

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Vyrų krūties vėžys, priežastys, diagnostika, gydymas
Male Breast Cancer, Causes, Diagnostics and Treatment

Agnė Jankauskaitė, VI kursas, 5 gr.

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Dr. Rasa Vansevičiūtė-Petkevičienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

2022-05-16

agne.jankauskaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Darbo tikslas: Išanalizuoti retos onkologinės ligos – vyrų krūties vėžio – etiologiją, diagnostikos ir gydymo metodus naujausios mokslinės literatūros kontekste.

Uždaviniai:

1. Aptarti vyrų krūties vėžio rizikos veiksnius.
2. Išanalizuoti vyrų krūties vėžio diagnostikos metodus, jų privalumus ir trūkumus.
3. Apžvelgti naujausioje mokslinėje literatūroje aprašomus vyrų krūties vėžio gydymo metodus, jų efektyvumą ir pašalinius poveikius.

Metodai: Atlikta literatūros apžvalga, naudojant *PubMed* paieškos sistemą elektroninėje bibliografinėje *MEDLINE* duomenų bazėje. *PubMed* duomenų paieškos sistemoje buvo analizuojamos pastarųjų penkerių metų publikacijos, kuriose aprašoma vyrų krūties vėžio rizikos veiksnių, diagnostikos metodų ir gydymo galimybių tema. Iš paieškos rezultatų į literatūros apžvalgą įtraukta 50 publikacijų.

Rezultatai: Vyrų krūties vėžys yra reta onkologinė liga. Pagrindiniai rizikos veiksniai yra susiję su lytinių hormonų disbalansą (estrogenų perteklių) sąlygojančiais klinikiniais sutrikimais, radiacijos poveikiu, anamnezėje žinomais krūties vėžio atvejais artimiems giminei šeimai ir genų mutacijomis, labiausiai – krūties vėžio geno 2 (BRCA2). Vyrų krūties vėžys diagnozuojamas atliekant klinikinį ištyrimą, radiologinį įvertinimą (mamogramos ir ultragarsinis tyrimas) bei audinių biopsiją. Histologinis tyrimas, atlikus storos adatos biopsiją – auksinis standartas diagnozuojant vyrų krūties vėžį. Ankstyvos stadijos vyrų krūties vėžys gydomas taikant chirurginį gydymą, spindulinę terapiją, chemoterapiją ir hormonų terapiją. Hormonų terapijai skiriamas tamoksifenas išlieka vyrų krūties vėžio gydymo standartas. Metastazavusiam vyrų krūties vėžiui gydyti rekomenduojama skirti tamoksifeną kaip hormonų terapijos vaistą, o GnRH agonistai, aromatazės inhibitoriai ir fulvestranas išlieka galimomis gydymo alternatyvomis. Chemoterapija skiriama, kai liga toliau progresuoja arba nustatomas hormonų receptoriams neigiamas krūties vėžys.

Išvados ir rekomendacijos: Vyrų krūties vėžys – reta onkologinė liga. Klinikiniai sutrikimai, sukeliantys hormonų pusiausvyros disbalansą (hiperestrogenizmą), taip pat radiacijos poveikis, genetiniai faktoriai (teigiama šeimiminė anamnezė, genų mutacijos), yra pagrindiniai vyrų krūties vėžio rizikos veiksniai. Atlikus storos adatos biopsiją – histologiniu tyrimu patvirtinama onkologinio

susirgimo diagnozė. Be pagrindinių vėžio gydymo metodų (operacinio, spindulinio ir chemoterapijos) – hormonų terapija, vartojant tamoksifeną, yra svarbi gydant vyrų krūties vėžį, kadangi didžioji dalis vyrų krūties vėžio turi teigiamus hormonų receptorių. Vyrų krūties vėžys dažniau diagnozuojamas pažengusioje stadijoje dėl neryškos klinikos, per mažo visuomenės informuotumo apie ligą ir pavėluotos ligos diagnostikos. Gerinant ankstyvą vyrų krūties vėžio diagnostiką – šviečiant visuomenę apie ligą ir skatinant reguliarią krūtų savityrą – galima sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio.

Raktažodžiai: Vyrų krūties vėžys, vyrų krūties vėžio priežastys, vyrų krūties vėžio diagnostika, vyrų krūties vėžio gydymas.

