

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-14

УДК: 618.198 - 006.6

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД ЧОЛОВІЧОЇ ПОПУЛЯЦІЇ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ І ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНИЙ АНАЛІЗ

Артеменко В. О., Сазонова С. О., Березовський А. М., Черних М. О., Кутельмах О. І., Бенедіктова Н. В., Люткевич А. С.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: vseokart@gmail.com

Статтю отримано 10 червня 2024 р.; прийнято до друку 15 липня 2024 р.

Анотація. Рак молочної залози (РМЗ) серед представників чоловічої статі є актуальною проблемою сьогодення. Метою дослідження було описати випадки РМЗ у чоловіків відповідно до віку, стадії та гістологічного типу пухлини, розрахувавши ризики, та порівняти зміни цих показників у жінок. Використовувалися абсолютні числа та пропорції, тест Манна-Уїтні та коефіцієнт поширеності з 95% довірчим інтервалом. Дослідження включало 45356 випадків, з яких 517 були чоловіками. Протокова карцинома та її варіанти були найбільш поширеними гістологічними типами у представників обох статей (88,8% у чоловіків та 89,0% у жінок). Чоловіки мали вищу частоту більш рідкісних гістологічних типів, таких як, наприклад папілярні (2,20% у чоловіків та 1,02% у жінок). Підсумовуючи, у чоловіків РМЗ діагностували в більш старшому віці (середній вік на момент встановлення діагнозу становив 60,1 року для чоловіків і 55,2 року для жінок) та на більш пізніх стадіях (вища частота III - 23,5% та IV стадії - 15,7%, ніж у жінок - 20,5% та 12,9% відповідно). Інвазивна протокова карцинома була найбільш поширеним гістологічним типом (78,70%). РМЗ у чоловіків залишається маловивченою патологією в етіологічному, патогенетичному та морфологічному аспектах, а протоколи лікування пухлин молочної залози у цієї когорти пацієнтів досі чітко не сформовані. Саме тому проблема РМЗ у чоловіків потребує подальшого епідеміологічного та клініко-морфологічного аналізу.

Ключові слова: рак молочної залози, чоловіки, стаття.

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) має найвищий рівень захворюваності та смертності серед жіночого населення в усьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку реєструється близько 1,7 млн нових випадків, 522 тис. із яких летальні. Лише 1% від загальної кількості випадків РМЗ припадає на чоловічу статю. РМЗ у чоловіків рідкісний та залишається маловивченим [10, 12, 16, 18, 27].

Факторами ризику розвитку РМЗ у чоловіків є вік, сімейний анамнез, захворювання, пов'язані з гіперестрогенією, зокрема цироз печінки та синдром Клайнфельтера, опромінення, замісна гормональна терапія естрогенами, ожиріння [8, 18]. Найбільш критичним фактором ризику є позитивний сімейний анамнез РМЗ: ризик зростає вдвічі, якщо анамнез позитивний у родичів першої лінії, і в п'ять разів за наявності пухлини іншої локалізації у родичів першої лінії [1].

Сімейний фактор пов'язаний з мутаціями в кількох генах: у генах BRCA2 і BRCA1 (спадковий синдром РМЗ і яєчників), у гені TP-53 (синдром Лі-Фраумені), у генах MLH1, MSH2, MSH6 або PMS2 (синдром Лінча) і гені PALB2. У жінок найчастіше зустрічається мутація в гені BRCA1, а в чоловіків - у BRCA2. У чоловіків мутації BRCA2 відповідають за 60-76% сімей з високим ризиком РМЗ, тоді як мутації BRCA1 виявлені лише в 10-16% випадків [9]. РМЗ у чоловіків порівняно з жінками демонструє більше позитивного впливу на рецептори естрогену та більше негативного впливу на надмірну експресію протоонкогену ERBB2, що кодує тирозинову протеїнкіназу

сімейства рецепторів епідермального фактору росту EGFR/ErbB - HER-2 (рецептор епідермального фактору росту пухлинних клітин) [8]. Підвищений вміст HER-2 визначається майже у третині випадків РМЗ, що зумовлює активний поділ атипичних клітин та ріст пухлини. HER2-позитивні новоутворення відрізняються високою агресивністю, вони слабо чутливі до хіміотерапевтичної, променевої та гормональної терапії. Слід зазначити, що HER2-статус пухлини визначають для з'ясування доцільності проведення курсу анти-HER2-терапії таргетними препаратами, які відносять до групи моноклональних антитіл (трастузумаб, кадсила, пертузумаб та ін.) [6, 7, 13, 14, 17, 21, 26]. Застосування хіміотерапії в комплексі з таргетними препаратами значно покращує ефективність лікування та збільшує відсоток виживання [3, 11].

