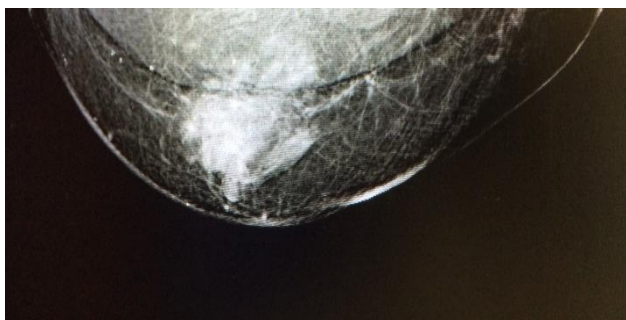


Рис. 3.4b. Маммография слева. Подозрение на рак левой молочной железы.

При выявлении очага неясного генеза больные подвергались выполнению пункционной тонкоигольной биопсии или трепан-биопсии, в том числе под УЗИ – навигацией, с последующим патоморфологическим исследованием материала

Тонкоигольная пункционная биопсия выполнялась 84 (75,7%) пациентам, трепан-биопсия – 59 (53,2%) пациентам. Полученный материал (пунктат и/или трепан-биоптат) подвергался патоморфологическому исследованию для верификации диагноза и определения степени злокачественности по Ellis-Elston, а также уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона и HER-2/neu.

В данном исследовании проведена оценка показателей чувствительности и положительного предсказательного значения рентгеновской маммографии, ультразвукового исследования, пункционной биопсии и трепан-биопсии в диагностике рака молочной железы. Ввиду малого числа больных, у которых диагноз не был подтвержден по данным гистологического исследования операционного материала, оценить специфичность и отрицательное предсказательное значение данных диагностических методов не представляется возможным.

В 25 (22,5%) случаях цитологическое исследование, выполняемое на догоспитальном этапе показало ложно-отрицательный результат и в 1 случае – ложно – положительный (по данным гистологического исследования операционного материала была выявлена гинекомастия). Только в 3 случаях гистологическое исследование трепан-биоптата показало ложно-отрицательный ответ и в 1 случае – ложно-положительный ответ (по данным гистологического исследования операционного материала была выявлена неходжкинская В – крупноклеточная лимфома).

Показатель чувствительности маммографии равнялся 96,4%, ультразвукового метода – 93,8%, пункционной биопсии - 69,5% трепан-биопсии – 94,8%. Положительное предсказательное значение при использовании рентгеновской маммографии равнялось 97,6%, ультразвукового исследования – 97,8%, пункционной биопсии – 98,3% и трепан-биопсии – 98,2% (табл.3.2).

Таким образом, маммография, УЗИ молочных желез и трепан-биопсия обладают высокой чувствительностью. Показатель чувствительности

пункционной биопсии и цитологического исследования значительно ниже чувствительности трепан-биопсии и гистологического исследования (69,5% против 94,8%, соответственно, $p < 0.05$).

Таблица 3.2. Оценка эффективности диагностических тестов

Метод	Маммография	УЗИ молочных желез	Пункционная биопсия	Трепан- биопсия
Чувствительность, %	96,4	93,8	69,5	94,8
Положительное предсказательное значение, %	97,6	97,8	98,3	98,2

При отсутствии морфологического подтверждения заболевания 11 больным была выполнена эксцизионная биопсия опухолевого узла со срочным гистологическим исследованием. У 10 из 11 больных (90,9%) по данным срочного гистологического исследования был подтверждён рак молочной железы и только в одном случае была выявлена гинекомастия. В 5 случаях больным метастатическим раком молочной железы хирургическое лечение не проводилось, во всех остальных случаях (N=109) всем больным с верифицированным цитологически или гистологически диагнозом рака молочной железы выполнялась радикальная мастэктомия. В двух случаях по данным гистологического исследования операционного материала была выявлена гинекомастия и в одном случае – В – крупноклеточная лимфома. Таким образом, общее количество мужчин больных раком молочной железы составило 111 человек.

Гистологические типы рака молочной железы у мужчин были распределены следующим образом: 83,8% (93 случая) - инвазивный протоковый рак, 4,5% (5 случаев) – инвазивный дольковый рак, 3,6% (4 случая) – папиллярный рак, 0,9% (1 случай) – аденокистозный рак, 2,7% (3 случая) – протоковый рак *in situ*, 3,6% (4 случая) – инвазивный протоковый

рак в сочетании с инвазивным дольковым раком и 0,9% (1 случай) – инвазивный протоковый рак в сочетании с раком Педжета (рис. 3.5).



Рис.3.5. Гистологические типы РМЖ

Средний размер опухолевого узла равнялся $24,6 \pm 0,9$ мм. Минимальный и максимальный размер узла равнялись 10 мм и 70 мм, соответственно. В половине случаев размер опухоли находилось в интервале от 20 мм до 29 мм.

Среднее число удалённых лимфатических узлов составило $9,2 \pm 0,5$. Максимальное число удалённых лимфатических узлов равнялось 33, минимальное – 1. У половины больных число удалённых лимфоузлов находилось в интервале от 7 до 11.

У 59% больных было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов по данным патоморфологического исследования. Среднее число метастатических лимфатических узлов равнялось $4,0 \pm 0,6$. Минимальное и максимальное число метастатических лимфатических узлов равнялось 1 и 30, соответственно. У 50% больных число метастатических лимфатических узлов находилось в интервале от 1,5 до 4,0.

У двадцати одного больного (N=21) иммуногистохимически в опухоли был определен уровень маркера пролиферации Ki67. Среднее значение уровня данного маркера равнялось $15,7 \pm 2,6\%$. При этом

минимальное значение раялось 1%, максимальное – 40%. В половине случаев значение маркера пролиферации Ki67 находилось в интервале от 3% до 20% (табл.3.3).

Таблица 3.3. Описательная статистика патоморфологических характеристик РМЖ у мужчин

Параметр	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартная ошибка среднего значения
Размер первичной опухоли, см	24,6	10,0	70,0	20,0	29,0	0,9
п исследованных л/у	9,2	1,0	33,0	7,0	11,0	0,5
п метастатических л/у	4,0	1,0	30,0	1,5	4,0	0,6
Ki67, %	15,7	1,0	40,0	3,0	20,0	2,6

Опухоли умеренной и высокой степени злокачественности встречались примерно с одинаковой частотой (30% и 27%, соответственно). Опухоли низкой степени злокачественности встречались значительно чаще и составили 43% от всех опухолей (рис 3.6).

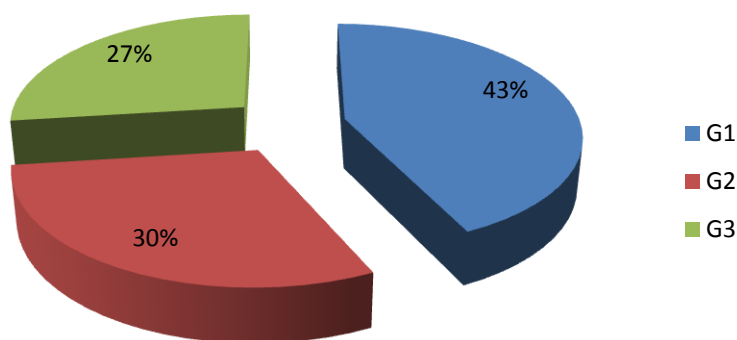


Рис. 3.6. Распределение больных РМЖ по степени злокачественности (G).

При изучении биологического подтипа заболевания максимальный удельный вес приходится на люминальный А подтип, составляя 54% (47 случаев). Удельный вес люминального-В HER2 отрицательного РМЖ равнялся 32,1% (28 случаев), доля трижды-негативных опухолей равнялась 9,2% (8 случаев). Минимальный удельный вес наблюдался при люминальном В HER2 – положительном РМЖ, составляя 4,6%. Не было выявлено ни одного случая HER2-сверхэкспрессирующего РМЖ.

На рис. 3.7 изображено распределение больных по стадиям в зависимости от биологического подтипа опухоли. Один случай протокового рака *in situ* был классифицирован в группу люминального А подтипа. Наибольший удельный вес больных I стадии отмечается при люминальном-В HER2 отрицательном РМЖ и составляет 10,7 %. Удельный вес I стадии заболевания при люминальном А подтипе равняется 8,7%. Не наблюдалось ни одного случая заболевания I стадии при люминальном-В HER2 положительном и трижды-негативном подтипах. Вторая стадия заболевания встречается с примерно одинаковой частотой при люминальном А и трижды-негативном подтипе, составляя 54,3% и 50%, соответственно. Доля больных II стадией при люминальном-В HER2 отрицательном РМЖ составляет 28,6%. Максимальный удельный вес больных III стадии наблюдается при люминальном-В HER2 положительном РМЖ и составляет 100%. Удельный вес больных III стадией при люминальном А, люминальном-В HER2 отрицательном и трижды-негативном подтипах составляет 34,8%, 53,6% и 25% соответственно. Максимальный удельный вес больных IV стадией отмечается при трижды-негативном РМЖ (25%). IV стадия РМЖ при люминальном А и люминальном-В HER2 отрицательном подтипах встречалась редко: 2,1% и 7,1%, соответственно.

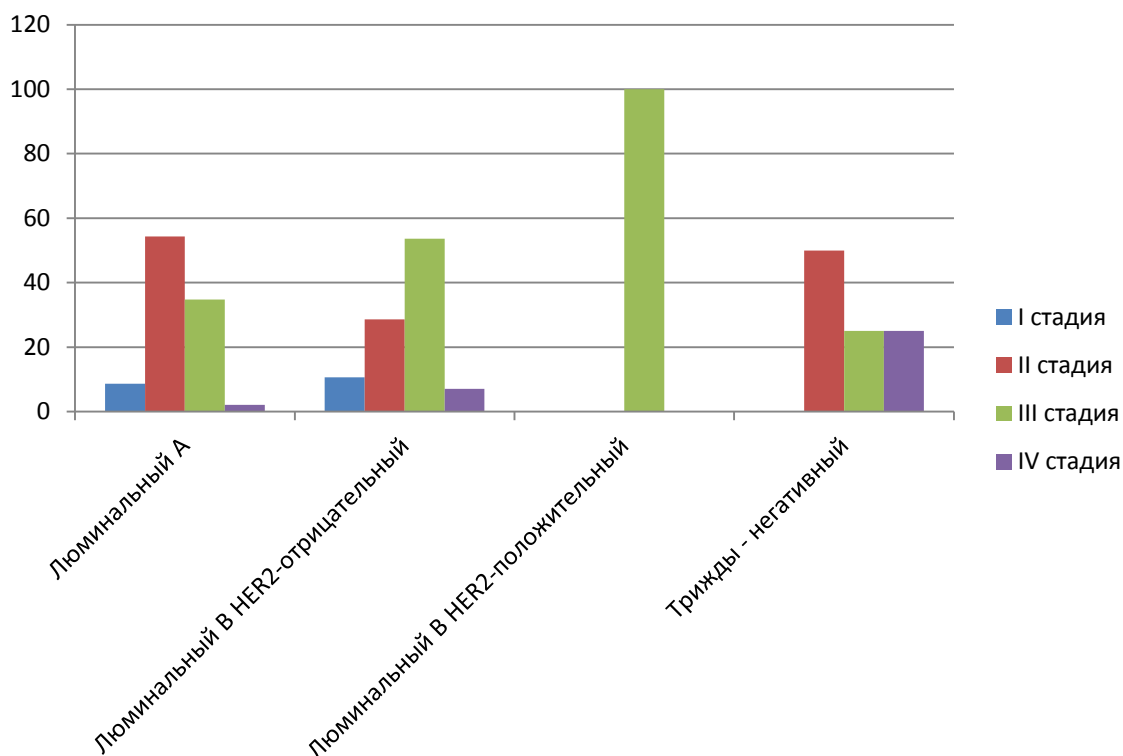


Рис. 3.7. Распределение больных различными биологическими подтипами РМЖ по стадиям.

Из 6 больных метастатическим РМЖ у трёх были выявлены метастазы в кости, у двух – метастазы в лёгкие и в одном случае – сочетание метастатического поражения костной ткани и лёгких.

Среди 111 больных, включенных в исследование, местно-регионарные рецидивы были выявлены у 16 больных. У двух больных биологический подтип опухоли не был определен. Максимальная частота местно-регионарных рецидивов наблюдалась при люминальном-В HER2-положительном РМЖ и равнялась 25%. При люминальном-А подтипе местно-регионарные рецидивы выявлены у 7 больных из 47 (14,9%), при люминальном-В HER2 отрицательном РМЖ у 5 из 28 больных (17,9%), при трижды-негативном у 1 из 8 больных (12,5%). В табл. 3.4. представлены данные, отражающие зависимость частоты местно-регионарных рецидивов от биологического подтипа опухоли.

Табл. 3.4. Частота местно-регионарных рецидивов в зависимости от принадлежности опухоли к различным биологическим подтипам.

Биологический подтип РМЖ	Число больных	Число рецидивов	%
Люминальный А	47	7	14,9
Люминальный-В HER2 отрицательный	28	5	17,9
Люминальный-В HER2положительный	4	1	25
Трижды - негативный	8	1	12,5

$p > 0.5$

Потенциал к отдаленному метастазированию является одним из важных признаков биологического подтипа РМЖ, определяющим выживаемость больных. Всего из 111 больных отдаленные метастазы в различные органы были выявлены у 24 больных. У 4-х больных, биологический подтип опухоли которых не был определен, наблюдалось три случая метастатического поражения костной ткани и один случай метастазирования в головной мозг. При люминальном-А подтипе РМЖ отдаленные метастазы были выявлены у 9 больных из 47 (19,1%). В группе больных люминальным В (HER2-отрицательным) РМЖ отдаленные метастазы были выявлены у 9 из 28 больных (32,1%). При люминальном-В (HER2 – положительном) РМЖ отдаленные метастазы были выявлены у половины больных, при трижды-негативном подтипе опухоли не было отмечено ни одного случая возникновения отдалённых метастазов за время наблюдения, что свидетельствует о значительном отличии биологических характеристик этих опухолей от высоко агрессивных опухолей у женщин. Относительный риск (RR) развития отдаленных метастазов для люминальных А опухолей равнялся 0,56, для люминального В (HER2-отрицательного) РМЖ равнялся 1,68 (RR=1,68). Для люминального В (HER2 – положительного) РМЖ значение относительного риска (RR) отдалённого метастазирования составило 2,63.

Важным отличием между биологическими подтипами РМЖ является локализация отдаленных метастазов. При люминальном-А подтипе чаще отмечались случаи отдалённого метастазирования в кости, при этом не было зарегистрировано ни одного случая метастазирования в головной мозг. При люминальном-В (HER2-отрицательном) подтипе чаще в сравнении с люминальным – А РМЖ наблюдались случаи висцеральных метастазов и реже отмечалось метастатическое поражение костей. Случай метастатического поражения головного мозга был зарегистрирован при люминальном-В (HER2 - положительном) подтипе РМЖ (табл. 3.5).

Табл 3.5. Локализация отдаленных метастазов при различных биологических подтипах РМЖ.

Локализация метастазов	Кости, %	Висцеральные метастазы, %	Головной мозг,%
Люминальный-А, n=47	44,4%	33,3%	0
Люминальный-В HER2- отрицательный, n=28	22,2%	55,5%	3%
Люминальный-В HER2- положительный, n=4	0	50%	50%

p<0.05

3.2. Клиническое течение РМЖ.

Показатель 5-летней общей выживаемости больных РМЖ безотносительно стадии составил 66%, при этом 3 года пережили 82% больных (рис. 3.8).