SUMMARY

Aim of the study: To analyse a rare oncological disease – male breast cancer – etiology, diagnostic and treatment methods in the context of the latest scientific literature.

Objectives:

1. To discuss the risk factors for breast cancer in men.
2. To analyse the diagnostic methods of male breast cancer, their advantages and disadvantages.
3. To review the treatment methods of male breast cancer in the latest scientific literature, their effectiveness and side effects.

Methods: A literature review was performed using the *PubMed* search system in the electronic bibliographic database *MEDLINE*. The *PubMed* data search system has analysed publications from the past five years that describe risk factors, diagnostic methods and treatment options for male breast cancer. From the search results, 50 publications were included in the literature review.

Results: Male breast cancer is a rare oncological disease. The main risk factors are related to clinical disorders carrying hormonal imbalance (excess of estrogen), radiation exposure, a positive family history of breast cancer in close relatives, gene mutations, especially – breast cancer gene 2 (BRCA2). Male breast cancer is diagnosed by clinical assessment, radiological assessment (mammography and ultrasound examination) and tissue biopsy. Histological examination after a core needle biopsy is the gold standard for diagnosing male breast cancer. Early-stage male breast cancer is treated with surgery, radiation therapy, chemotherapy and hormone therapy. Tamoxifen remains the standard of

hormone therapy treatment for breast cancer in men. Tamoxifen is recommended as a hormone therapy drug for the treatment of metastatic male breast cancer and GnRH agonists, aromatase inhibitors and fulvestrant remain possible treatment alternatives. Chemotherapy is given when the disease continues to progress or when breast cancer is hormone receptor – negative.

Conclusions and recommendations: Male breast cancer is a rare oncological disease. Clinical disorders carrying hormonal imbalance (hyperestrogenism), as well as radiation exposure, genetic factors (positive family history, gene mutations), are the major risk factors for breast cancer in men. After a core needle biopsy, histological examination confirms the diagnosis of oncological disease. Despite the main methods of cancer treatment (surgical, radiotherapy and chemotherapy), hormone therapy with tamoxifen is important treatment for breast cancer in men, because most male breast cancers have positive hormone receptors. Male breast cancer is usually diagnosed at a more advanced stage due to mild clinical manifestation, lack of public awareness of the disease and delayed diagnosis of the disease. Improving the early diagnosis for breast cancer in men – raising awareness of the disease and promoting regular breast self-exam – can reduce breast cancer mortality.

Keywords: Male breast cancer, causes of male breast cancer, diagnosis of male breast cancer, treatment of male breast cancer.

IVADAS

Vyrų krūties vėžys yra reta liga, kuri sudaro maždaug 1 % tarp visų vyrų onkologinių ligų ir maždaug 1 % visų krūties vėžio atvejų (1,2). Pagrindiniai rizikos veiksniai yra klinikiniai sutrikimai, sukeliantys hormonų pusiausvyros disbalansą, radiacijos poveikis, teigiama šeiminė anamnezė – keli krūties vėžio atvejai artimiems giminaičiams šeimoje, ir genetinis polinkis (3). Krūties vėžio genas 1 – BRCA1 (*angl. breast cancer gene 1*) ir krūties vėžio genas 2 – BRCA2 (*angl. breast cancer gene 2*) yra naviką slopinantys genai, atsakingi už DNR pažeidimų atstatymą (4–6). Riziką susirgti vyrų krūties vėžiu kelia šių genų mutacijos (4,5). Vyrų krūties vėžys dažniau diagnozuojamas pažengusioje stadijoje nei moterų krūties vėžys (7). Vyrams, kuriems yra padidėjusi krūties vėžio rizika, tikslinė patikra, atliekant mamografiją, gali būti veiksminga siekiant anksti diagnozuoti ligą (8). Kadangi vyrų krūties vėžys yra reta onkologinė liga, krūties vėžio moksliniai tyrimai, klinikiniai tyrimai ir naujų gydymo galimybių kūrimas daugiausia dėmesio skiria moterų krūties vėžiui (1). Mokslo pažanga gydant moterų krūties vėžį gali padėti diagnozuoti ir gydyti vyrų krūties vėžį, tačiau turi būti atsižvelgta į biologinius vyro ir moters krūties vėžio skirtumus (1). Apibrėžiant vyrų krūties vėžį ir sprendžiant dėl gydymo galimybių, reikia atsižvelgti į biologinius veiksniai, tai yra: lytį,