Оскільки чоловіча грудна залоза має схожу будову до жіночої, але не містить залозистої тканини в нормі та є рудиментарним органом, то пухлину можна діагностувати раніше [8]. Але з огляду на те, що більшість представників чоловічої статі навіть не передбачають можливості виникнення такого захворювання, вони ігнорують видимі симптоми. До ознак РМЗ у чоловіків відносять: ущільнення у грудній зоні (переважно під соском); втягнутість соска; зморшкватість поверхні ареоли; лущення та почервоніння шкірного покриву зазначеної ділянки; наявність виділень із соска; збільшення пахових вузлів (аксиллярна лімфаденопатія).

Згідно з клінічними спостереженнями, чоловіки, як

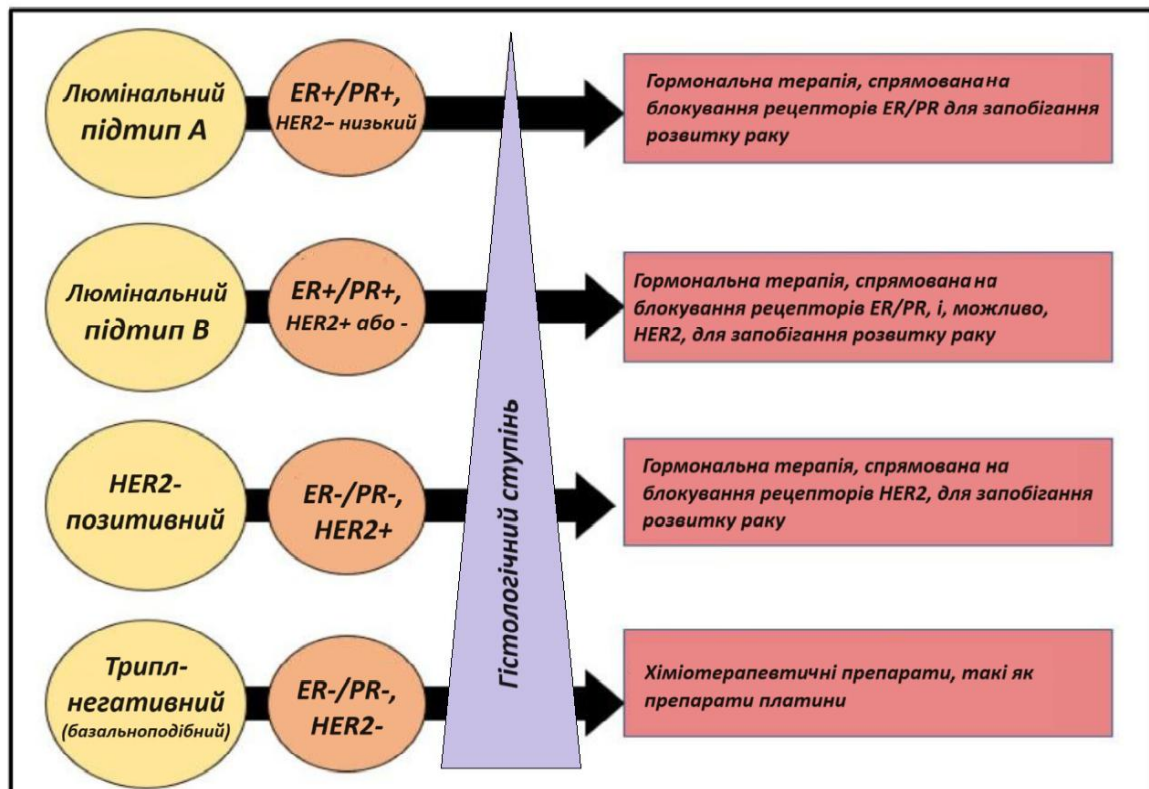


Рис. 1. Класифікація злоякісних новоутворень молочної залози за імуногістохімічними маркерами, рецепторним компонентом, гістологічним ступенем, терапевтичною тактикою.