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных РМЖ безотносительно стадии составил 62% (рис. 3.9).

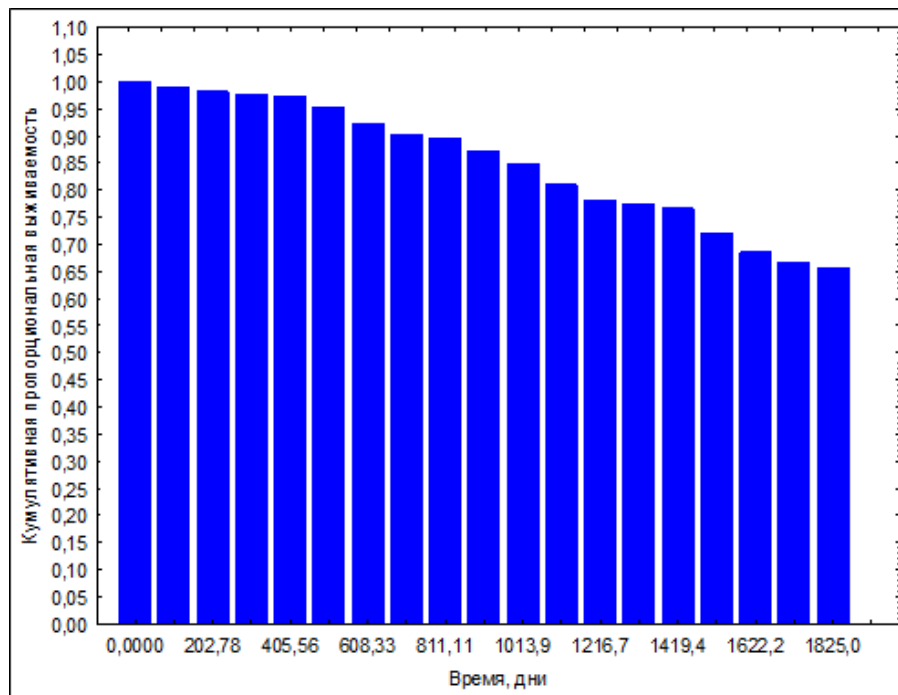


Рис. 3.8. 5-летняя общая выживаемость больных РМЖ

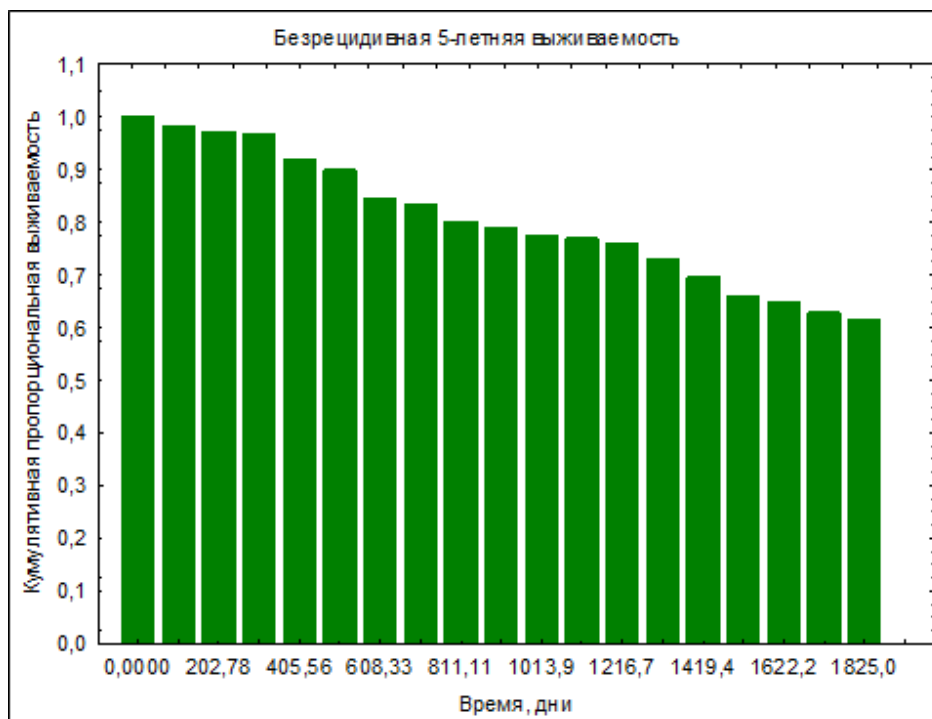


Рис. 3.9. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных РМЖ.

На рис. 3.10 продемонстрированы кривые общей выживаемости больных РМЖ в зависимости от стадии. Показатель 5-летней выживаемости при II стадии достигал 87,7%, 5-летняя выживаемость больных I стадией равнялась 58,3%. Не было ни одного больного IV стадией, пережившего 5 лет.

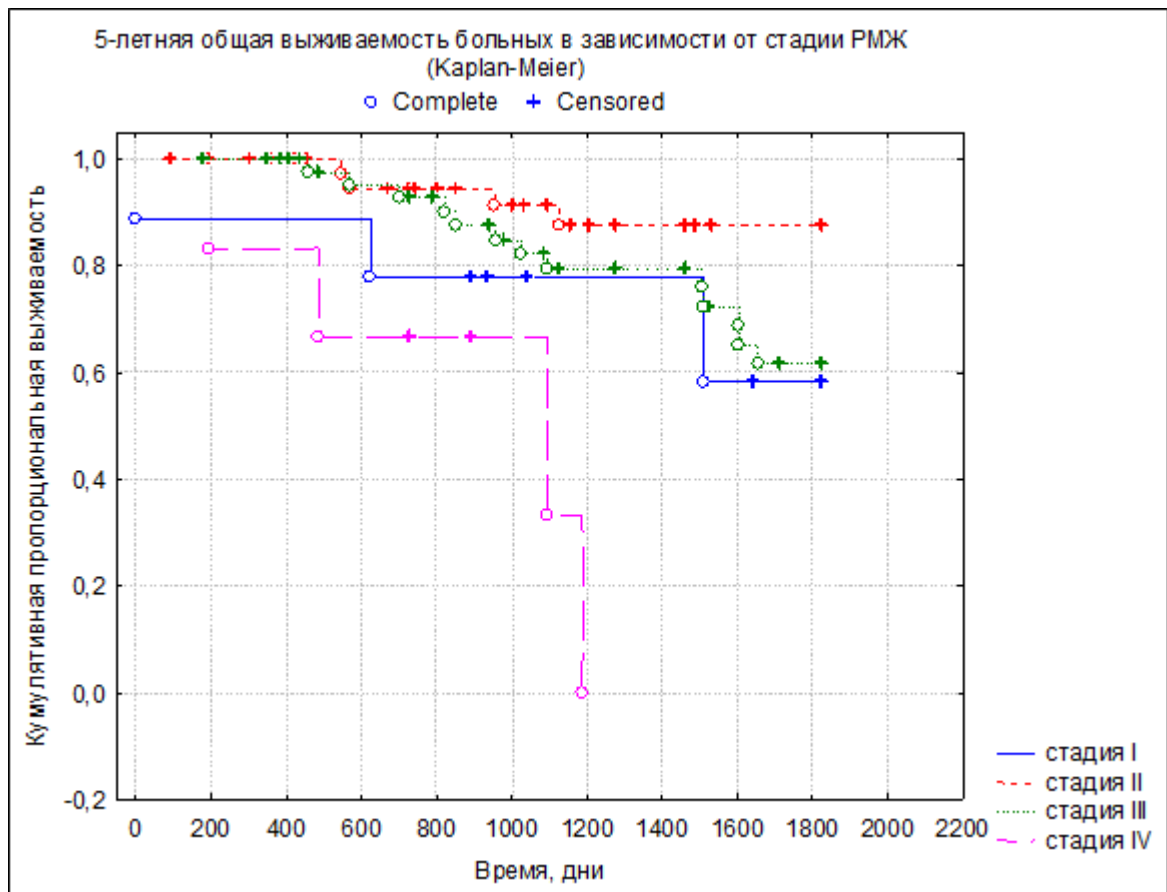


Рис. 3.10. 5-летняя общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от стадии.

Ввиду малого числа больных I и IV стадией (9 и 6 случаев, соответственно) для оценки взаимосвязи между стадией и прогнозом дополнительно проведен анализ общей выживаемости в группах больных II (условно ранней) и III стадиями. При II стадии показатель 5-летней общей выживаемости больных достигал 87,7%, при III стадии равнялся 62% ($p < 0.05$) [рис. 3.11].

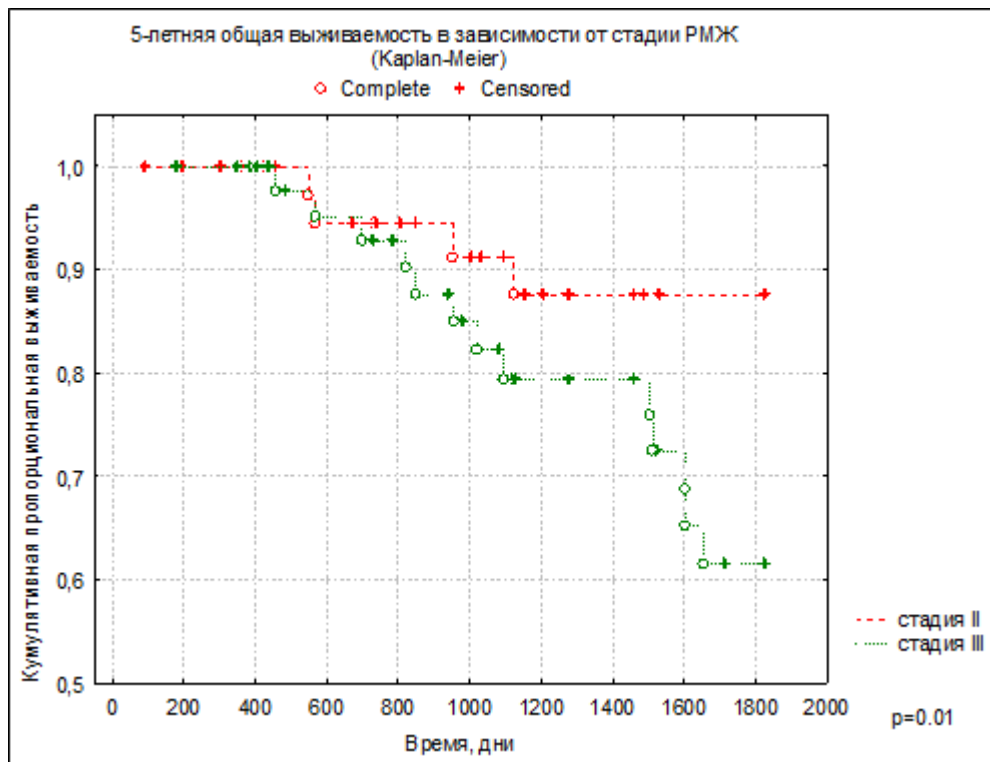


Рис. 3.11. 5-летняя общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от стадии.

Как видно на рис. 3.12 и рис. 3.13 у пациентов без поражения лимфоузлов и пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов показатели 5-летней общей выживаемости равнялись 83% и 59%, соответственно ($p<0.05$); показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в данных группах составили 84% и 53% соответственно ($p<0.05$).

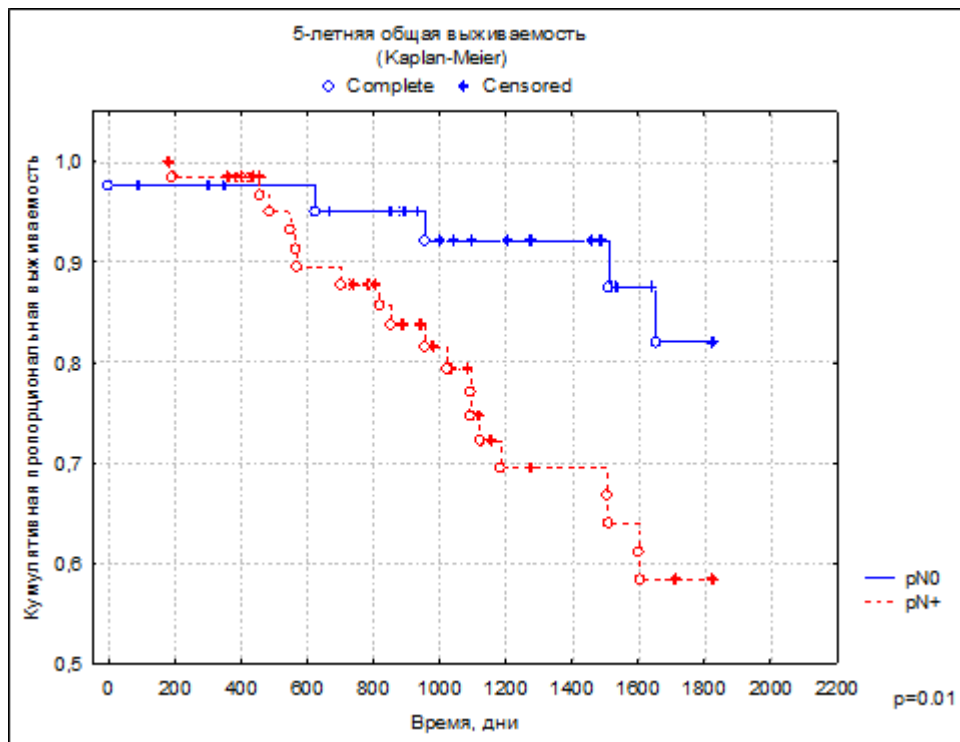


Рис. 3.12. 5-летняя общая выживаемость больных категории p N0 и pN+.

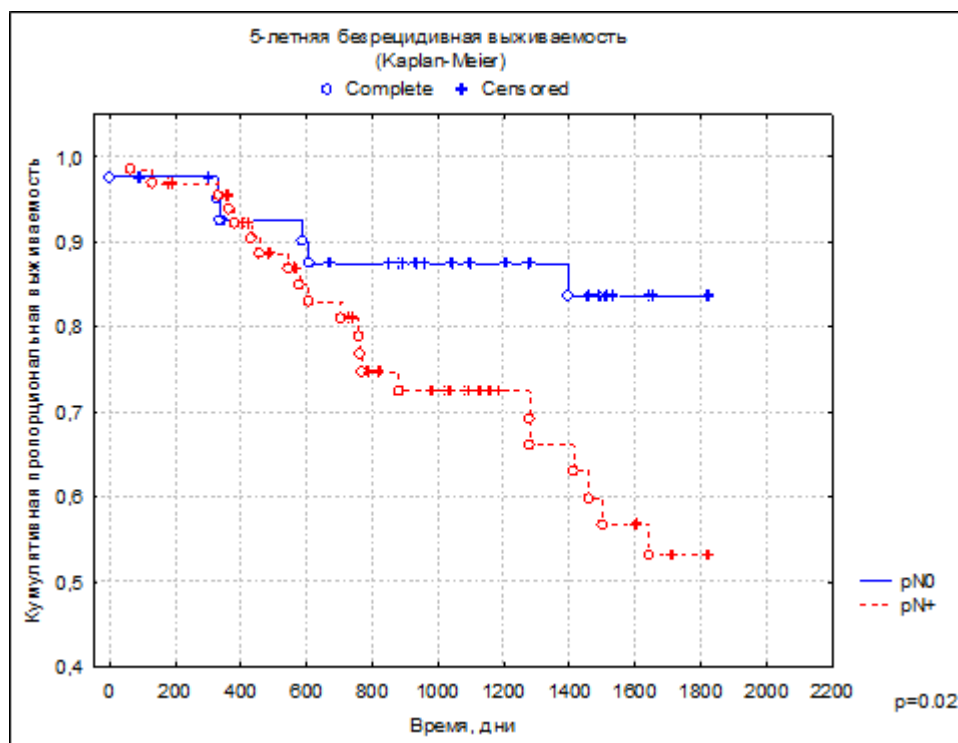


Рис.3.13. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных категории p N0 и pN+.