ekspresuojamus hormonų receptorius ir atsaką į gydymą (1). Be pagrindinių vėžio gydymo metodų (operacinio, spindulinio ir chemoterapijos) – sisteminiam adjuvantiniam gydymui skiriamas tamoksifenas išlieka vyrų krūties vėžio gydymo standartas (9). Vyrų, sergančių krūties vėžiu, išgyvenamumas išlieka santykinai prastas dažnai dėl pavėluotos diagnozės nustatymo (8). Šioje literatūros apžvalgoje apibendrinamos dabartinės žinios apie vyrų krūties vėžį, priežastis, diagnostiką ir aptariamąsias krūties vėžio gydymo galimybes.

Darbo tikslas: Išanalizuoti retos onkologinės ligos – vyrų krūties vėžio – etiologiją, diagnostikos ir gydymo metodus naujausios mokslinės literatūros kontekste.

Uždaviniai:

1. Aptarti vyrų krūties vėžio rizikos veiksnius.
2. Išanalizuoti vyrų krūties vėžio diagnostikos metodus, jų privalumus ir trūkumus.
3. Apžvelgti naujausioje mokslinėje literatūroje aprašomus vyrų krūties vėžio gydymo metodus, jų efektyvumą ir pašalinius poveikius.

LITERATŪROS APŽVALGA

APIBRĖŽIMAS IR EPIDEMIOLOGIJA

Vyrų krūties vėžys yra retas onkologinis susirgimas (4,10–28). Vyrų krūties vėžys sudaro mažiau nei 1 % tarp visų vyrų onkologinių ligų ir mažiau nei 1 % visų krūties vėžio atvejų pasaulyje (1,2). Mažiau nei 0,2 % su vėžiu susijusių vyrų mirčių gali būti siejama su vyrų krūties vėžiu (1). Vyrų sergamumas krūties vėžiu per pastaruosius 25 metus išaugo 26 % (29,30). Daugiau nei 40 % vyrų, sergančių krūties vėžiu, liga diagnozuojama III/IV stadijoje, o šiaurės afriekiečiams šis procentas siekia 50–60 % (16). Senstant populiacijai sergamumas onkologinėmis ligomis didėja (2). Tiek vyrams, tiek moterims krūties vėžio atvejų skaičius stipriai išauga pasiekus penktąjį gyvenimo dešimtmetį (1).

Lietuvos vėžio registro duomenimis 2012 m. Lietuvoje nustatytas didžiausias susirgimų skaičius (16 atvejų) 2011–2015 metų laikotarpyje (1 lentelė) (31). 2011 m. didžiausias sergamumas (5 atvejai) buvo nustatytas II stadijoje, tai sudarė 35,7 %, 2012 m. – 6 atvejai II stadijoje, tai sudarė 37,5 %, 2013 m. – 4 atvejai III stadijoje, tai sudarė 40 %, 2014 m. – 7 atvejai II stadijoje, tai sudarė 50,0 %, 2015 m. – 3 atvejai I stadijoje, tai sudarė 37,5 % (31–33). 2011 m. Lietuvoje didžiausias susirgimų skaičius (3 atvejai) vyravo 55–59 metų vyrų amžiaus grupėje, 2012 m. – 4

atvejai vyravo 65–69 metų vyrų amžiaus grupėje, 2014 m. – 4 atvejai vyravo ir 70–74 m., ir 75–79 metų vyrų amžiaus grupėje, 2015 m. – 3 atvejai vyravo 75–79 metų vyrų amžiaus grupėje (31–33). Lietuvos vėžio registro duomenimis 2014 m. vyrų krūties vėžio mirtingumas buvo didžiausias (8 atvejai) 2011–2015 metų laikotarpyje (32). 2014 m. didžiausias mirtingumas (2 atvejai) buvo nustatytas 55–59 metų vyrų amžiaus grupėje (32). 2014 m. gruodžio 31 d. duomenimis nuo diagnozės nustatymo praėjus 1 metams ir daugiau išgyveno 73 vyrai, penkerius metus ir daugiau išgyveno 44 pacientai, dešimt metų ir daugiau išgyveno 20 pacientų, iš viso išgyveno – 83 pacientai, ir tai sudarė didžiausią atvejų skaičių 2011–2015 metų laikotarpyje (32).