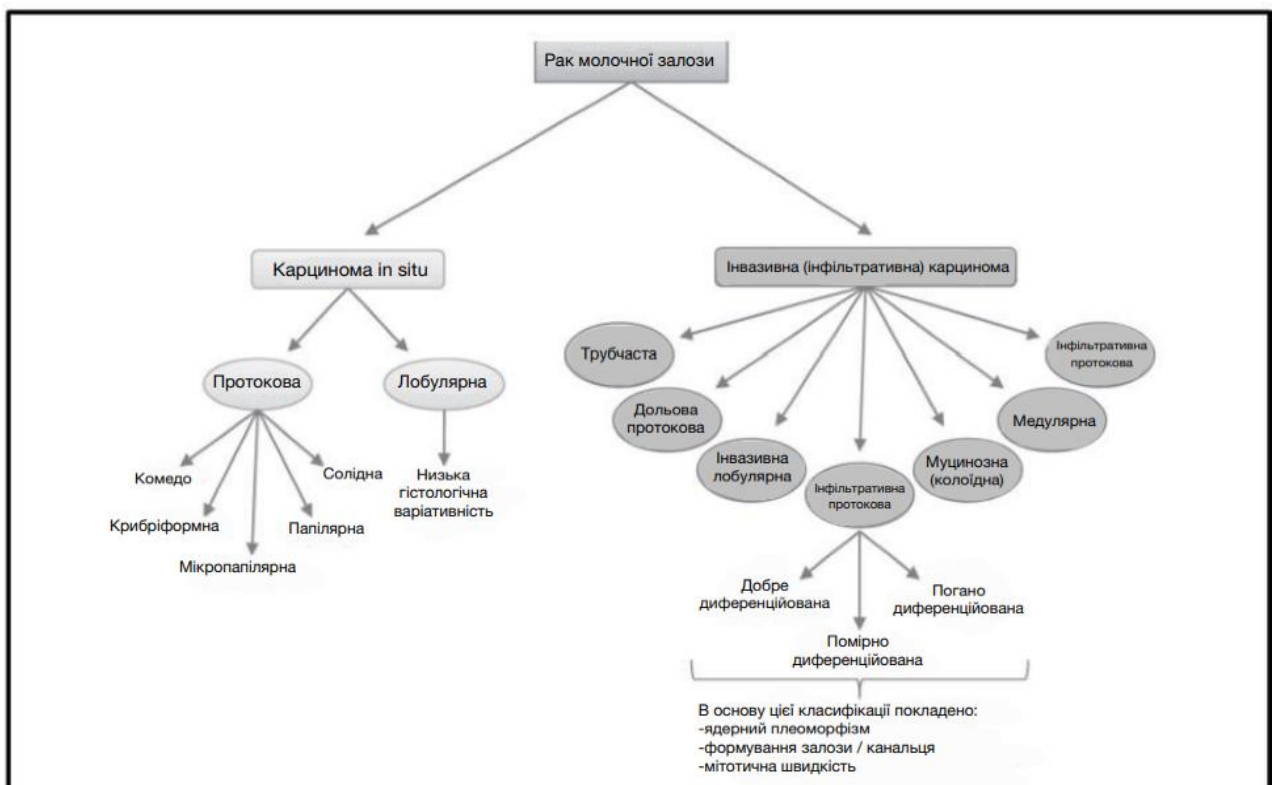


Рис. 2. Гістологічна класифікація раку молочної залози.

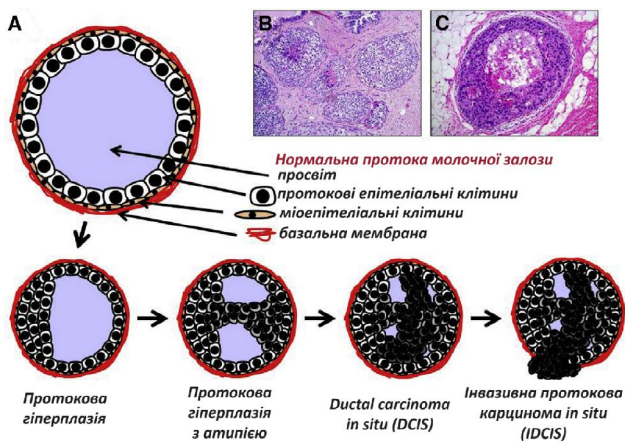


Рис. 3. Схематичне зображення перебігу карциноми протоки молочної залози in situ (DCIS) і прогресування до інвазивного раку молочної залози.

правило, помічають симптоми пізніше, ніж жінки. Середньостатистично діагноз встановлюють у віці приблизно 67 років. Клінічна картина серед обох гендерних категорій різниться. Чоловіки мають більше ураження лімфатичних вузлів і вищі шанси метастазування на момент діагностування пухлини. Аксилярна лімфаденопатія є головним показником місцевого рецидиву та ризику метастазування (присутнє приблизно у 50% випадків РМЗ у чоловіків). Діагностування пухлини у чоловіків переважно є більш відтермінованим порівняно із жінками. Показники виживання та прогноз у чоловіків і жінок подібні, якщо порівнювати пацієнтів з однаковою клінічною стадією та характеристиками пухлини (гормональні рецептори, аксилярна лімфаденопатія, конформаційні характеристики пухлини та гістологічний тип). Але чоловіки живуть менше, ніж жінки, якщо порівнювати випадки з ранньою діагностикою пухлини на стадії захворювання без ураження лімфатичних вузлів. Такі особливості перебігу пухлини свідчать про те, що існують відмінності між статтю в патогенезі та будові неоплазії.

Для подальшого диференціювання важливою є ідентифікація маркера пухлинної проліферації Ki-67 [19, 20, 25]. Імуногістохімічні маркери включають антиген Ki67, який визначає швидкість поділу злоякісної клітини. Ki-67 визначається у відсотковому показнику ($\leq 15\%$ Ki-67 новоутворення має низьку агресивність, 30-50% пухлина визначається як агресивна, якщо рівень антигену вище 50% - пухлина є високо агресивною). Крім того, визначення рівня Ki-67 є прогностично значущим у терапії, від нього залежить реакція пухлини на хіміотерапію: при низькому рівні антигену Ki-67 новоутворення слабо чутливе до дії хіміотерапевтичних препаратів, у разі високого рівня показника Ki-67 ефективність хіміотерапії підвищується [21, 22]. За ранжуванням імуногістохімічних маркерів злоякісні новоутворення молочної залози поділяються на декілька підтипів (рис. 1) [17, 23].