Как и следовало ожидать, у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов отмечались более низкие показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости.

Дополнительно проанализирована общая 5-летняя выживаемость больных в зависимости от уровня маркера пролиферации Ki67. Показатели общей 5-летней выживаемости у больных с уровнем маркера $Ki67 < 20\%$ и $Ki67 \geq 20\%$ равнялись 100% и 58%, соответственно ($p=0.042$) [рис. 3.14].

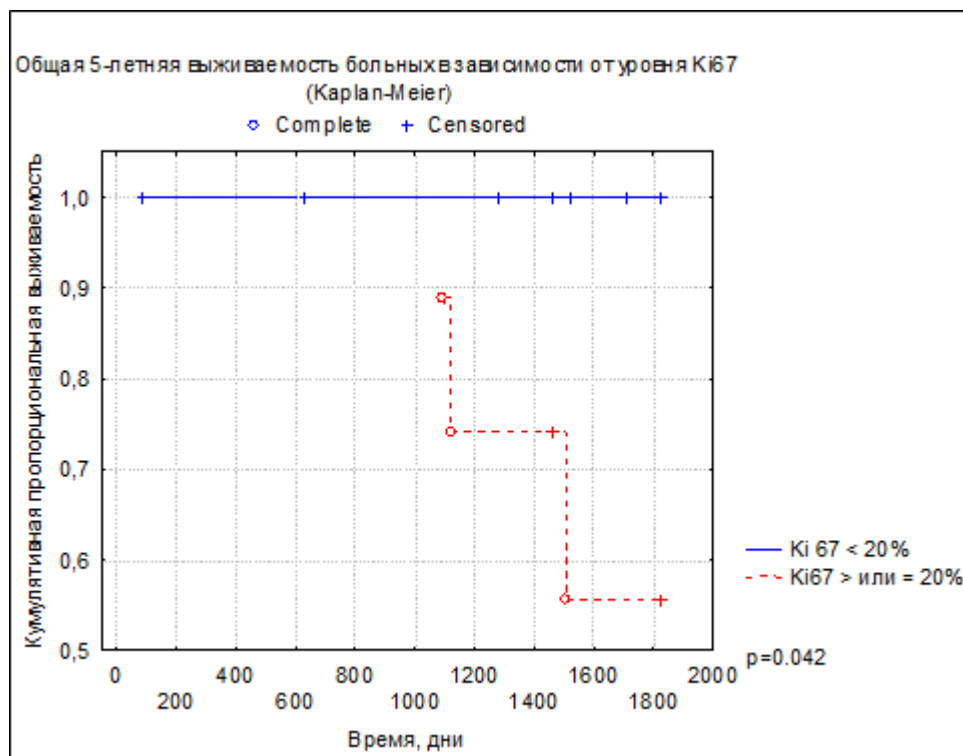


Рис. 3.14. 5-летняя общая выживаемость больных в зависимости от уровня маркера пролиферации Ki67.

Показатель безрецидивной 5-летней выживаемости равнялся 65 % в группе больных со значением $Ki67 < 20\%$ против 53 % в группе со значением $Ki67 \geq 20\%$ ($p=0,15$). Отмечается тенденция к ухудшению показателя безрецидивной 5-летней выживаемости при значении $Ki67 \geq 20\%$ [рис. 3.15].

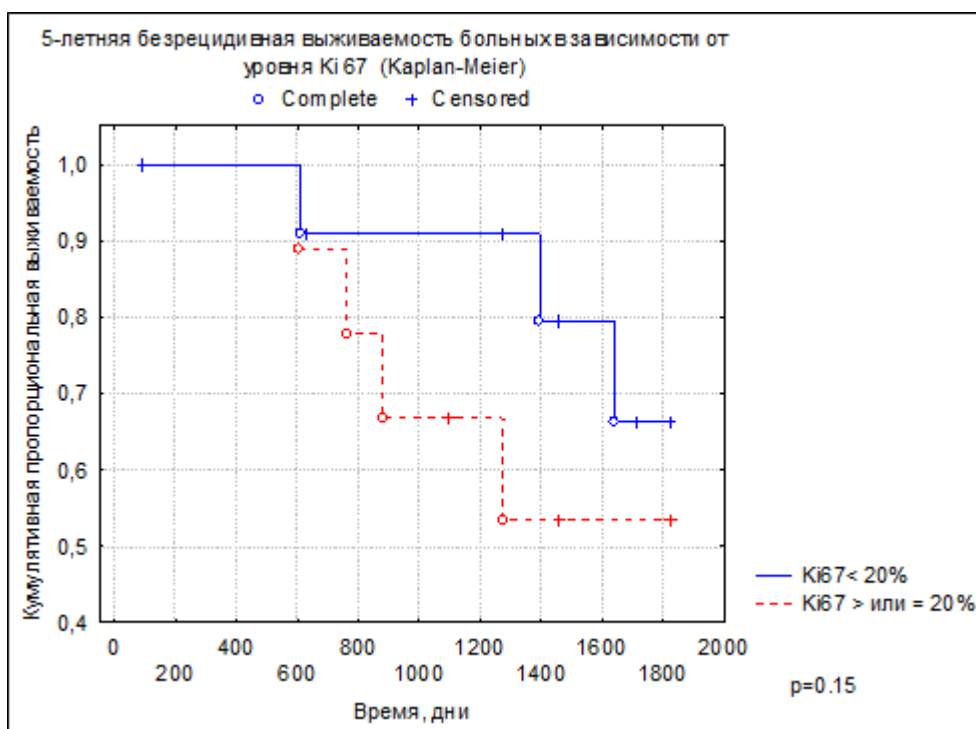


Рис. 3.15. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных в зависимости от уровня маркера пролиферации Ki67.

Был проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости больных в зависимости от биологического подтипа опухоли. Ввиду малого числа случаев люминального В HER2 – положительного и трижды-негативного РМЖ, данные подтипы вместе с люминальным В HER – отрицательным подтипом были объединены в одну группу и названы «нелюминальным А» подтипом (или все остальные). Как видно из рис. 3.16 показатели 5-летней общей выживаемости у больных люминальным А в сравнении со всеми остальными подтипами составили 77% и 52% соответственно (p=0.043).

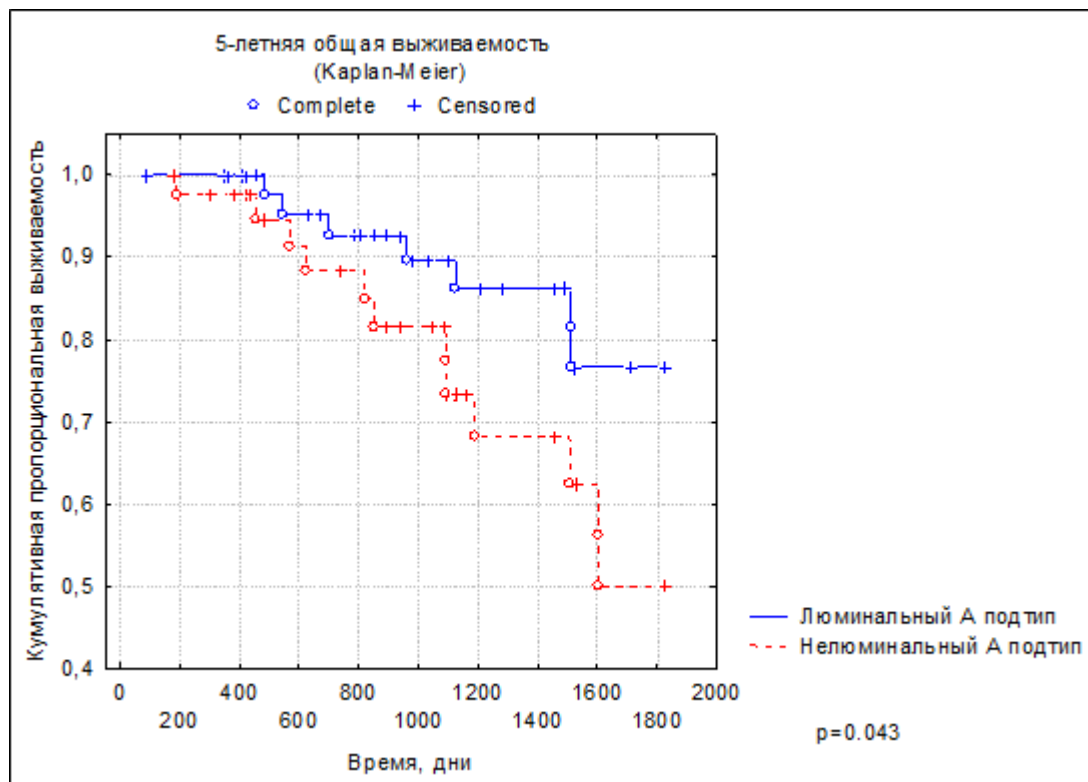


Рис.3.16. 5-летняя общая выживаемость больных в зависимости от подтипа опухоли.

Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных люминальным А и остальными подтипами равнялись 67% и 50% соответственно (рис.3.17) [$p>0.05$]. Имеется явная тенденция к более высоким показателям безрецидивной выживаемости у больных с люминальным А подтипом по сравнению с другими подтипами РМЖ.

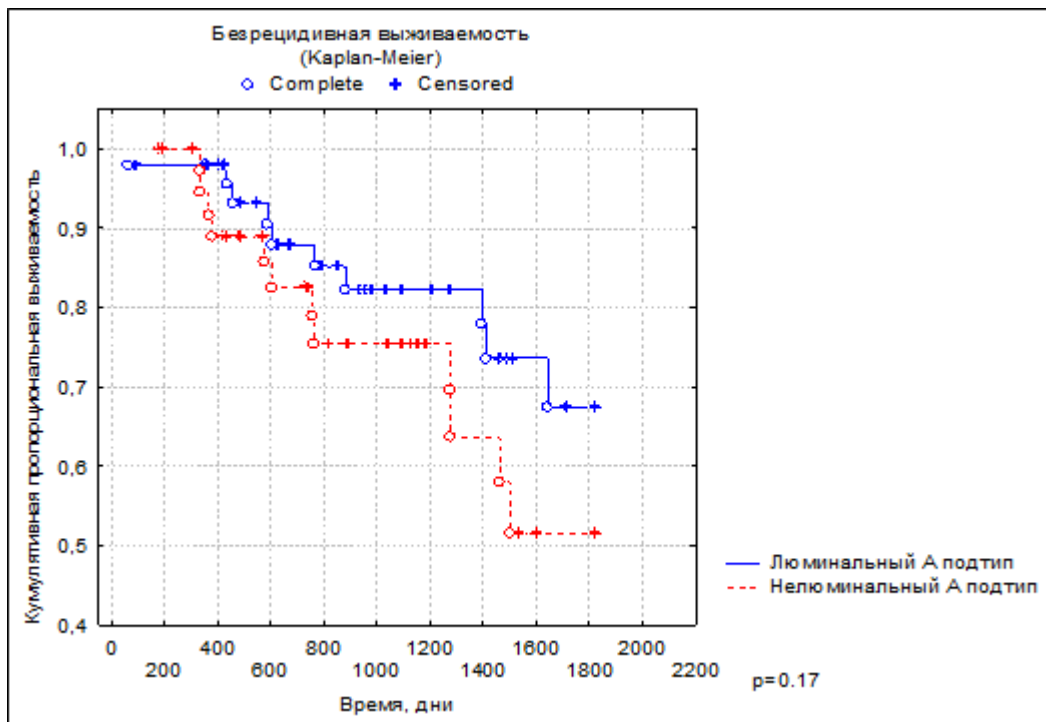


Рис.3.17. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных в зависимости от подтипа опухоли.

Также отдельно был проведен анализ общей выживаемости в зависимости от биологического подтипа опухоли у больных с метастазами в лимфатических узлах (p N+) [рис. 3.18]. Показатели 5-летней общей выживаемости в группе люминальных А и нелюминальных А опухолей составили 72% и 43% соответственно. Однако отличия между данными двумя группами недостоверны (p=0.15).

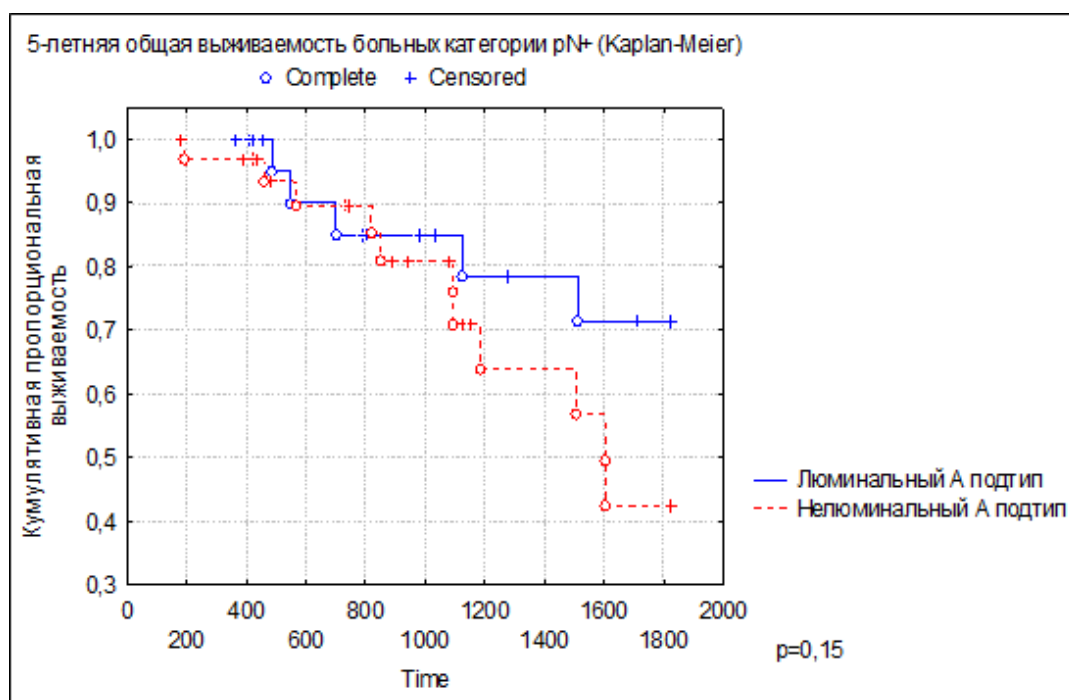


Рис.3.18. 5-летняя общая выживаемость больных категории p N+ в зависимости от биологического подтипа опухоли.

Таким образом, при люминальном А подтипе РМЖ отмечаются более высокие показатели общей выживаемости и наблюдается явная тенденция к более высоким показателям безрецидивной выживаемости по сравнению с другими подтипами РМЖ.

3.3. Анализ эффективности неoadъювантного лечения РМЖ.

В исследование неoadъювантного лечения вошло 21 больных. Все больные получали предоперационное системное лечение (химио- или гормонотерапию). Проведена оценка продолжительности жизни больных, получавших предоперационное системное лечение. Показатель 5-летней общей выживаемости в группе больных, получавших неoadъювантную эндокринотерапию достигал 80%, в группе больных, получавших неoadъювантную химиотерапию - 45 % (рис. 3.19, $p=0.08$). Таким образом, отмечается явная тенденция к более высоким показателям 5-летней общей выживаемости в группе больных, получавших предоперационную эндокринотерапию в сравнении с больными, получавшими неoadъювантную химиотерапию ($p=0.08$).