1 lentelė. 2011–2015 metų Lietuvos vyrų krūties vėžio registro duomenys (31–33).

	2011	2012	2013	2014	2015
Sergamumas (atvejų sk.):					
Iš viso	14	16	10	14	8
Sergamumas pagal stadijas (atvejų sk. ir %):					
I stadija	3 (21,4%)	3 (18,8%)	1 (10%)	4 (28,6%)	3 (37,5%)
II stadija	5 (35,7%)	6 (37,5%)	1 (10%)	7 (50,0%)	2 (25,0%)
III stadija	4 (28,6%)	4 (25,0%)	4 (40%)	1 (7,1%)	1 (12,5%)
IV stadija	1 (7,1%)	2 (12,5%)	3 (30%)	1 (7,1%)	-
Nenurodyta	1 (7,1%)	1 (6,3%)	1 (10%)	1 (7,1%)	2 (25,0%)
Sergamumas pagal amžiaus grupes (atvejų sk.):					
35-39	1	1	-	1	1
40-44	2	1	-	-	-
45-49	1	1	2	-	-
50-54	1	-	1	1	1
55-59	3	1	1	2	-
60-64	-	2	-	-	-
65-69	1	4	2	2	1
70-74	2	2	-	4	1
75-79	2	3	2	4	3
80-85	1	-	1	-	1
85+	-	1	1	-	-
Mirtingumas (atvejų sk.):					

Iš viso	4	2	4	8	5
Mirtingumas pagal amžiaus grupes (atvejų sk.):					
35-39	1	-	-	-	-
40-44	-	-	-	-	-
45-49	-	1	-	1	-
50-54	-	-	-	-	-
55-59	1	-	-	2	1
60-64	-	-	-	1	1
65-69	-	-	-	1	2
70-74	1	1	2	1	-
75-79	1	-	1	1	1
80-85	-	-	-	1	-
85+	-	-	1	-	-
Išgyvenamumas po diagnozės nustatymo (atvejų sk.):					
≥ 1	55	68	72	73	70
≥ 5	33	39	44	44	40
≥ 10	11	15	21	20	20
Išgyveno iš viso	67	79	81	83	74

PRIEŽASTYS IR RIZIKOS VEIKSNIAI

Vyrų krūties vėžio atsiradimui įtakos turi genetiniai rizikos veiksniai, tai yra: teigiama šeiminė ligos anamnezė – keli krūties vėžio atvejai artimiems giminaičiams šeimoje, ir mutacijas predisponuojantys genai (BRCA2, BRCA1, CHEK2, PALB2), bei aplinkos rizikos veiksniai ir hormonų disbalansas (2 lentelė) (2).

Amžius taip pat yra svarbus vyrų krūties vėžio rizikos veiksnys (34). Vyrų krūties vėžio rizika didėja su amžiumi (20). Nors vyrų krūties vėžys pasitaiko visose amžiaus grupėse, tačiau jis dažniausiai diagnozuojamas vidutiniškai 60–70 metų vyrams (10).

BRCA2 geno mutacijos yra laikomos svarbiu vyrų krūties vėžio išsivystymo genetiniu rizikos veiksniu (2,35). Populiacijos tyrimais nustatyta, kad iki 4 % krūties vėžiu sergančių vyrų turi BRCA1 geno mutacijų, o 4–16 % – BRCA2 geno mutacijų (36). 5–10 % moterų, sergančių krūties vėžiu, nustatyta BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijų (36). Tarp vyrų iki 70 metų, turinčių BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijų, bendra rizika susirgti krūties vėžiu yra atitinkamai 1,2 % ir 6,8 % (36).