Наразі в літературних джерелах мало відомостей про відмінності прогнозу, пов'язані з гістологічним типом пухлини [24]. Злоякісна пухлина молочної залози майже завжди представлена аденокарциномою, рідше зустрічаються саркоми, та ще рідше плоскоклітинні раки. Гістологічно РМЗ поділяється на карциному in situ (внутрішньопротоковий і дольковий) та інвазивні (інфільтруючі) типи: тубулярний, папілярний, залозистий, медулярний, інфільтруючий протоковий рак, інфільтруючий протоковий рак із переважанням внутрішньопротокового компонента, інфільтруючий дольковий рак, аденокістозний рак, секреторний (ювенільний) рак, апокринний рак, рак з метаплазією (плоскоклітинного, веретеноклітинного, хондрійного та остеїдного типів, змішаного типу) та ін. (рис. 2). Також окремо виділяють хворобу Педжета (рак соски) [12].

Найбільш поширеним гістологічним типом в обох статей є інвазивна протокова карцинома (рис. 3), яка зустрічається приблизно у 80% випадків. У жінок другим за поширеністю типом є лобулярна карцинома (11,8%), яка рідко зустрічається у представників чоловічої статі. *Рис. 3B: гістологія солідного типу DCIS* демонструє солідний характер росту (фарбування гематоксином та еозином). Зображення, показані в А і В, були надані доктором Бенджаміном Калхауном (кафедра патології та лабораторної медицини Медичної школи Університету Північної Кароліни, Чапел-Хілл, Північна Кароліна). *Рис. 3C: гістологія комедо типу DCIS* демонструє центральний некроз (фарбування гематоксином і еозином). Початкове збільшення: x10 (B); x20 (C).

Розвиток протокової карциноми in situ (DCIS) починається в молочній протоці, яка характеризується просвітом, оточеним одним шаром диференційованих епітеліальних клітин протоки молочної залози, що підтримується міоепітеліальними клітинами та позаклітинним матриксом базальної мембрани. У відповідь на певну ініціувальну подію змінені клітини починають проліферувати, утворюючи гіперпластичний осередок ураження. Із накопиченням додаткових змін в новоутворюваних клітинах розвивається атипова протокова гіперплазія. З часом неопластичні клітини проліферують, щоб охопити всю протоку. Це ураження називають протоковою карциномою in situ, оскільки передбачувані злоякісні клітини залишаються всередині протоки з непошкодженим шаром міоепітеліальних клітин і структурами базальної мембрани. При інвазії через шар міоепітеліальних клітин і базальну мембрану ураження класифікується як інвазивна протокова карцинома. Ця схема адаптована з моделі Веллінгса та Дженсена.

Незважаючи на рідкість РМЗ у чоловіків, захворюваність на нього зросла на 26,33% за останні 25 років [8]. Дослідження розглядають зазначену проблематику, але зазвичай їх кількість невелика, що ускладнює епідеміологічний аналіз та лікування [15].

Мета дослідження - дослідити та описати випадки

PM3 у чоловіків відповідно до віку, стадії та гістологічного типу пухлини, розрахувавши ризики, та порівняти зміни цих показників у жінок.

Матеріали та методи

Дослідження ґрунтувалось на проведенні ретроспективного перехресного дослідження з аналізом вторинних даних із лікарняного реєстру онкоцентру Сан-Паулу (HCR-FOSP) з 2015 до 2022 року (Бразилія, Фонд онкоцентру штату Сан-Паулу) [4]. Цей фонд містить реєстр усіх випадків захворювання жінок і чоловіків, які потрапили на лікування PM3. Вибірка складалася з усіх випадків PM3, зареєстрованих за період з 2015 до 2022 року, загалом 45356 випадків.

Показниками статистичного аналізу були: вік, стать, клінічна стадія та гістологічний тип PM3. Клінічні випадки були згруповані за такими віковими групами: менше 40 років, 40-49, 50-59, 60-69 і старше 70 років. Стадії пухлин були згруповані відповідно до класифікації Американського об'єднаного комітету PM3. Гістологічні типи пухлин класифікували згідно з Міжнародною класифікацією онкологічних хвороб (МКХ-О). Деякі рідкісні типи пухлин були згруповані (наприклад, саркоми). Були включені всі зареєстровані за цей період 517 випадків у чоловіків і 44 839 випадків у жінок [9]. Стадія не була зареєстрована в 30 випадках у чоловіків (3,7%) і в 2190 випадках у жінок (2,4%).