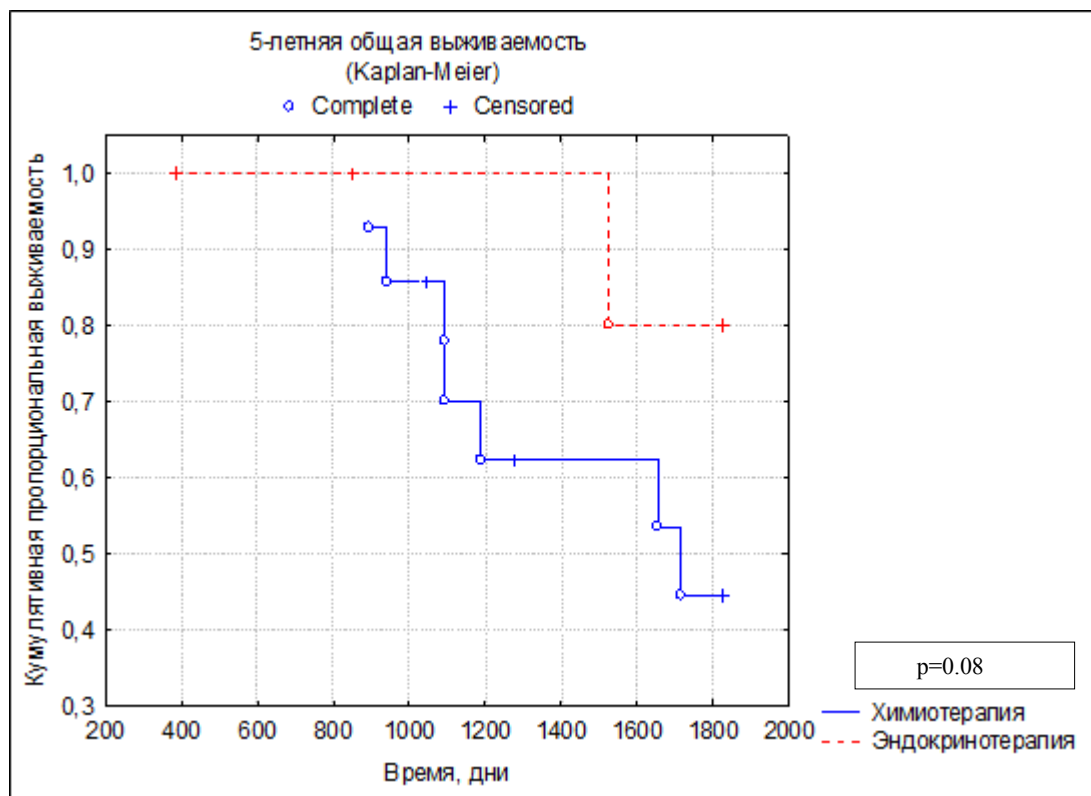


Рис. 3.19. 5-летняя общая выживаемость больных в зависимости от вида неoadъювантного системного лечения.

Важным критерием эффективности неoadъювантного лечения является достижение полного патоморфологического регресса (5-я степень регресса по Miller-Payne). Среди 21 больного, получившего неoadъювантное лечение, полного патоморфологического регресса (pCR) удалось достичь в 3 случаях, таким образом, частота полного патоморфологического регресса (pCR) равняется 14,3% безотносительно подтипа РМЖ.

Была оценена эффективность неoadъювантной лучевой терапии. Ввиду малого числа наблюдений статистически достоверных различий в показателях безрецидивной 5-летней выживаемости в группе больных, получавших предоперационную лучевую терапию в сравнении с больными, не получавшими данного вида лечения не получено ($p=0.07$). Однако, как видно из рис. 3.20, отмечается тенденция к улучшению показателей 5-летней безрецидивной выживаемости у больных, получавших неoadъювантную лучевую терапию (с надёжностью в 93% можно утверждать о достоверности различий между данными группами).

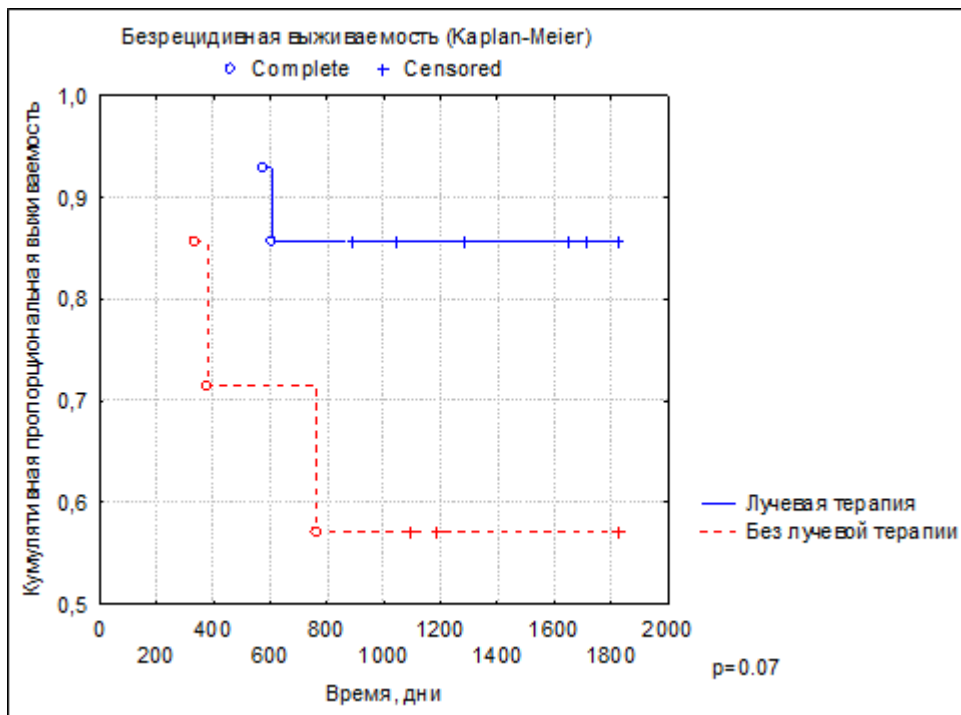


Рис. 3.20. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных в зависимости от проведения предоперационной лучевой терапии.

3.4. Анализ эффективности адъювантного лечения РМЖ.

При сравнении показателей 5-летней общей выживаемости больных люминальным-А РМЖ, получавших адъювантную эндокринотерапию и больных, получавших сначала адъювантную химиотерапию, затем эндокринотерапию безотносительно стадии статистически значимых отличий не получено (88% против 69%, соответственно, $p=0.071$) [рис. 3.21]. Однако отмечается тенденция к улучшению показателей 5-летней общей выживаемости в группе больных, получавших одну эндокринотерапию.

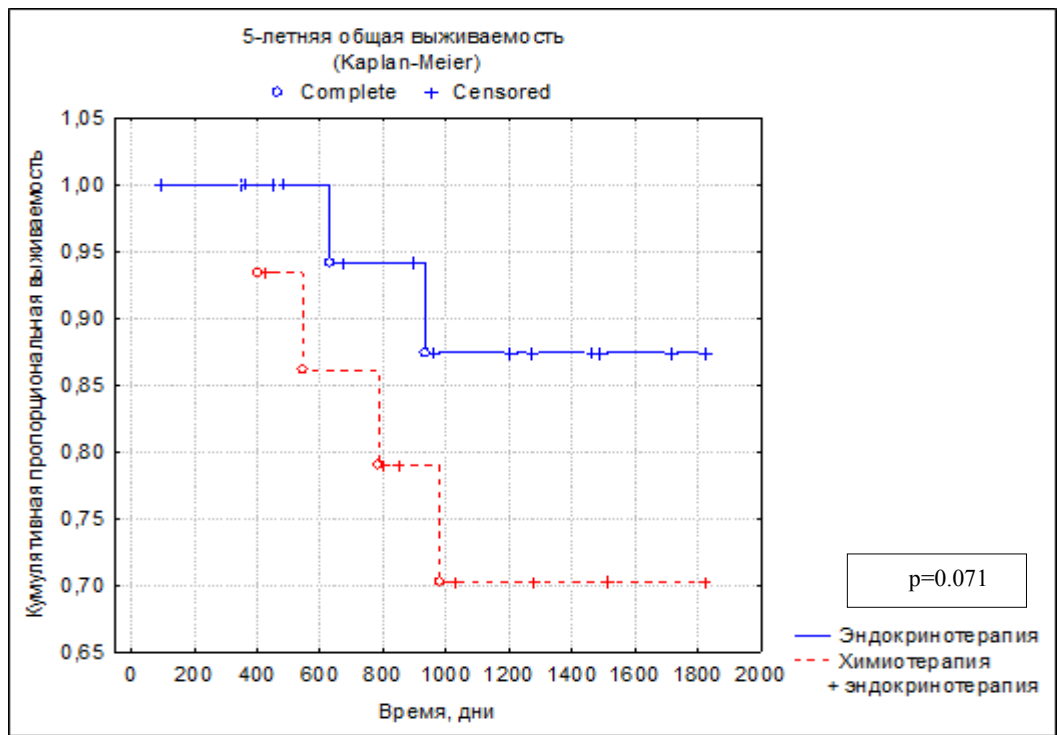


Рис. 3.21. 5-летняя общая выживаемость больных люминальным А РМЖ в зависимости от вида адъювантного лечения (p=0.071).

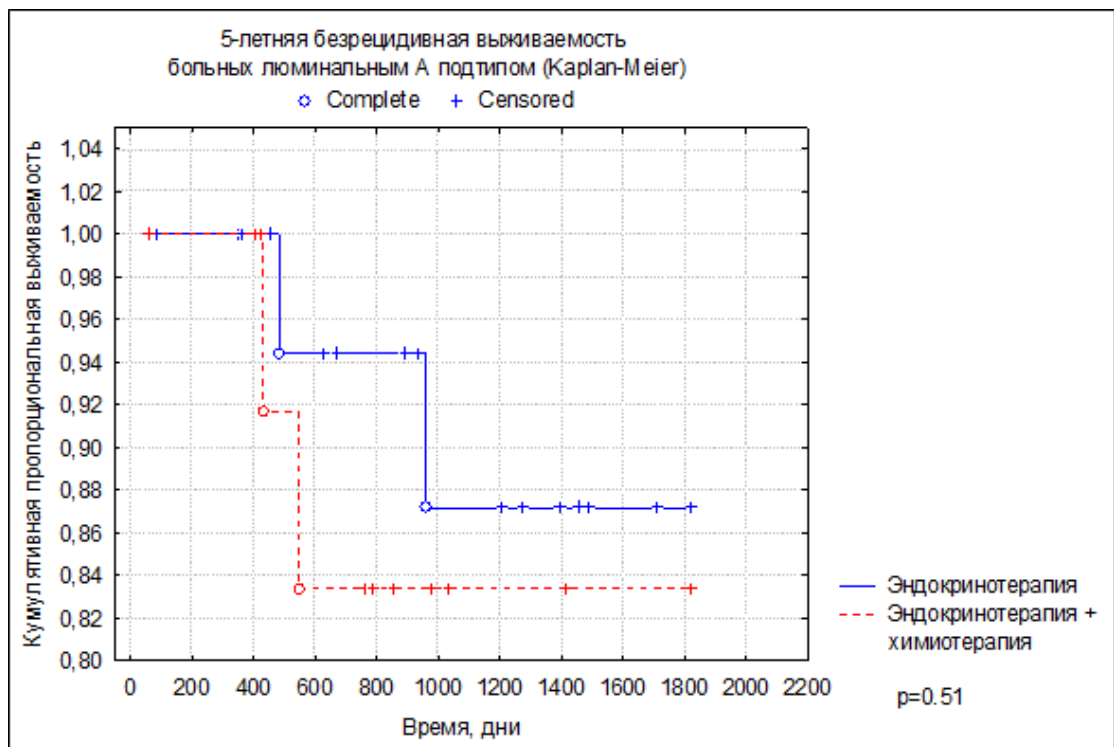


Рис. 3.22. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных люминальным А РМЖ в зависимости от вида адъювантного лечения (p=0.51).

Анализ показателей 5-летней безрецидивной выживаемости (84% в группе, получавшей адъювантную химиотерапию с последующей

эндокринотерапией, против 88% в группе, получавшей только эндокринотерапию) не выявил статистически значимых различий ($p>0.5$). Как видно из рис. 3.22 адъювантная химиотерапия не улучшает показатели безрецидивной выживаемости у больных люминальным А подтипом РМЖ безотносительно стадии. Таким образом, больным люминальным-А подтипом РМЖ безотносительно стадии показана одна адъювантная эндокринотерапия, поскольку дополнительная цитотоксическая химиотерапия не улучшает отдаленных результатов лечения.

При анализе 5-летней общей выживаемости больных нелюминальным-А РМЖ более высокие показатели наблюдались при последовательном применении сначала химиотерапии (FAC, FEC, таксаны) с последующей эндокринотерапией по сравнению с одной адъювантной эндокринотерапией (87% в группе больных, получавших химиотерапию с последующей эндокринотерапией, против 32% в группе только адъювантной эндокринотерапии, $p<0.05$) [рис.3.23].

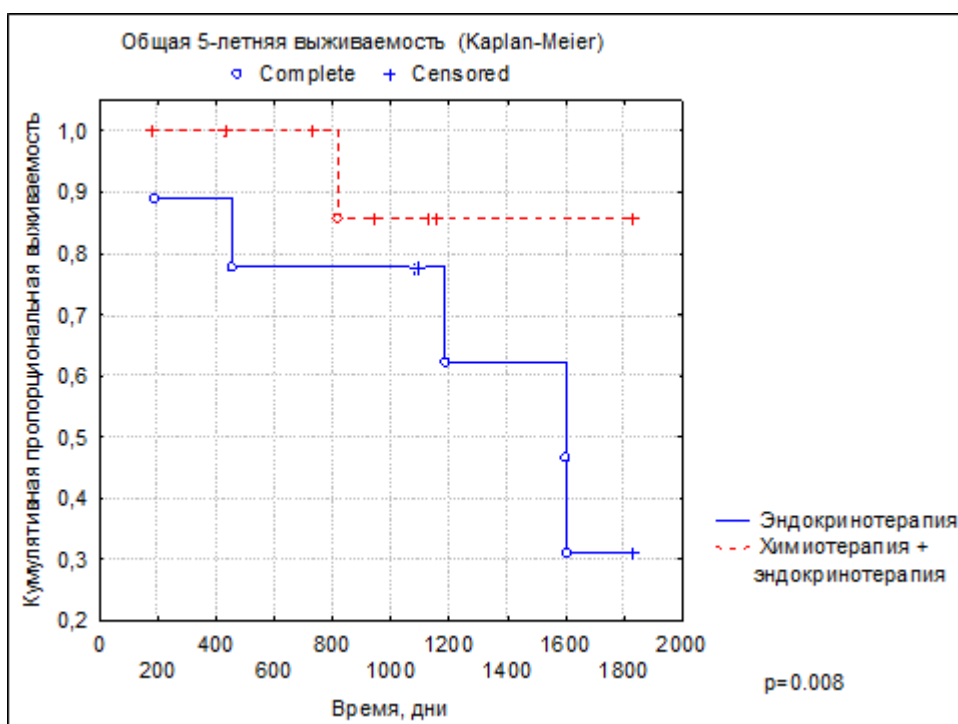


Рис. 3.23. 5-летняя общая выживаемость больных нелюминальным А РМЖ в зависимости от вида адъювантного лечения ($p=0.008$).