Asmenims, turintiems BRCA2 geno mutacijų, rizika susirgti krūties vėžiu sudaro 6,9 % ir tai yra maždaug 80–100 kartų didesnė rizika nei visos populiacijos (2). BRCA genų mutacijos padidina riziką išsivystyti ne tik krūties, bet ir prostatos, kasos, gaubtinės žarnos, skrandžio ir odos vėžiui (2). Kitų genų, tokių kaip CHEK2, PALB2 ir PTEN mutacijos yra retesnės, tačiau jos taip pat padidina vyrų krūties vėžio riziką (36). CHEK2 1100delC mutacija sudaro 9 % vyrų krūties vėžio atvejų ir padidina vyrų krūties vėžio riziką 10 kartų palyginti su bendra populiacija (2). Įvertinus visus šiuos genus, daugiau nei 20 % krūties vėžiu sergančių pacientų gali turėti identifikuojamą paveldimą krūties vėžio rizikos veiksnių (36). Genetinė variacija CYP17 gene, koduojančiame fermentą, atsakingą už lytinių hormonų gamybą, yra krūties ir prostatos vėžio rizikos veiksnys (1). Paveldimo rizikos veiksnio nustatymas gali turėti įtakos rekomendacijoms dėl kitų vėžio tipų atrankos tyrimų, siūlyti šeimos narių patikrą dėl paveldimų rizikos veiksnių ir nustatyti gydymo galimybes pacientams, sergantiems metastazavusiu krūties vėžiu (36).

Vyrams su teigiama šeimine krūties ar kiaušidžių vėžio ligos istorija iki 33 % padidėja vyrų krūties vėžio išsivystymo rizika (2). 15–20 % vyrų, sergančių krūties vėžiu, turi teigiamą šeiminių krūties ar kiaušidžių vėžio ligos istoriją (37). Teigiama moterų ar vyrų krūties vėžio anamnezė tarp pirmos eilės giminaičių 2–3 kartus padidina vyrų krūties vėžio riziką (2).

Vyrų krūties vėžys yra jautrus lytinių hormonų disbalansui, kurį sąlygoja estrogenų kiekio perteklius ir testosterono trūkumas (2). Perteklinę estrogenų gamybos stimuliaciją gali sukelti kepenų funkcijos sutrikimas (kepenų cirozė), nutukimas, hormonų terapija, skydliaukės ligos, marihuanos vartojimas ir paveldimos ligos, pavyzdžiui, Klainfelterio sindromas (29). Klainfelterio sindromas – reta genetinė būklė, kuriai būdinga papildoma X chromosoma (47 XXY kariotipas) (1). Klainfelterio sindromo metu pakinta androgenų ir estrogenų santykis, padidėja gonadotropinų kiekis, būdinga sėklidžių disgenezė, ginekomastija (1). Švedijos vėžio registro duomenimis, vyrų, sergančių Klainfelterio sindromu, krūties vėžio rizika padidėja 50 kartų lyginant su vyrais, kurie šia liga neserga (5,30). Gydant prostatos vėžį arba skiriant estrogenus transseksualiems asmenims padidėja vyrų krūties vėžio rizika (2,30). Be to, sėklidžių ligos (kriptorchizmas, orchitas) ir sėklidžių pažeidimas gali būti susiję su mažesne androgenų gamyba ir padidėjusiu estrogenų ir androgenų santykiu (29).

Radiacijos poveikis yra svarbus vyrų krūties vėžio išsivystymo rizikos veiksnys (4,30). Įrodymai buvo gauti iš atominės bombos sprogimus išgyvenusių žmonių tyrimų (5). Nuo 1958 iki 1998 m. 15 880 japonų vyrų grupėje buvo pastebėtas išaugęs vyrų krūties vėžio dažnis (5). Taip pat padidėjusi vyrų krūties vėžio rizika yra susijusi su aukštesne socialine ir ekonomine padėtimi ir aukštesniu išsilavinimu (2). Vyrų krūties vėžys yra labiau paplitęs tarp tam tikrų rasinių ir etninių grupių (34). Kalifornijos vėžio registro ir nacionalinės vėžio duomenų bazės duomenimis vyrų krūties vėžys yra dažnesnis tarp afroamerikiečių (<65 metų) ir turi 76 % didesnę mirties nuo krūties vėžio

riziką palyginti su panašaus amžiaus baltaodžiais vyrais (34). Vyrai, kuriems nustatytas vėžys vienoje krūtyje, turi 30 kartų didesnę riziką krūties vėžio išsivystymui kitoje krūtyje (2).