Розподіл випадків захворювання був наведений в абсолютних цифрах і пропорціях. Для порівняння чисельних змінних між статями використовувався критерій Манна-Уїтні. Для оцінки ризику застосовано коефіцієнт поширеності з 95% довірчим інтервалом з рівнем значущості, прийнятим для статистичних тестів 5% ($p < 0,05$).

Пропоноване наукове дослідження є ініціативно-пошуковим.

Результати. Обговорення

Перша частина аналізу даних включала дослідження 45356 випадків PM3 за цей період, з яких 517 (1,1%) були чоловіками та 44 839 (98,9%) - жінками [9]. Середній вік на момент встановлення діагнозу становив 60,1 року для чоловіків і 55,2 року для жінок ($p < 0,001$). На рисунку 4 представлено розподіл випадків за аналізованою віковою групою.

У таблиці 1 представлено поширеність стадії раку на момент встановлення діагнозу. Стадія була недоступна для верифікації в 1978 випадках (4,4%) і не була включена в цей аналіз. II стадія була найбільш поширеною в обох статей: 166 випадків (33,9%) у чоловіків і 13015 випадків (30,3%) у жінок. Чоловіки мали вищу частоту III та IV стадії, ніж жінки. Стадія 0 значно частіше зустрічалася у чоловіків.

У таблиці 2 представлено розподіл випадків за стадією та віковою групою у чоловіків і жінок [9]. Відмічено, що II стадія була найчастішою у всіх вікових групах обох статей, за винятком групи 60-69 років у чоловіків, де

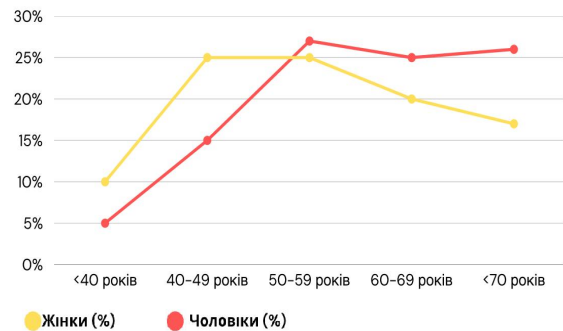


Рис. 4. Розподіл випадків раку молочної залози за віковою групою серед жінок та чоловіків.

Таблиця 1. Поширеність стадії раку на момент встановлення діагнозу серед чоловічої та жіночої когорти.

Етап	Чоловіки, n (%)	Жінки, n (%)	Всього
0	26 (5,31%)	1199 (2,79%)	1225
I	105 (25,7%)	11442 (26,6%)	11547
II	166 (33,9%)	15911 (37,1%)	16077
III	115 (23,5%)	8789 (20,5%)	8904
IV	77 (15,7%)	5548 (12,9%)	5625
Всього	489 (100%)	42889 (100%)	43378

найчастіше зустрічалася III стадія.

У таблиці 3 представлені гістологічні типи, що спостерігаються залежно від статі. Протокова карцинома та її варіанти були найпоширенішими гістологічними типами для обох статей, що відповідало 88,7% випадків у чоловіків і 89,0% випадків у жінок. У чоловіків карциноми *in situ* та її варіанти були виявлені в 6,4% випадків, тоді як у жінок інвазивний лобулярний тип карциноми був другим за поширеністю, що становило 5,8% випадків [5].

Вища частота карциноми *in situ* та її варіантів у чоловіків в основному характеризувалась поширеністю внутрішньопротокових пухлин *in situ*. Вони також мали вищу частоту більш рідкісних гістологічних типів, таких як папілярний рак і саркома, а також дуже рідкісні гістологічні типи, класифіковані тут як інші і погано визначений гістологічний тип (недиференційована карцинома). У жінок спостерігалася більш висока частота інвазивної протокової карциноми та інвазивної лобулярної карциноми.

Під час оцінки вторинних даних щодо PM3 у чоловіків було виявлено, що випадки були рідкісними (<1%) і виникали в старшому віці та діагностувалися пізніше, ніж у жінок. Хоча випадки у чоловіків були більш запущеними, спостерігалася більш висока частота карцином *in situ* та їх варіантів. Рідкісні гістологічні види пухлин, зокрема папілярні карциноми, саркоми та інші, також частіше зустрічалися у чоловіків.

У чоловіків PM3 зазвичай асоціюється з поганим прогнозом, ймовірно, через затримку виявлення захворювання, в основному через брак знань про це захворювання.

Таблиця 2. Розподіл випадків раку молочної залози за стадією та віковою групою серед чоловіків і жінок.