При сравнении показателей 5-летней безрецидивной выживаемости больных нелюминальным-А РМЖ, получавших только адъювантную эндокринотерапию и больных, получавших сначала химиотерапию, затем эндокринотерапию безотносительно стадии статистически значимых отличий не получено (75% и 39%, соответственно, $p>0.05$) [рис. 3.24].

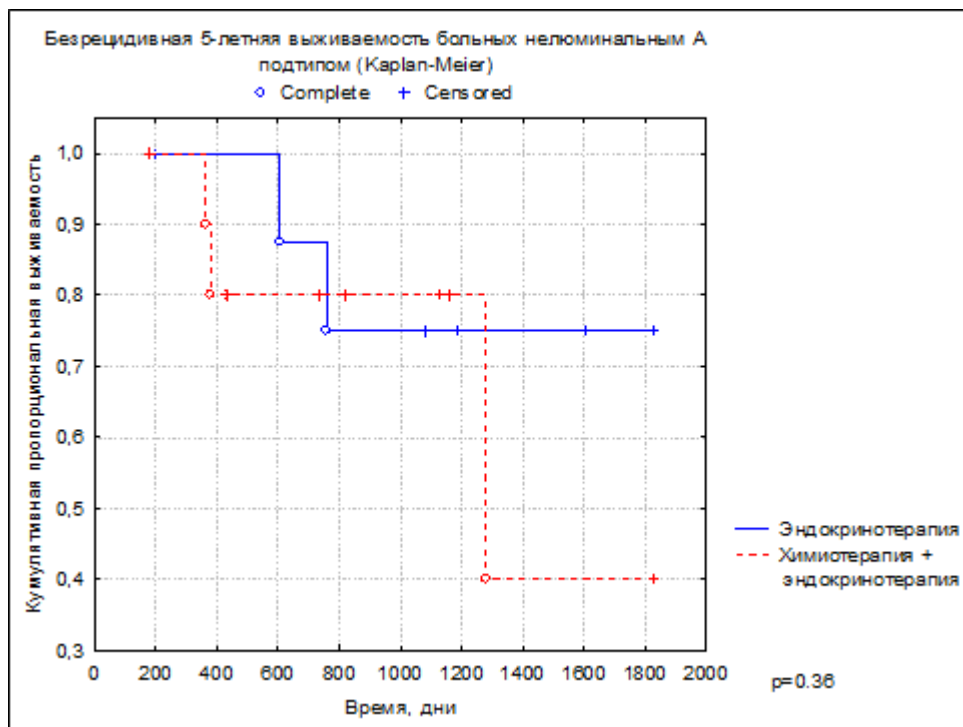


Рис. 3.24. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных нелюминальным А РМЖ в зависимости от вида адъювантного лечения ($p=0.36$).

Проанализирована общая выживаемость больных группы высокого риска (больные с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов - p N+). Общее количество составило 66 больных, из них 14 больных получали только адъювантную эндокринотерапию, 19 больных получали только химиотерапию, 28 больных получали химиотерапию с последующей адъювантной эндокринотерапией и 5 больных не получали адъювантного лечения. Общая выживаемость была статистически достоверно выше в группе комбинации адъювантной химиотерапии и последующей эндокринотерапии. Показатель общей 5-летней выживаемости составил 71% в группе больных, получавших химиотерапию с последующей эндокринотерапией против 44% в группе только адъювантной

эндокринотерапии, $p < 0.05$) [рис. 3.25]. Статистически достоверных различий между группами, получавшими только химиотерапию и только эндокринотерапию выявлено не было (63% и 44%, соответственно, $p > 0.05$) [рис. 3.26].

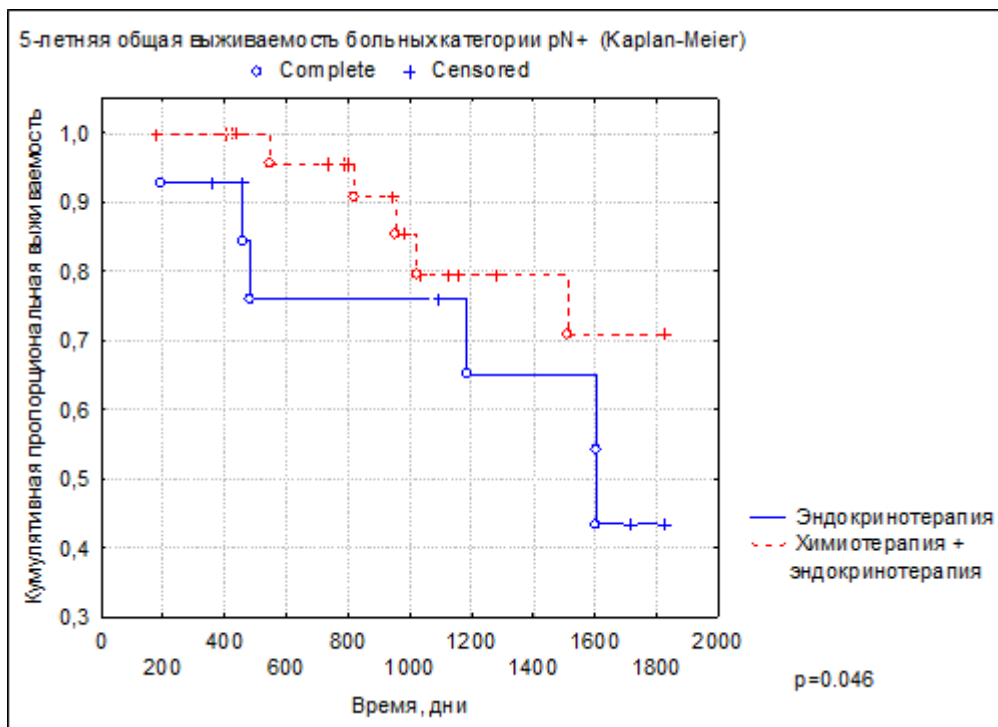


Рис. 3.25. 5-летняя общая выживаемость больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах в зависимости от вида адъювантного лечения ($p = 0.046$).

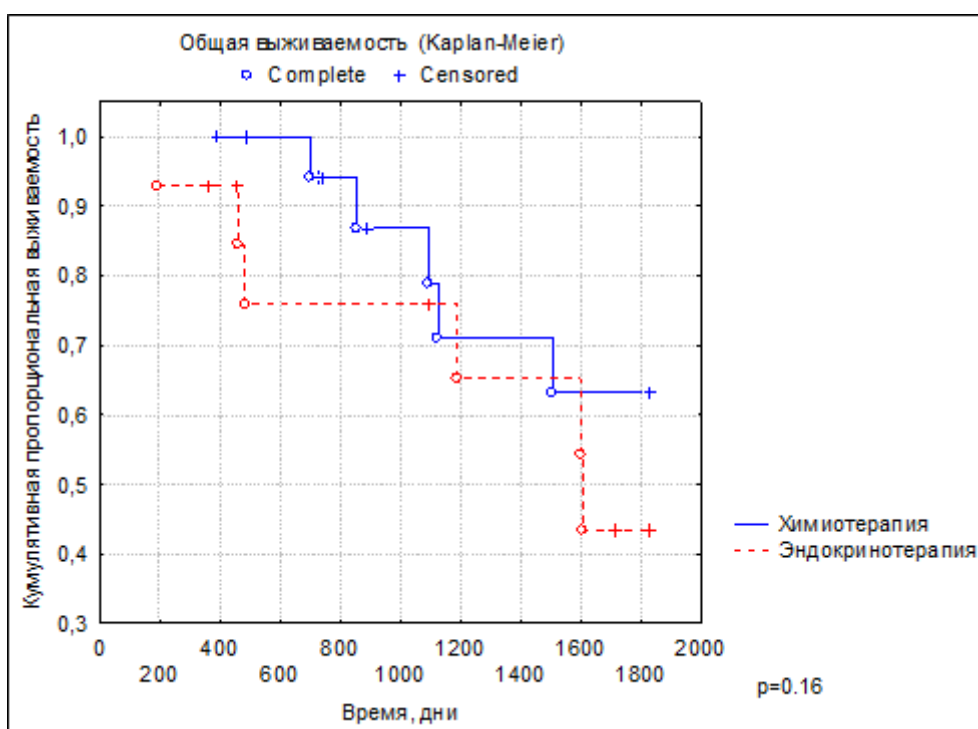


Рис. 3.26. 5-летняя общая выживаемость больных категории pN+ в зависимости от вида адъювантного лечения ($p = 0.16$).

Однако безрецидивная выживаемость была достоверно выше в группе больных, получавших только эндокринотерапию в сравнении с группой только химиотерапии (80% и 42%, соответственно, $p < 0.05$) [рис. 3.27].

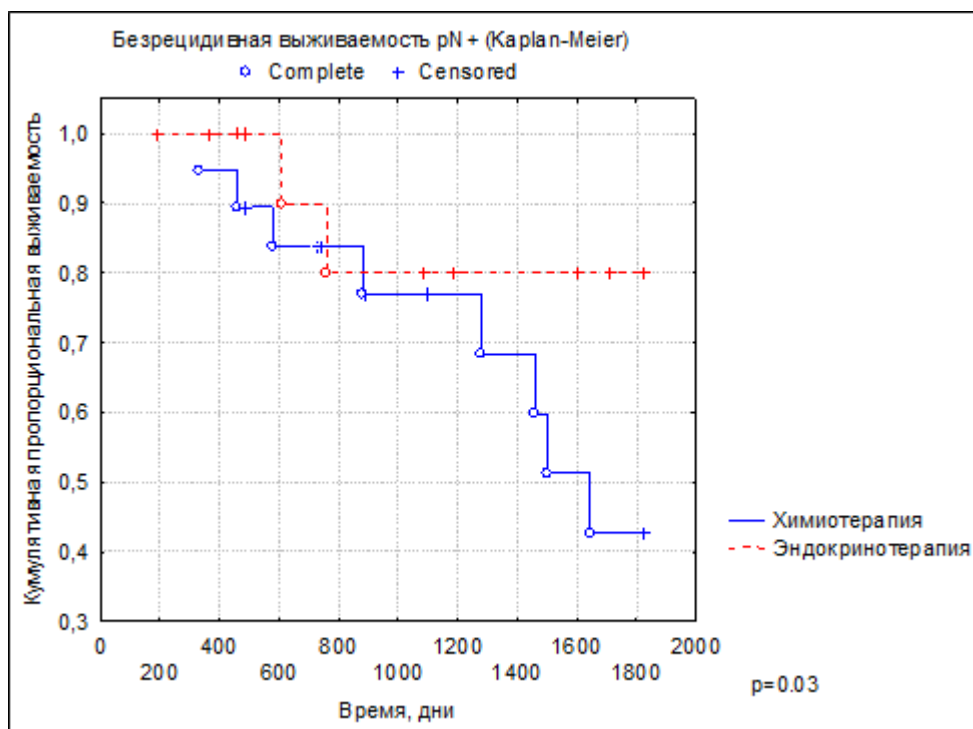


Рис. 3.27. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах в зависимости от вида адъювантного лечения ($p = 0.03$).

Дополнительно проанализирована общая и безрецидивная выживаемость в группе больных нелюминальным А РМЖ с метастазами в подмышечных лимфатических узлах. Из 33 больных данной группы 11 больных получали только адъювантную химиотерапию, 8 – только эндокринотерапию, 11 больных – химиотерапию с последующей длительной эндокринотерапией и 3 больных не получали адъювантного системного лечения. 5-летняя общая выживаемость была выше в группе больных, получавших адъювантную химиотерапию с последующей эндокринотерапией в сравнении с группой, получавшей только эндокринотерапию (87 % и 19 % соответственно, $p = 0.04$). Статистически достоверных отличий между группой химиотерапии с последующей

длительной эндокринотерапией и группой только химиотерапии не получено (87% и 52 % соответственно, $p=0.12$). Наблюдается тенденция к улучшению показателей 5-летней общей выживаемости в группе, получавшей только химиотерапию, в сравнении с группой, получавшей только эндокринотерапию (51% и 19%, соответственно). Хотя данные отличия также статистически не достоверны ($p=0.06$), с надёжностью в 94% можно утверждать, что различия статистически значимы [рис. 3.28].

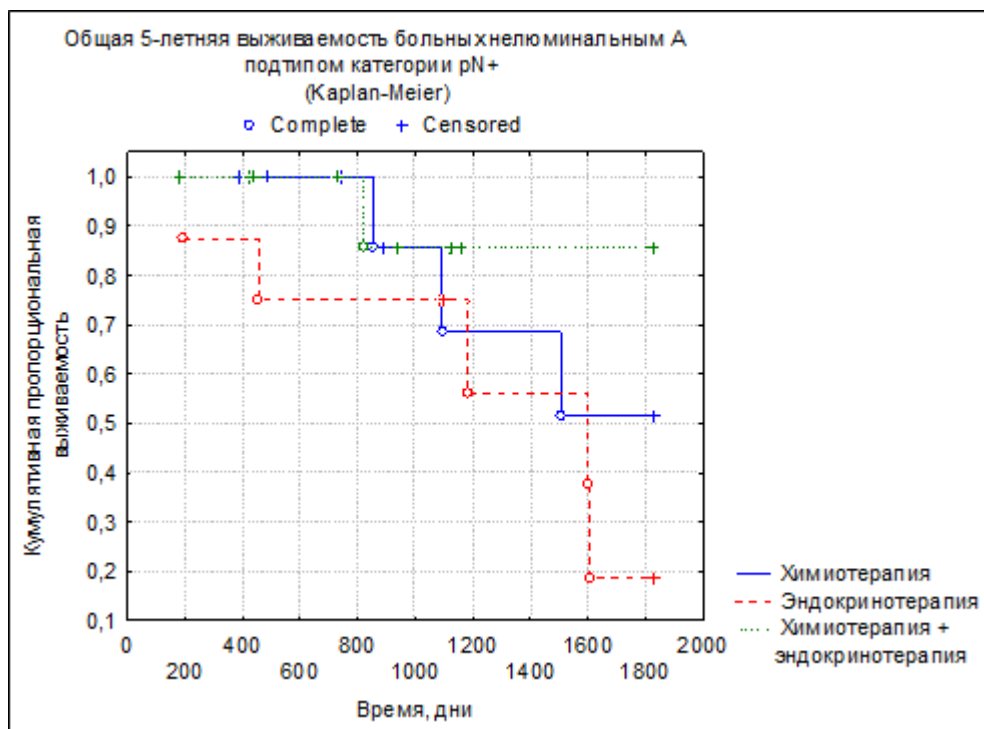


Рис. 3.28. 5-летняя общая выживаемость больных нелюминальным А РМЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах в зависимости от вида адъювантного лечения ($p=0.3$).

3.5. Анализ эффективности послеоперационной лучевой терапии.

В исследование были включены 105 больных, 59 из которых получали послеоперационную лучевую терапию и 46 больных лучевую терапию не получали. 5-летняя безрецидивная выживаемость была статистически достоверно выше в группе больных, получавших послеоперационную лучевую терапию. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости достиг 79% в группе лучевой терапии против 53% в группе без лучевой терапии, $p<0.05$) [рис. 3.29].