2 lentelė. Vyrų krūties vėžio rizikos veiksniai (1,2,4,5,29,34,36,37).

	Vyrų krūties vėžio rizikos veiksniai
Genetiniai	Šeiminė anamnezė, BRCA2, BRCA1, CHEK2, PALB2, PTEN, CYP17 mutacijos.
Hormoniniai	Klaimfelterio sindromas, kepenų cirozė, egzogeninių estrogenų vartojimas (gydant prostatos vėžį, transseksualiems asmenims), nutukimas, sėklidžių ligos (kriptorchizmas, orchitas), sėklidžių pažeidimas, skydliaukės ligos, marihuanos vartojimas.
Kiti	Amžius, radiacijos poveikis, rasė (juodaodžiai vyrai), aukšta socioekonominė padėtis.

HISTOLOGINIAI TIPAI

Krūties vėžys tiek vyrams, tiek ir moterims gali kilti iš latakus ar skilteles (lobules) dengiančio epitelio ląstelių ir atitinkamai vadintis duktaline ar lobuline karcinoma (38). Duktalinė karcinoma in situ (DCIS) – tai neinvazinis krūties vėžys, lokalizuotas pieno latakėlius išklojančiose ląstelėse (38). Duktalinė karcinoma in situ yra labiausiai paplitęs vyrų krūties vėžio pirmtakas (98 %) (34). Duktalinė karcinoma in situ vyrams randama retai, o invazinis vyrų krūties vėžys sudaro beveik 85 % (4). Vyrams apie 10 % pasireiškia duktalinė karcinoma in situ, likusius 90 % sudaro invazinė duktalinė karcinoma (1). Invazinė duktalinė karcinoma – tai invazinis krūties vėžys, išplitęs už latakų ribų (38). Invazinė duktalinė karcinoma yra pats dažniausias vyrų krūties vėžio histologinis tipas (16).

Lobulinis vėžys yra retas (<0,5 %), nes vyrų krūtyje yra labai mažai skiltelių (lobulių) (34). Lobulinė karcinoma in situ (LCIS) – tai neinvazinis vyrų krūties vėžys, lokalizuotas tik skiltelėse (lobulėse) (38). Lobulinė karcinoma in situ yra abiejų krūčių invazinio vėžio išsivystymo rizikos veiksnys (3,38). Invazinė lobulinė karcinoma – tai invazinis krūties vėžys, išplitęs už skiltelių (lobulių) ribų (38). Invazinė duktalinė karcinoma sudaro 89 %, o lobulinė karcinoma 1 % invazinio krūties vėžio (1). Kiti mažiau paplitę histologiniai tipai, tai yra: papiliarinis, medulinis ir gleivinis, buvo nustatyti atitinkamai 2 %, 2 % ir 1 % vyrų (4). Kribriforminis, tubularinis, metaplastinis, adenoidinis cistinis ir kiti sudaro <1 % (37).