Етапи	Стать	<40 років, n (%)	40-49 р., n (%)	50-59 р., n (%)	60-69 р., n (%)	>70 років, n (%)
0	Чоловік	2 (9,78%)	5 (24,45%)	10 (5,8%)	8 (4,2%)	4 (2,4%)
I	Чоловік	11 (20,4%)	13 (19,8%)	28 (21,4%)	23 (22,6%)	13 (16,1%)
II	Чоловік	9 (32,7%)	25 (38,8%)	38 (33,9%)	27(29,5%)	43 (35,6%)
III	Чоловік	15 (30,6%)	27 (17,2%)	30 (26,8%)	33 (34,7%)	38 (33,2%)
IV	Чоловік	1 (8,2%)	16 (13,8%)	27 (12,1%)	17 (9,0%)	26 (12,7%)
0	Жінка	457 (5,0%)	1999 (9,1%)	2085 (8,6%)	1469 (7,8%)	894 (5,5%)
I	Жінка	1253 (13,6%)	4250(19,3%)	5430 (22,4%)	4720 (24,9%)	3604 (22,1%)
II	Жінка	3,485 (37,7%)	8155 (37,1%)	8749(36,0%)	6797 (35,9%)	5,919 (36,4%)
III	Жінка	3081 (33,3%)	5933 (27,0%)	6038 (24,9%)	4355 (23,0%)	4147 (24,5%)
IV	Жінка	965 (10,4%)	1634 (7,4%)	1973 (8,1%)	1620 (8,5%)	1718 (10,6%)
Всього чоловіків		49	116	224	190	205
Всього жінок		9241	21971	22275	18961	16282

Таблиця 3. Гістологічні типи раку молочної залози, що спостерігаються залежно від статі, де: Інші*: неоплазія без додаткових уточнень, карцинофіброма, карциноід, шкірна карцинома придатків, плоскоклітинна карцинома, фузоцелюлярна карцинома, агресивний фіброматоз, меланома, перехідно-клітинний рак.

Гістологічні типи пухлин молочної залози	Чоловіки, n(%)	Жінки, n(%)	Коефіцієнт поширеності (95% довірчий інтервал)
Типи карциноми in situ	52 (6,36%)	3,92 (4,22%)	1,54 (1,16-2,03%)
Папілярний неінвазивний рак	0 (0%)	206 (0,22%)	0,28 (0,02-4,41%)
Внутрішньопротоковий(in situ) рак	46 (5,63%)	3072 (3,31%)	1,73 (1,29-2,33%)
Лобулярний (in situ) рак	4 (0,49%)	539 (0,58%)	0,84 (0,32-2,25%)
Хвороба Педжета	2 (0,24%)	103 (0,11%)	2,19 (0,55-8,65%)
Типи протокового раку	725 (88,74%)	82656 (88,95%)	0,98 (0,79-1,21%)
Протоковий інвазивний рак	643 (78,70%)	78767 (84,67%)	0,67 (0,57-0,79%)
Запальна карцинома	5 (0,61%)	302 (0,33%)	1,87 (0,78-4,48%)
Медулярний рак	5 (0,61%)	372 (0,40%)	1,52 (0,64-3,65%)
Муцинозний рак	11 (1,35%)	1109 (1,19%)	1,13 (0,62-2,04%)
Папілярний рак	18 (2,20%)	947 (1,02%)	2,17 (1,36-3,44%)
Трубчасті раки	5 (0,61%)	329 (0,35%)	1,72 (0,72-4,12%)
Недиференційована карцинома	28 (3,43%)	98 (0,11%)	26,37 (18,88-36,82%)
Метапластичний рак	0 (0%)	208 (0,22%)	0,27 (0,02-4,37%)
Інший вид раку	10 (1,22%)	615 (0,66%)	1,85 (0,99-3,43%)
Лобулярна інвазивна карцинома	22 (2,69%)	5410 (5,82%)	0,45 (0,29-0,69%)
Лімфоми	1 (0,12%)	87 (0,09%)	1,30 (0,19-9,17%)
Саркоми	6 (0,73%)	163 (0,18%)	4,10 (1,86-9,01%)
Філодні пухлини	0 (0%)	290 (0,31)	0,20 (0,01-3,14%)
Інші*	11 (1,35%)	394 (0,42%)	3,15 (1,75-5,66%)
Всього	817 (100%)	92920 (100%)	

рювання серед чоловіків. Так, у чоловіків частіше зустрічалися пухлини на III і IV стадіях пухлинного процесу. У літературних даних вказують на діагностику більш запущених стадій у чоловіків, що, ймовірно, відображає відмінності в доступі до профілактичних заходів [2].

Гірший прогноз пояснюється пізньою діагностикою та більш похилим віком чоловіків на момент діагностування пухлини. Цілком можливо, що старший вік, коли пухлину виявляють у чоловіків, пов'язаний із запізненням у діагностиці, але більш імовірно, що різницю між ними

можна пояснити гормональним впливом у жінок до менопаузи. Клінічні відмінності між жіночими та чоловічими пухлинами також можна пояснити переважно анатомічною відмінністю між обома статями. У чоловіків тканини молочної залози розташовані дуже близько до шкіри, лімфатичний дренаж якої прикріплений до субареолярного та пахового сплетень [9]. Навпаки, у жіночих грудях субареолярне сплетення відіграє помітну роль у лімфодренажі, хоча основний лімфатичний дренаж відбувається в грудях, а не на поверхні, близько до шкіри. Із цієї причини можна припустити, чому при порівнянні подібних клінічних стадій у чоловіків і жінок 5-річна виживаність після діагностування пухлини нижча в чоловічій популяції. Варто зазначити, що ретроспективне когортне дослідження не виявило істотної різниці в прогнозі, але могло виявити відмінності в клінічних і соціально-демографічних характеристиках.