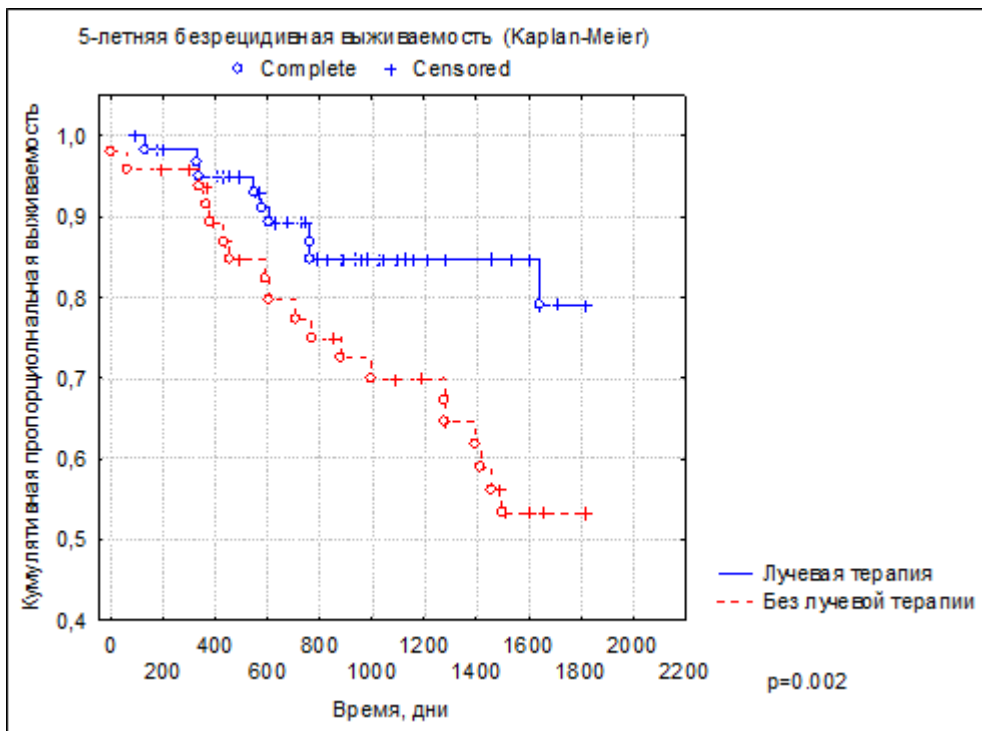


Рис. 3.29. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных в зависимости от получения послеоперационной лучевой терапии ($p=0.002$).

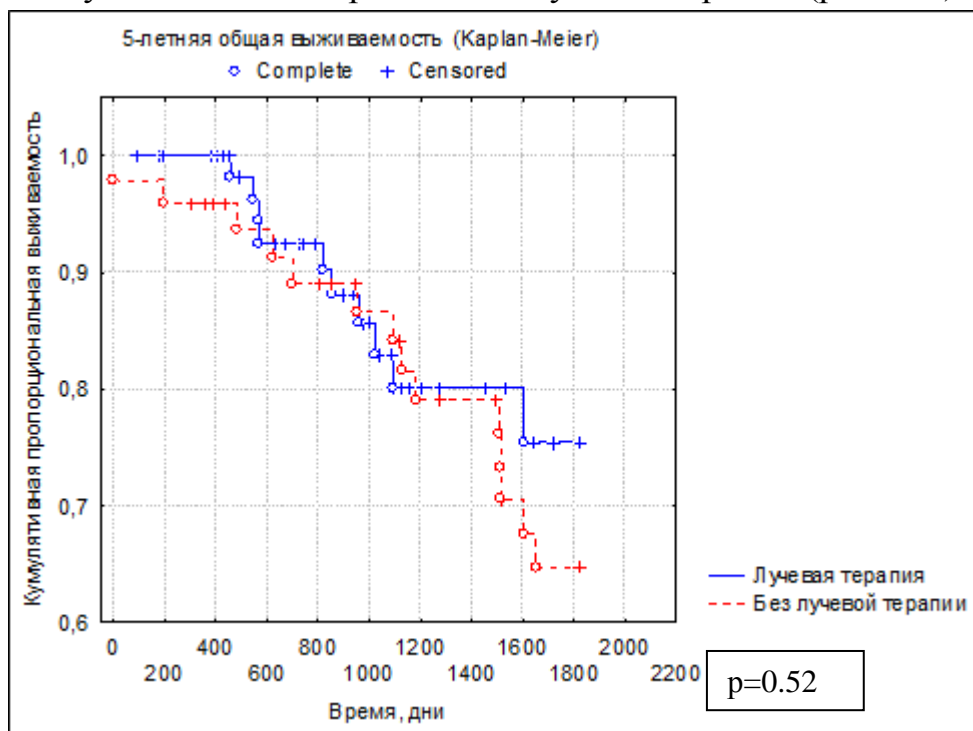


Рис. 3.30. 5-летняя общая выживаемость больных в зависимости от получения послеоперационной лучевой терапии ($p=0.52$).

Следует отметить, что при сравнении показателей 5-летней общей выживаемости больных, получавших и не получавших послеоперационную

лучевую терапию, безотносительно стадии статистически значимых отличий не получено (76% и 65%, соответственно, $p>0.5$) [рис. 3.30].

При анализе 5-летней безрецидивной выживаемости больных без метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов (41 больной категории pN0) более высокие показатели отмечались у больных, получавших послеоперационную лучевую терапию (89% против 62%, соответственно, $p=0.025$). [рис. 3.31].

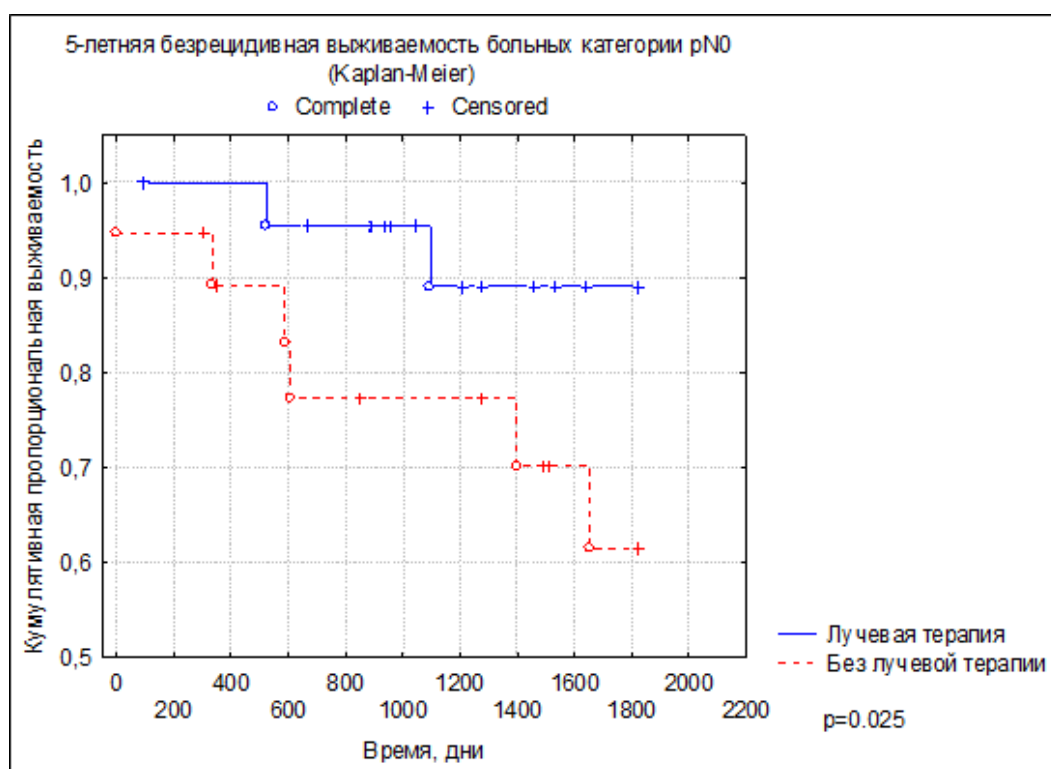


Рис. 3.31. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных без метастазов в подмышечных лимфатических узлах в зависимости от получения послеоперационной лучевой терапии ($p=0.025$).

Отдельно проведен анализ безрецидивной выживаемости больных группы высокого риска (64 больных с метастатическим поражением подмышечных лимфатических узлов - p N+). 5-летняя безрецидивная выживаемость была статистически достоверно выше в группе больных получавших лучевую терапию в сравнении с группой без лучевой терапии (66% и 43%, соответственно, $p<0.05$) [рис. 3.32].

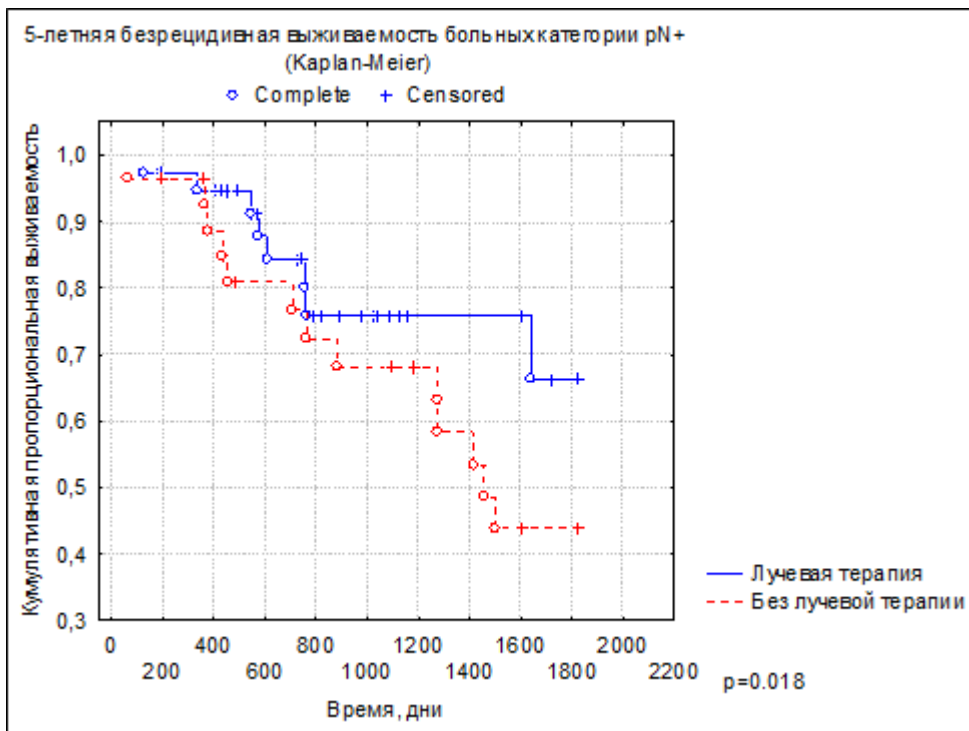


Рис. 3.32. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с метастазами в подмышечных лимфатических узлах в зависимости от получения послеоперационной лучевой терапии ($p=0.018$).

Таким образом, проведение послеоперационной лучевой терапии безотносительно стадии достоверно улучшает показатели 5-летней безрецидивной выживаемости, в том числе у больных без поражения подмышечных лимфатических узлов, не влияя при этом на общую выживаемость.

Заключение

Рак молочной железы у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин, что и обуславливает недостаточную информированность врачей о заболевании и как следствие – нередко запоздалую диагностику и неудовлетворительные результаты лечения [Семиглазов В.Ф. и соавт., 2006; 2010]. Проведение рандомизированных клинических исследований затруднено из-за редкости данного заболевания. 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, страдающих РМЖ. Интерес к РМЖ у мужчин возрастает из-за увеличения распространения этого заболевания [Giordano SH и соавт., 2004]. Отмечается устойчивое возрастание риска развития РМЖ у мужчин с увеличением возраста, достигая плато к 80 годам [Crichlow RW и соавт., 1972].

К основным факторам риска РМЖ у мужчин относятся: дисгормональные нарушения, синдром Кляйнфельтера, облучение грудной клетки, мутация генов BRCA1 и BRCA2. Злоупотребление алкоголем, заболевания печени, ожирение и диета были рассмотрены в качестве факторов риска, но результаты различных исследований противоречивы [Rosenblatt KA и соавт., 1991].

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. 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) [Семиглазов В.Ф., Клецель А.Е. и соавт., 2006].

Приблизительно в 90 % случаев РМЖ у мужчин экспрессирует рецепторы эстрогенов, в 81 % - рецепторы прогестерона [Giordano SH и соавт., 2004]. HER2/neu у мужчин экспрессируется с меньшей частотой [Bloom KJ и соавт., 2001]. 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 остаётся неясной. Отсутствуют работы по оценке прогностического значения биологических подтипов РМЖ у мужчин. Необходимы дальнейшие исследования для понимания биологических основ заболевания с целью оптимизации лечения пациентов мужского пола.

Таким образом, все аспекты, касающиеся как своевременной диагностики, так и эффективного лечения РМЖ у мужчин представляются актуальными для исследования.

В работе проанализирована база данных первого в РФ Канцер-регистра, включающего информацию более чем на 5000 больных РМЖ обоего пола, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Городском клиническом онкологическом диспансере. На 2014 г. в базе данных зарегистрировано 114 мужчин больных раком молочной железы (РМЖ).

В анализ общей и безрецидивной 5-летней выживаемости включались все больные, у которых диагноз рака молочной железы был подтверждён данными гистологического исследования операционного материала (111 больных). В анализ эффективности диагностических тестов также были включены пациенты, у которых диагноз РМЖ был установлен на основании результатов цитологического исследования пунктата или гистологического исследования трепан-биоптата молочной железы, но не был подтверждён данными гистологического исследования операционного материала (3 больных).

Ультразвуковое исследование молочных желез выполнялось мужчинам при подозрении на РМЖ. Рентгеновская маммография выполнялась мужчинам при подозрении на злокачественную опухоль молочной железы по данным физикального осмотра. Маммография выполнялась в двух проекциях: краниокаудальной и медиолатеральной. При выявлении очага неясного генеза больные подвергались выполнению пункционной тонкоигольной биопсии или трепан-биопсии, в том числе под УЗИ – навигацией, с последующим патоморфологическим исследованием материала.

Полученный материал направлялся в патоморфологическую лабораторию для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования и определения гистологического типа рака, степени злокачественности (G), уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, экспрессии HER-2/neu и в некоторых случаях для определения уровня маркера пролиферации Ki67.

Пригодность тестов для диагностики рака молочной железы у мужчин определялась их способностью отличать больных от «здоровых» и оценивалась показателями чувствительности, безошибочности и положительного предсказательного значения.

Экспрессия рецепторов стероидных гормонов оценивалась полуколичественным методом при помощи Allred scoring system.

Иммуногистохимическое исследование выполнялась на материале трепан-биопсии, или по операционному материалу.

В данное исследование было включено 111 больных, у которых рак молочной железы был подтвержден результатом гистологического исследования операционного материала. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил $62 \pm 1,1$ года, что на 5 лет больше в сравнении с женщинами, аналогичный показатель у которых составляет 57 лет.

В исследовании было показано, что при более ранних сроках обращения к врачу с момента появления первых признаков заболевания рак молочной железы у мужчин выявлялся на более ранней стадии.

Рентгеновская маммография, УЗИ молочных желез и трепан-биопсия являются высокочувствительными методами диагностики рака молочной железы у мужчин. Показатель чувствительности маммографии равнялся 96,4%, ультразвукового исследования молочных желез – 93,8%, трепан-биопсии – 94,8%. Показатель чувствительности пункционной биопсии равнялся 69,5%, что, в сравнении с таковым показателем для трепан-биопсии, дает основание рассматривать данный метод как недостаточно чувствительный в диагностике данного заболевания.