Гістологічними типами, які найчастіше спостерігалися в обох статях, були протокові типи карциноми, особливо інвазивний протоковий рак, що узгоджується з літературними даними. Другим найбільш поширеним типом у жінок був лобулярний тип карциноми, який не зустрічався у чоловіків, ймовірно, через те, що чоловічі молочні залози демонструють невелику часточкову диференціацію, що складається в основному з проток і фіброзної тканини. У літературних даних стверджується, що лише 10% чоловіків з РМЗ мають карциному *in situ*, і

коли це так, найпоширенішим підтипом *in situ* є протокова карцинома, яка рідко проявляється у вигляді пухлини, яку можна пальпувати. У цьому дослідженні це був другий за частотою гістологічний тип у чоловіків, ймовірно, через меншу частку інвазивних часточкових карцином, які найчастіше зустрічаються у жінок [2]. Підвищений ризик виникнення карциноми *in situ* у чоловіків не повинен означати більш просту діагностику цих пухлин у чоловічій популяції, а пропорційне збільшення непроотокових типів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. РМЗ зустрічається набагато рідше у чоловіків, ніж у жінок, і діагноз встановлюють в старшому віці та на більш пізніх стадіях. Інвазивна протокова карцинома є найбільш поширеним гістологічним типом пухлин молочної залози.

Незважаючи на збільшення діагностованих випадків РМЗ у чоловіків, ця патологія досі залишається маловивченою в етіологічному, патогенетичному та морфологічному аспектах, а протоколи лікування пухлин молочної залози у цієї когорти пацієнтів все ще чітко не сформовані. Саме тому проблема РМЗ у чоловіків потребує подальшого глибинного епідеміологічного та клініко-морфологічного аналізу.

Список посилань - References

- [1] Allison, K. H., Hammond, M. E. H., Dowsett, M., McKernin, S. E., Carey, L. A., Fitzgibbons, P. L., ... & Wolff, A. C. (2020). Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 144(5), 545-563. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0904-SA>
- [2] Anderson, W. F., & Devesa, S. S. (2005). *In situ* male breast carcinoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database of the National Cancer Institute. *Cancer*, 104(8), 1733-1741. <https://doi.org/10.1002/cncr.21353>
- [3] Andersson, Y., Bergkvist, L., Frisell, J., & de Boniface, J. (2021). Omitting completion axillary lymph node dissection after detection of sentinel node micrometastases in breast cancer: first results from the prospective SENOMIC trial. *The British journal of surgery*, 108(9), 1105-1111. <https://doi.org/10.1093/bjs/zxab141>
- [4] Archive of the Oncocenter Foundation of the State of São Paulo, Brazil (FOSP). <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/rhc>
- [5] Cardoso, F., Bartlett, J. M. S., Slaets, L., van Deurzen, C. H. M., van Leeuwen-Stok, E., Porter, P., ... & Giordano, S. H. (2018). Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(2), 405-417. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx651>
- [6] Chu, J. S., Shew, J. Y., & Huang, C. S. (2004). Immunohistochemical analysis of survivin expression in primary breast cancers. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 103(12), 925-931. PMID: 15624042
- [7] Ganz, P. A. (2023). Flashback Foreword: Estrogen Receptor by Immunohistochemistry in Breast Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 41(7), 1329-1330. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02671>
- [8] Giordano, S. H. (2018). Breast Cancer in Men. *The New England journal of medicine*, 378(24), 2311-2320. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1707939>
- [9] Greif, J. M., Pezzi, C. M., Klimberg, V. S., Bailey, L., & Zuraek, M. (2012). Gender differences in breast cancer: analysis of 13,000 breast cancers in men from the National Cancer Data Base. *Annals of surgical oncology*, 19(10), 3199-3204. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2479-z>
- [10] Gucalp, A., Traina, T. A., Eisner, J. R., Parker, J. S., Selitsky, S. R., Park, B. H., ... & Cardoso, F. (2019). Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 173(1), 37-48. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>
- [11] Hoda, R. S., Brogi, E., & Wen, H. Y. (2022). Quality Issues in Diagnostic Immunohistochemistry in Breast Pathology. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 89(5), 324-333. <https://doi.org/10.1159/000522538>
- [12] Khan, N. A. J., & Tirona, M. (2021). An updated review of epidemiology, risk factors, and management of male breast cancer. *Medical oncology* (Northwood, London, England), 38(4), 39. <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01486-x>
- [13] Kroger, N., Milde-Langosch, K., Riethdorf, S., Schmoor, C., Schumacher, M., Zander, A. R., & Loning, T. (2006). Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 12(1), 159-168. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1340>