Наиболее часто встречающимся гистологическим типом опухолей у мужчин являлся инвазивный протоковый рак (83,8%). Опухоли высокой степени злокачественности встречались значительно реже и составили всего 20% от всех опухолей.

На сегодняшний день существует лишь небольшое число исследований по изучению молекулярных подтипов рака молочной железы у мужчин. Молекулярная оценка опухолей у мужчин играет решающую роль в назначении адъювантной химиотерапии, и поэтому возрастает значение генетических исследований. В данном исследовании максимальный удельный вес приходился на люминальный А подтип, составляя 54% от всех подтипов. Не было зарегистрировано ни одного случая HER2-

сверхэкспрессирующего РМЖ. Из 6 больных метастатическим РМЖ у трёх были выявлены метастазы в кости, у двух – метастазы в лёгкие и в одном случае – сочетание метастатического поражения костной ткани и лёгких. Максимальная частота местно-регионарных рецидивов наблюдалась при люминальном-В HER2-положительном РМЖ и равнялась 25%. Наибольшее значение относительного риска (RR) отдалённого метастазирования было отмечено для люминального В (HER2 – положительного) РМЖ и равнялось 2,63. При люминальном-А подтипе чаще в сравнении с другими подтипами отмечались случаи отдалённого метастазирования в кости, реже – висцеральные метастазы, и не было зарегистрировано ни одного случая метастазирования в головной мозг.

Из-за малого числа больных I и IV стадий была проведен анализ общей выживаемости для II (условно ранней) и III стадий (условно местно-распространённой). При II стадии показатель общей выживаемости равнялся 87,7%, при III стадии - 62% ($p < 0.05$). Таким образом, при ранних стадиях РМЖ у мужчин отмечают более высокие показатели общей выживаемости.

У больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($pN+$) отмечались более низкие показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости (59% и 53%, соответственно). Наблюдалась тенденция к ухудшению показателя как общей, так и безрецидивной 5-летней выживаемости при значении $Ki67 \geq 20\%$.

В данной работе был проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости больных в зависимости от биологического подтипа опухоли. Показатель 5-летней общей выживаемости был значимо выше в группе больных люминальным А РМЖ в сравнении со всеми остальными подтипами опухолей (77% против 52%, $p=0.043$). Также отмечалась явная тенденция к улучшению показателя 5-летней безрецидивной выживаемости в группе больных люминальным А РМЖ в сравнении с остальными подтипами опухолей (67% против 50%, $p=0.17$). При анализе общей выживаемости в зависимости от биологического подтипа опухоли у больных с метастазами в

регионарных лимфатических узлах было показана тенденция к более высоким показателям в группе больных люминальными А опухолями в сравнении с остальными подтипами ($p=0.15$). Таким образом, вне зависимости от стадии заболевания более лучший прогноз заболевания наблюдается в группе люминального А РМЖ.

Анализ эффективности неoadьювантного лечения показал явную тенденцию к более высоким показателям 5-летней общей выживаемости в группе больных, получавших предоперационную эндокринотерапию в сравнении с больными, получавшими неoadьювантную химиотерапию ($p=0.08$). Несмотря на то, что достоверных отличий получено не было, но учитывая более узкий профиль токсичности эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией, эндокринотерапию следует рассматривать как предпочтительный метод неoadьювантного системного лечения. Частота полного патоморфологического регресса (pCR) безотносительно подтипа РМЖ равнялась 14,3%. Назначение предоперационной лучевой терапии достоверно не улучшало показатели 5-летней безрецидивной выживаемости, однако отмечалась явная тенденция к более высоким показателям безрецидивной выживаемости в группе больных, которым проводилась предоперационная лучевая терапия ($p=0.07$).

В работе проанализированы отдаленные результаты адьювантного системного лечения (химиотерапии, гормонотерапии и их комбинации) при различных подтипах заболевания.

При изучении эффективности адьювантного лечения больных люминальным А подтипом РМЖ было выявлено, что цитотоксическая химиотерапия при данном подтипе заболевания не имеет преимуществ перед адьювантной эндокринотерапией. Таким образом, применение высокотоксичной химиотерапии у больных люминальным А РМЖ нецелесообразно.

При всех остальных подтипах РМЖ («нелюминальный А») больные, получавшие химиотерапию с последующей гормонотерапией имели более

высокие показатели 5-летней общей выживаемости, чем больные получавшие одну эндокринотерапию. Достоверных отличий при оценке 5-летней безрецидивной выживаемости в данных группах получено не было ($p=0.36$).

Проанализирована общая выживаемость больных группы высокого риска (с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов) безотносительно биологического подтипа опухоли. Назначение таким больным химиотерапии с последующей длительной эндокринотерапией достоверно улучшало показатели общей выживаемости ($p=0.046$). Безрецидивная выживаемость больных данной категории, получавших адъювантно одну эндокринотерапию была достоверно выше в сравнении с больными, получавшими только химиотерапию.

Дополнительный анализ продолжительности жизни в группе больных нелюминальным А РМЖ с метастазами в подмышечных лимфатических узлах показал, что наиболее благоприятный прогноз отмечался у больных, получавших в адъювантном режиме химиотерапию с последующей эндокринотерапией в сравнении с больными, получавшими одну химиотерапию или одну эндокринотерапию.

Послеоперационная лучевая терапия безотносительно стадии заболевания достоверно улучшала 5-летнюю безрецидивную выживаемость, в том числе у больных без поражения подмышечных лимфатических узлов, не оказывая при этом значимого влияния на общую выживаемость.

Выводы

1. Для мужчин характерно запоздалое обращение к врачу. Сроки обнаружения опухоли до обращения к врачу у 69% больных превышали 6 месяцев. При этом у 53% этих пациентов выявлялась III стадия РМЖ.
2. Наиболее частыми факторами риска развития РМЖ у мужчин являются: ожирение II-III степени (46%), заболевания предстательной железы (28%), патология яичка (11%), наследственный семейный анамнез (8%).
3. Среди изученных методов диагностики РМЖ у мужчин наиболее точными оказались маммография и ультразвуковое исследование: показатели чувствительности равнялись 96,4% и 93,8, соответственно. Показатель чувствительности при выполнении трепан-биопсии и гистологического исследования оказался достоверно выше, чем при выполнении пункционной биопсии и цитологического исследования (94,8% против 69,5%, $p < 0.05$).
4. Наиболее частым биологическим подтипом РМЖ у мужчин оказался люминальный А рак (54%), далее люминальный В (HER2 – негативный) (32,1%) и трижды-негативный подтип (9,2%). Люминальный В (HER2 – позитивный) подтип выявлен лишь у 4,6% больных, а HER2 – позитивный подтип РМЖ не встречался.
5. Выявлено существенное влияние биологического подтипа РМЖ на частоту и локализацию отдалённых метастазов. Отдаленные метастазы выявлены у 19,1% больных люминальным А подтипом, 34,3% больных обоих люминальных В подтипов. При люминальном А подтипе в два раза чаще, чем при других подтипах наблюдались метастазы в кости (44,4% против 22,2%, $p = 0.048$) и намного реже – висцеральные метастазы (33,3% против 55,5%, $p = 0.046$).
6. У больных люминальным-А РМЖ назначение в адъювантном режиме химиотерапии с последующей эндокринотерапией не улучшало как показатели общей, так и безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, получавшими одну эндокринотерапию (5-летняя общая

выживаемость 69% против 88%, соответственно, $p=0.071$), показатели 5-летней безрецидивной выживаемости равнялись 84% против 88%, $p=0.51$).

7. В группе больных всеми остальными подтипами, кроме люминального-А, назначение последовательно адъювантной химиотерапии с последующей эндокринотерапией в сравнении с больными, получавшими одну эндокринотерапию достоверно улучшало показатели общей выживаемости (87% против 32%, $p=0.008$).
8. Отмечалась явная тенденция к улучшению показателей общей выживаемости в группе больных, получавших неoadъювантную эндокринотерапию в сравнении с больными, получавшими химиотерапию (80% против 45%, соответственно, $p=0.08$).
9. Проведение послеоперационной лучевой терапии улучшает показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (79% против 53%, $p=0.002$), не влияя при этом на общую выживаемость (76% против 65%, $p>0.5$).

Практические рекомендации

1. У всех мужчин при подозрении на рак молочной железы рекомендуется выполнение маммографии и ультразвукового исследования.
2. С целью морфологической верификации заболевания рекомендуется выполнение трепан-биопсии с последующим гистологическим исследованием, в особенности когда планируется неoadъювантное системное лечение.
3. При люминальном-А подтипе РМЖ эндокринотерапия является предпочтительным методом системного лечения (как неoadъювантного, так и адъювантного).
4. Всем мужчинам с РМЖ безотносительно объёма операции и безотносительно наличия или отсутствия метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов рекомендуется назначение послеоперационной лучевой терапии, позволяющей избежать рецидив заболевания.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. // Маммология. - 2006. - №1.- с.9.
2. Божок А.А, Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Прогностические и предсказывающие факторы при раке молочной железы. // Вопросы онкологии. - 2005. - № 4. - 434-443 с.
3. Ганьшина И.П. Применение Герцептина в неoadъювантном и адъювантном лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. // Фарматека. Спецвыпуск ASCO-2007, 13-17с.
4. Гарин А.М., Барин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. // Москва. Макс-Пресс. – 2010. – 380с.
5. Герштейн Е.С., Бассалык Л.С., Летягин В.П. Клиническое значение исследования рецепторов эпидермального фактора роста при раке молочной железы. // Вопр.онкол, 1994. – Т.40 (7-12). - 266-275 с.
6. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г.- Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 20, №3 (прил. 1), 2009.- 57с.
7. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. – М., 1985. – 144 с.
8. Завалишина Л.Э., Франк Г.А. Морфологическое исследование HER2 статуса. Методика и атлас. // M.Media Medica. – 2006. - 98 с.
9. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. – Москва, 2006г. - 503 с.
10. Летягин В.П. Актуальные вопросы лечения первичного рака молочной железы. // Маммология. - 1992. - №1. - 52-56 с.
11. Макаренко Н.П. Рак молочной железы у мужчин. // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6. - № 10 – 648 - 650 с.

12. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 1. // СПб. – 2011. – 350 с.
13. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика. Руководство для врачей. Часть II. – СПб. – 2011. – 248 с.
14. Моисеенко В.М. Клиническое значение прогностических факторов при раке молочной железы //Новое в терапии рака молочной железы. – Под редакцией Переводчиковой Н.И. – М. – 1998. – с. 25-31.
15. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. //Практическая медицина. Москва/ - 2011. – 512с.
16. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Прогностическое и предсказывающее значение иммуногистохимических маркёров при онкологических заболеваниях. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ.- Минск. - 2004. - с. 113-116.
17. Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А.И и др. Эффективность органосохраняющих операций при раке молочной железы T1-2N0M0. // Вопр. Онкологии. - 1998. – т. 4. – с. 439-442.
18. Семиглазов В.В. Клиническая характеристика и лечение неинвазивных и минимальных инвазивных форм рака молочной железы. // СПб., «Эскулап». - 2004. – с. 47.
19. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы / Под ред. Семиглазова В.Ф. – М.: Медпрессинформ. 2009. – 172 с.
20. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. – М.: СИМК, - 2014. – 298-341 с.
21. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). // Практическая онкология. - 2001. – Т. 3. - №1. – с. 21-28.
22. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). – СПб: Гиппократ, 1992. – 240 с.

23. Семиглазов В.Ф., Орлов А.А. Современная неoadьювантная и адьювантная химио- и гормонотерапия рака молочной железы. (Пособие для врачей). // Спб. - 1998. – с. 24.
24. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г., Семиглазова Т., Манихас А. Стратегия лечения рака молочной железы, основанная на выделении биологических подтипов. // Врач. - 2011. - № 12. - с.28-34.
25. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Обоснование показаний к различным видам терапии ранних стадий рака молочной железы (по материалам Сан-Галлена, 2009). Москва. - 2009. - с. 62.
26. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Мигманова Н.Ш., Щедрин Д.Е., Гречухина И.А., Бессонов А.А., Пеньков К.Д., Мерабишвили В.М. Рак молочной железы у мужчин. // Фарматека. – 2010. - № 6. – Т. 200. – с. 40-45.
27. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 287 с.
28. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Рак молочной железы у мужчин. // Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. Спб. - 2006. - с. 288-299.
29. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. – М.: «Медпресс-информ», 2012. – 360 с.
30. Стенина М.Б. Трастузумаб в лечении рака молочной железы: от теории к практике. // Русский медицинский журнал. - 2006. - №14 - с. 1028-1031.
31. Чиссов В.И., В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году.- М., 2010. – 196 с.
32. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
33. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, et al. Male breast cancer: a review of clinical management. Breast Cancer Res Treat 2007; Vol.103: pp.11-21.

34. Ahmed KM, Cao N, Li JJ: HER-2 and NF-kappaB as the targets for therapy-resistant breast cancer. *Anticancer Res* 2006; Vol.26: pp.4235-4243.
35. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; Vol.28: pp.232-9.
36. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, et al. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol* 1987; Vol.10: pp.55-60.
37. Ballerini P, Recchione C, Cavalleri A, Moneta R, Saccozzi R, Secretò G. Hormones in male breast cancer. *Tumori* 1990; Vol.76(1): pp. 26-28.
38. Bazzocchi M, Vianello E, I.inda A, Londero V, Zuiani C. Male breast lesions: which abnormalities really need core needle biopsy? *Tumori* 2010; Vol.96(2): pp. 266-270.
39. Biswas DK, Cruz AP, Gansberger E, Pardee AB: Epidermal growth factor-induced nuclear factor kappa B activation: A major pathway of cell-cycle progression in estrogen-receptor negative breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; Vol.97: pp.8542-8547.
40. Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, et al. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg* 2001; Vol.182: pp.389-92.
41. Boerner S, Fornage BD, Singletary E, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute-supported recommendations on the uniform approach to breast FNA. *Cancer* 1999; Vol.87: pp.19-24.
42. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *J Clin Oncol* 2000; Vol.18: pp.3748-57.
43. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; Vol. 203(4): pp. 475-480.

44. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, Chan S, Jagiello-Gruszfeld A, Kaufman B, Crown J, Chan A, Campone M, Viens P, Davidson N, Gorbounova V, Raats JJ, Skarlos D, Newstat B, Roychowdhury D, Paoletti P, Oliva C, Rubin S, Stein S, Geyer CE: A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; Vol.112: pp.533-543.
45. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC: Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; Vol.295: pp.2492-2502.
46. Chakravarthy A, Kim CR. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol* 2002; Vol.65: pp.99-103.
47. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; Vol.366: pp.2087-106.
48. Constantinou C, Fentiman IS. Diagnosis and treatment of male breast cancer. *Breast Cancer Manage* 2012. – Vol. 1(4). – pp. 295-304.
49. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, Kulkarni DM, Singhal H. Male breast cancer: is the scenario changing. *World J. Surg. Oncol.* 2008; Vol. 6: pp. 58.
50. Crichlow RW. Carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134:1011-1019.
51. Cutuli B, Dilhuydy JM, De Lafontan B, et al. Ductal carcinoma in situ of the male breast. Analysis of 31 cases. *Eur J Cancer* 1997; Vol.33: pp.35-8.
52. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur. J. Cancer* 1995; Vol.31A (12): pp.1960-1964.

53. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010; Vol.73: pp. 246-254.
54. Dershaw DD, Fleischman RC, Liberman L, et al. Use of digital mammography in needle localization procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1993; Vol.161: pp.559-62.
55. Dershaw DD. Male mammography. *AJR Am J Roentgenol* 1986;Vol.146:pp.127-31.
56. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. *Cancer* 1998;Vol.83:pp.498-509.
57. Doyle S, Steel J, Porter G, Imaging male breast cancer. *Clin Radiol* 2011; Vol.66: pp.1079-85.
58. Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Bull Cancer.* 2000; Vol.87(12): pp.881-6.
59. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; Vol.45(2): pp.228-47.
60. Evans DGR, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet* 2010; Vol.47: pp.710-1. Published online June 28, 2010 in advance of journal print.
61. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001. - Vol. 38. – pp.159-164.
62. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; Vol.367: pp.595-604.
63. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation

- for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; Vol.347: pp.1233-41.
64. Fodor PB. Breast cancer in a patient with gynecomastia. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1989. – Vol.84. – p.976-979.
 65. Fogh S, Kachnic LA, Goldberg SI, Taghian AG et al. Localized therapy for male breast cancer: functional advantages with comparable outcomes using breast conservation. *Clinical Breast Cancer* 2013. – Vol.13, No.5. – pp. 344-349
 66. Forloni F, Giovilli M, Pecis C et al. Pituitary prolactin-secreting microadenoma combined with bilateral breast cancer in a 45-year-old male. *J. Endocrinol. Invest.* 2001; Vol.24(6): pp. 454-459.
 67. Freedman BC, Keto J et al. Screening mammography in men with BRCA mutations: is there a role? *The Breast Journal* 2012. – Vol. 18 (1). – pp. 73-75.
 68. Gancberg D, Järvinen T, di Leo A et al. Evaluation of HER-2/NEU protein expression in breast cancer by immunohistochemistry: an interlaboratory study assessing the reproducibility of HER-2/NEU testing. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; Vol.74(2): pp. 113-120.
 69. Ge Y, Sneige N, Eltorkey MA, Wang Z, Lin E, Cong Y, et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2009; Vol.11: p.R28.
 70. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101:51-57.
 71. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005; Vol. 104(11): pp. 2359-2364.
 72. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2002; Vol. 25(3): pp. 235-237.
 73. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Seelam S, Kimbuende E, Margenthaler JA. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared with female breast cancer may be attributable to in-stage migration. *Ann Surg Oncol* 2011; Vol.18: pp.1837-44.

74. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2009; Vol.20: pp.1319-29.
75. Golshan M, Rusby J, Dominguez F, Smith BL. Breast conservation for male breast carcinoma. *Breast* 2007; Vol. 16(6): pp. 653-656.
76. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999; Vol. 85(3): pp. 629-639.
77. Gu G-L, Wang S-L, Wei X-M, et al. Axillary metastasis as the first manifestation of male breast cancer: a case report. *Cases J* 2008; Vol.1: p.285.
78. Guiahi M, Gabram SGA, Albain KS, Camacho P, Krishnamachari B, Rajan P. Clinical Factors used to support prophylactic mastectomy for male BRCA2 mutation carrier. *Surgery* 2006; Vol.139:pp.704-6.
79. Günhan-Bilgen I, Bozkaya H, Ustün EE, et al. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. *Eur J Radial* 2002; Vol.43: pp.246-55.
80. Hayashi H, Kimura M, Yoshimoto N, et al. A case of HER2-positive male breast cancer with lung metastases showing a good response to trastuzumab and paclitaxel treatment. *Breast Cancer* 2009; Vol.16: pp.136-40.
81. Hill AD, Borgen PI, Cody HS. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; Vol.25: pp.442-3.
82. Hines SL., Tan WW, Yasrebi M, DePeri ER, Perez EA. The role of mammography in male patients with breast symptoms. *Mayo Clin. Proc.* 2007; Vol.82(3): pp. 297-300.
83. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, Verbiené I, Warnhammar F., Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1997; Vol.17(6D): pp. 4293-4297.
84. Ithemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, Adams-Campbell L, Frederick WA: Molecular breast cancer subtypes in

- premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res* 2007; Vol.143: pp.109-118.
85. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Sahin AA, Ross M A. Carcinoma of the male breast. *Ann. Intern. Med.* 1992; Vol.117(9): pp. 771-777.
 86. Janes SE, Lengyel JA, Singh S, Aluwihare N, Isgar B. Needle core biopsy for the assessment of unilateral breast masses in men. *Breast* 2006;Vol.15(2): pp. 273-275.
 87. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Strand C, Jönsson G, Staaf J, et al. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; Vol.129: pp.747- 60.
 88. Jönsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, Ringner M, Holm K, Hegardt C, et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. *Breast Cancer Res* 2010; Vol.12: p.R42.
 89. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010; Vol.28: pp.2114-22.
 90. Krause W. Male breast cancer - an andrological disease: risk factors and diagnosis. *Andrologia* 2004; Vol.36(6): pp. 346-354.
 91. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, Karczewska A, Breborowicz D, Mackiewicz A. BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2003; Vol.9(12): pp. 4452-4459.
 92. Lanitis S, Filippakis G, Al Mufti R, et al. Breast conserving surgery with preservation of the nipple-areola complex as a feasible and safe approach in male breast cancer: a case report. *J Med Case Reports* 2008; Vol.2: p.126.
 93. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br. J. Cancer* 2007; Vol.96(1): pp.11-15.

94. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J. Clin. Oncol.* 2004; Vol.22(4): pp. 735-742.
95. Lopez M, Di Lauro L, Papaldo P, Lazzaro B. Hormonal treatment of disseminated male breast cancer. *Oncology* 1985; Vol.42(6): pp. 345-349.
96. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; Vol. 23(30): pp. 7703-7720.
97. Mauras N, O'Brien KO, Welch S et al. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; Vol.85(7): pp. 2370-2377.
98. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 2003; Vol.349(25): pp. 2387-2398.
99. Meijer-van Gelder ME, Look MP, Bolt-de Vries J, Peters HA, Klijn JG, Foekens JA. Clinical relevance of biologic factors in male breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; Vol. 68(3): pp. 249-260.
100. Montagut C, Tusquets I, Ferrer B, Corominas JM, Bellosillo B, Campas C, Suarez M, Fabregat X, Campo E, Gascon P, Serrano S, Fernandez PL, Rovira A, Albanell J: Activation of nuclear factor-kappa B is linked to resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2006; Vol.13: pp.607-616.
101. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; Vol.18: pp.3758-67.
102. Nahleh ZA. Hormonal therapy for male breast cancer: a different approach for a different disease. *Cancer Treat Rev* 2006; Vol.32: pp.101-5.
103. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM,

- Gilks CB, Rijn M van de, Perou CM: Immuno- histochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; Vol.10: pp.5367-5374.
104. Nordenskjold B, Rosell J, Rutqvist LE et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. *J. Natl Cancer Inst.* 2005; Vol.97(21): pp. 1609-1610.
 105. O'Malley FP. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Mod Pathol* 2010;Vol.23(Suppl 2):pp.S14-25.
 106. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;Vol.12(5): pp.320-7.
 107. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;Vol.73:pp.141-55.
 108. Park BK, Zhang H, Zeng Q, Dai J, Keller ET, Giordano T, Gu K, Shah V, Pei L, Zarbo RJ, McCauley L, Shi S, Chen S, Wang CY: NF-kappaB in breast cancer cells promotes osteolytic bone metastasis by inducing osteoclastogenesis via GM-CSF. *Nat Med* 2007; Vol.13: pp.62-69.
 109. Patel HZ, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer* 1989; Vol.64: pp.1583-5.
 110. Patten DK, Sharifi LK, Fazel M. New approaches in the management of male breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2013. – Vol.13, No.5. – pp. 309-314.
 111. Pemmaraju N, Munsell MF, Hortobagyi GN, Giordano SH. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen- related side-effects. *Ann. Oncol.* 2012; Vol.23: pp. 1471-1474.
 112. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; Vol.406: pp.747- 52.
 113. Pich A, Margaria E, Chiusa L, Candelaresi G, Dal Canton O. Androgen receptor expression in male breast carcinoma: lack of clinicopathological association. *Br J Cancer* 1999;Vol.79:pp.959-64.

114. Pich A, Margaria E, Chiusa L. Oncogenes and male breast carcinoma: c-erbB-2 and p53 coexpression predicts a poor survival. *J. Clin. Oncol.* 2000; Vol. 18(16): pp. 2948-2956.
115. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy vs. breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; Vol.98: pp.697-702.
116. Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steele D, Savage K, Lambros MB, Pereira EM, Nesland JM, Lakhani SR, Schmitt FC: Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. *Breast Cancer Res* 2005; Vol.7: pp.R1028-1035.
117. Ribeiro GG, Swindell R, Harris M, et al. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast* 1996; Vol.5: pp.141-6.
118. Rosen DG, Laucirica R, Verstovsek G. Fine needle aspiration of male breast lesions. *Acta Cytol* 2009; Vol. 53: pp.369-74.
119. Rudlowski C, Friedrichs N, Faridi A, Fuzesi L, Moll R, Bastert G, Rath W, Buttner R: Her-2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; Vol.84: pp.215-223.
120. Rudlowski C, Rath W, Becker AJ, Wiestler OD, Buttner R. Trastuzumab and breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; Vol.345(13): pp. 997-998.
121. Rudlowski C. Male breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2008; Vol.3: pp.183-9.
122. Rusby JE, Smith BL, Dominguez FJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in men with breast cancer: a report of 31 consecutive procedures and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2006; Vol.7: pp.406-10.
123. Schaub NP, Maloney N, Schneider H, et al. Changes in male breast cancer over a 30-year period. *Am Surg* 2008; Vol.74: pp.707-11; discussion 711-2.

124. Schlag PM, Bembenek A. Specification of potential indications and contraindications of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; Vol.157: pp.228-36.
125. Scott-Conner, Jochimsen PR, Menck HR, Winchester DJ. An analysis of male and female breast, cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 1999; Vol.126(4): pp. 775-780.
126. Shpitz B, Bomstein Y, Sternberg A, et al. Angiogenesis, p53, and c-erbB-2 immunoreactivity and clinicopathological features in male breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; Vol.75:pp.252-7.
127. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; Vol.62: pp.10-29.
128. Singh S, Shi Q, Bailey ST, Palczewski MJ, Pardee AB, Iglehart JD, Biswas DK: Nuclear factor-kappaB activation: a molecular therapeutic target for estrogen receptor-negative and epidermal growth factor receptor family receptor-positive human breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2007; Vol. 6: pp.1973-1982.
129. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH et al. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; Vol.93(2): pp. 231-233.
130. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; Vol.98:pp.10869-74.
131. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lonning PE, Brown PO, Borresen-Dale AL, Botstein D: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; Vol.100: pp.8418-8423.
132. Sosnovskikh I, Naninato P, Gatti G et al. Synchronous bilateral breast cancer in men: a case report and review of the literature. *Tumori* 2007; Vol.93(2): pp. 225-227.
133. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET: Breast cancer classification and prognosis based on

- gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; Vol.100: pp.10393-10398.
134. Spear SL, Bowen DG. Breast reconstruction in a male with a transverse rectus abdominis flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998; Vol. 102(5): pp. 1615-1617.
 135. Speirs V, Ball G, Male Breast Cancer Consortium. Male versus female breast cancer: a comparative study of 523 matched cases reveals differences behind similarity. *Breast Cancer Res* 2010; Vol.12(Suppl.1): p.01.
 136. Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; Vol.115: pp.429-30.
 137. Stewart RA, Howlett DC, Hearn FJ. Pictorial review: the imaging features of male breast disease. *Clin Radiol* 1997; Vol.52: pp.739-44.
 138. Stierer M, Rosen H, Weitensfelder W, et al. Male breast cancer: Austrian experience. *World J Surg* 1995; Vol.19: pp.687-92, discussion 692-3.
 139. Sundvall M, Iljin K, Kilpinen S, Sara H, Kallioniemi OP, Elenius K: Role of ErbB4 in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008; Vol.13: pp.259-268.
 140. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen SL. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Natl Cancer Inst.* 2007; Vol.99(23): pp. 1811-1814.
 141. Tawil AN, Boulos FI et al. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of male breast cancer: a single center experience. *The Breast Journal* 2012. - Vol. 18 (1). – pp. 65-68.
 142. Thalib L, Hall P. Survival of male breast cancer patients: population-based cohort study. *Cancer Sci* 2009; Vol.100: pp.292-5.
 143. Toyama T, Yamashita H, Kondo N, Okuda K, Takahashi S, Sasaki H, Sugiura H, Iwase H, Fujii Y: Frequently increased epidermal growth factor receptor (EGFR) copy numbers and decreased BRCA1 mRNA expression in Japanese triple-negative breast cancers. *BMC Cancer* 2008; Vol.8: p.309.
 144. Trunet PF, Mueller P, Bhatnagar AS, Dickes I, Monnet G, White G. Open dose-finding study of a new potent and selective nonsteroidal aromatase inhibitor,

- CGS 20 267, in healthy male subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; Vol.77(2): pp. 319-323.
145. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; Vol.92: pp.1143-50.
146. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; Vol.347: pp.1227-32.
147. Villeneuve S, Cyr D, Lynge E et al. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup. Environ. Med.* 2010; Vol.67: pp.837-844.
148. Visfeldt J, Scheike O. Male breast cancer. I. Histologic typing and grading of 187 Danish cases. *Cancer* 1973; Vol.32(4): pp. 985-990.
149. Wauters CAP, Kooistra BW, de Kievit-van der Heijden IM, et al. Is cytology useful in the diagnostic workup of male breast lesions? A retrospective study over a 16-year period and review of the recent literature. *Acta Cytol* 2010; Vol. 54: pp.259-64.
150. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; Vol.14 (1): pp.20-26 .
151. Westenend PJ. Core needle biopsy in male breast lesions. *J. Clin. Pathol.* 2003; Vol.56(11): pp. 863-865.
152. Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, Bell JA, Elston CW, Bourke JB, Blamey RW, Robertson JF: Male breast cancer: pathological and immunohistochemical features. *Anticancer Res* 1997; Vol.17: pp.2335-2338.
153. Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, Bourke JB, Blamey RW, Robertson JF. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. *Am. J. Surg.* 1997; Vol.173(3): pp. 185-188.

154. Wisinski KB, Gradishar WJ. Male breast cancer. In: Harris J, Lippman ME, Osborne KE, Morrow M. eds. *Diseases of the Breast*. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009;pp.775-80.
155. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. *Am Surg* 2001; Vol.67: pp.522-6, discussion 527-8.
156. Xia Q, Shi YX, Liu DG, et al. Clinicopathological characteristics of male breast cancer: analysis of 25 cases at a single institution [in Chinese with English abstract]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; Vol.31: pp.1469-73.
157. Yang WT, Whitman GJ, Yuen EH, et al. Sonographic features of primary breast cancer in men. *AJR Am J Roentgenol* 2001; Vol.176: pp.413-6.
158. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Hewitt SM, Anderson WF, Szeszenia-Dabrowska N, Bardin-Mikolajczak A, Zatonski W, Cartun R, Mandich D, Rymkiewicz G, Ligaj M, Lukaszek S, Kordek R, Garcia-Closas M: Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; Vol.16: pp.439-443.
159. Yildirim E, Berberoglu U. Male breast cancer: a 22-year experience. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1998; Vol.24(6): pp. 548-552.
160. Yu X-F, Feng W-L, Miao L-L, Chen B et al. The prognostic significance of molecular subtype for male breast cancer: a 10-year retrospective study. *The Breast* 2013. – Vol.22. – pp.824-827.
161. Zabolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 2005; Vol.90(1): pp.26-30.