- [14] Lehmann-Che, J., Amira-Bouhidel, F., Turpin, E., Antoine, M., Soliman, H., Legres, L., ... & Bertheau, P. (2011). Immunohistochemical and molecular analyses of HER2 status in breast cancers are highly concordant and complementary approaches. *British journal of cancer*, 104(11), 1739-1746. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.135>
- [15] Lin, A. P., Huang, T. W., & Tam, K. W. (2021). Treatment of male breast cancer: meta-analysis of real-world evidence. *The British journal of surgery*, 108(9), 1034-1042. <https://doi.org/10.1093/bjs/zxab279>
- [16] Makdissi, F. B. A., Santos, S. S., Bitencourt, A., & Campos, F. A. B. (2022). An introduction to male breast cancer for urologists: epidemiology, diagnosis, principles of treatment, and special situations. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*, 48(5), 760-770. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0828>
- [17] Naeem, S., Naz, S., Riyaz, A., Jehangir, F., & Afzal, N. (2018). Immunohistochemical Analysis Of Breast Cancer Subtypes And Their Correlation With Ki 67 Index. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 30(1), 94-96.
- [18] Nelson, D. R., Brown, J., Morikawa, A., & Method, M. (2022). Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PloS one*, 17(2), e0264637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264637>
- [19] Nielsen, T. O., Leung, S. C. Y., Rimm, D. L., Dodson, A., Acs, B., Badve, S., ... & Hayes, D. F. (2021). Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(7), 808-819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
- [20] Pridko, O. S., Rishko, M. F., & Rusyn, A. V. (2022). Значення експресії кі-67 для прогнозування перебігу місцево-розповсюдженого гормонозалежного раку молочної залози [Significance of Ki-67 expression for predicting the course of locally diffused hormonodependent breast cancer]. *Онкологія - Oncology*, 24(2), 1-5. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-24-2-2022-g.10608
- [21] Ragab, H. M., Samy, N., Afify, M., El Maksoud, N. A., & Shaaban, H. M. (2018). Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. *Journal, genetic engineering & biotechnology*, 16(2), 479-484. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.03.002>
- [22] Rakha, E. A., & Tan, P. H. (2022). Immunohistochemistry in Breast Cancer: Practice Points and Pitfalls. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 89(5), 261-262. <https://doi.org/10.1159/000525093>
- [23] Rossi, C., Fraticelli, S., Fanizza, M., Ferrari, A., Ferraris, E., Messina, A., ... & Lucioni, M. (2023). Concordance of immunohistochemistry for predictive and prognostic factors in breast cancer between biopsy and surgical excision: a single-centre experience and review of the literature. *Breast cancer research and treatment*, 198(3), 573-582. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06872-9>
- [24] Sun, H., Zhang, L., Wang, Z., Gu, D., Zhu, M., Cai, Y., ... & Ding, Q. (2023). Single-cell transcriptome analysis indicates fatty acid metabolism-mediated metastasis and immunosuppression in male breast cancer. *Nature communications*, 14(1), 5590. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41318-2>
- [25] Yaghoobi, V., Martinez-Morilla, S., Liu, Y., Charette, L., Rimm, D. L., & Harigopal, M. (2020). Advances in quantitative immunohistochemistry and their contribution to breast cancer. *Expert review of molecular diagnostics*, 20(5), 509-522. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1743178>
- [26] Zaha, D. C. (2014). Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World journal of clinical oncology*, 5(3), 382-392. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.382>
- [27] Zheng, G., & Leone, J. P. (2022). Male Breast Cancer: An Updated Review of Epidemiology, Clinicopathology, and Treatment. *Journal of oncology*, (2022), 1734049. <https://doi.org/10.1155/2022/1734049>

BREAST CANCER AMONG THE MALE POPULATION: CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL ANALYSIS

Artemenko V. O., Sazonova S. O., Berezovskyi A. M., Chernykh M. O., Kutel'makh O. I., Benediktova N. V., Liutkevych A. S.

Annotation. Breast cancer (BC) among men is an actual problem today. The aim of this study was to describe breast cancer cases in men according to age, stage and histologic type of tumor, calculate risks and compare changes in these indicators in women. It was also planned to investigate the impact of feminizing hormone therapy on the risk of breast cancer and to determine the pathogenesis of such tumors in transgender women. Absolute numbers and proportions, the Mann-Whitney test, and prevalence rates with 95% confidence intervals were used. The study included 45356 subjects, 517 of them were men. Ductal carcinoma and its variants were the most common histologic types in both sexes (88.8% in men and 89.0% in women). Men had a higher frequency of uncommon histologic types, such as papillary carcinoma. In summary, men were diagnosed with breast cancer at an older age and at later stages. Invasive ductal carcinoma was the most common histologic type. The absolute overall risk of breast cancer in transgender people remains low, and therefore transgender people who use hormone treatment should follow the screening recommendations as for cisgender people.

Keywords: breast cancer, men, gender, transgender, exogenous steroids.