GENETINIAI SUBTIPAI

Vyrų krūties vėžys skirstomas į genetinius subtipus pagal estrogenų receptorių (ER), progesterono receptorių (PR) ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 – HER2 (*angl. human epidermal growth factor receptor 2*) raišką (39). Išskiriami keturi pagrindiniai genetiniai subtipai: luminalinis A (ER+, PR+, HER2-), luminalinis B (ER+, PR+, HER2+), HER2 teigiamas (ER-, PR-, HER2+), trigubai neigiamas (ER-, PR-, HER2-) (20). Dažniausias vyrų krūties vėžio genetinis subtipas yra luminalinis A (ER+, PR+, HER2-) (16). Didžioji dauguma vyrų krūties vėžio turi teigiamą estrogenų ir progesterono receptorių (ER+ ir PR+) raišką ir neturi žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 (HER2-) (4). Vyrų krūties vėžys yra labiau teigiamas hormonų receptoriams (HR+) nei moterų krūties vėžys (atitinkamai ER: >90 % ir 76 % ir PR: >75 % ir 60 %) (16). Dideliame tarptautiniame vyrų krūties vėžio programos konsorciame Cardoso F. ir kt. retrospektyviai įvertino 1483 pacientus nuo 1990 iki 2010 metų. (4). 99 % pacientų buvo nustatyta estrogenų receptorių raiška, 82 % – progesterono receptorių raiška, 8,7 % – HER2 neigiamas ir tik 0,3 % – trigubai neigiamas krūties vėžys (4). Tam tikri molekuliniai savybių skirtumai taip pat buvo pastebėti skirtingose rasėse (4). Atliekant didelę retrospektyvinę 606 pacientų analizę, buvo nustatyta, kad juodaodžiams ne ispanams nustatoma daugiau trigubai neigiamų navikų nei baltiesiems ne ispanams (4). Kitame tyrime remiantis priežiūros, epidemiologijos ir galutinių rezultatų – SEER (*angl. Surveillance Epidemiology and End Results*) programos duomenimis nuo 2010 iki 2017 metų stebėti 2389 vyrai, sergantys invaziniu krūties vėžiu (39). Tyrimas parodė, kad didžioji dauguma – 84,1 % vyrų krūties vėžio buvo luminalinio A genetinio subtipo (HR+/HER2-), 12,7 % vyrų krūties vėžio – luminalinio B subtipo (HR+/HER2+), 2,3 % – trigubai neigiamo subtipo (HR-/HER2-) ir 0,8 % vyrų krūties vėžio – HER2 teigiamo subtipo (HR-/HER2+) (39). Keletas mažesnių tyrimų taip pat suskirstė vyrų krūties vėžį į genetinius subtipus (39). Visuose šiuose tyrimuose luminalinio A (HR+/HER2-) krūties vėžio dažnis svyravo nuo 29 iki 98 %, luminalinio B (HR+/HER2+) svyravo nuo 0 iki 71 %, trigubai neigiamo nuo 0 iki 6 % ir HER2 teigiamo (HR-/HER2+) nuo 0 iki 9 % (39).

INDIKACIJOS GENETINIAMS TYRIMAMS

Ekspertų grupė rekomenduoja svarstyti galimybę atlikti genetinius tyrimus visiems krūties vėžiu sergantiems vyrams (36). Remiantis Europos medicininės onkologijos draugijos – ESMO (*angl. European Society for Medical Oncology*) gairėmis, vyriška lytis yra indikacija genetiko konsultacijai ir genetiniams tyrimams dėl BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijų, jei vyrui nustatytas krūties vėžys (3). Remiantis nacionalinio visapusiško vėžio tinklo – NCCN (*angl. National Comprehensive Cancer Network*) ir Amerikos klinikinės onkologijos draugijos – ASCO (*angl. American Society of Clinical Oncology*) gairėmis, genetinės konsultacijos ir genetiniai tyrimai turi

būti atliekami visiems vyrams, kuriems nustatytas krūties vėžys (4). Taip pat pacientas gali būti tiriamas ir dėl kitų didelės rizikos mutacijų, jei yra gydančio gydytojo poreikis tyrimams atlikti (3).

REKOMENDACIJOS NUSTAČIUS GENO MUTACIJĄ

Remiantis nacionalinio visapusiško vėžio tinklo (NCCN) naujausiomis gairėmis, vyrams, turintiems BRCA genų mutacijų, nuo 35 metų amžiaus rekomenduojama atlikti krūtų savityrą ir kas 12 mėnesių klinikinę krūtų patikrą (40). Vyrams, turintiems BRCA genų mutacijų ir esant ginekomastijai, nuo 50 metų amžiaus arba dešimt metų iki anksčiausiai žinomo krūties vėžio atvejo šeimos istorijoje rekomenduojama kasmetinė mamografinė patikra (40).

DIAGNOSTIKA

Vyrų krūties vėžys diagnozuojamas atliekant klinikinį ištyrimą, radiologinį įvertinimą (mamogramos ir ultragarsinis tyrimas) bei audinių biopsiją – auksinis standartas – storos adatos (stulpelinė, šerdinė) biopsija (gaunamas histologinis tyrimas) (16). Dažniausias vyrų krūties vėžio simptomas yra neskausmingas spenelio sritį ir areolę pažeidžiantis darinys, kuris 75 % atvejų pasireiškia atskirai arba kartu su kitais simptomais (16). Darinys dažniau randamas kairėje krūtyje nei dešinėje, o skausmas pasireiškia 5 % visų pacientų (16). Vyrų krūties vėžys dažniau pažeidžia odą nei moterų krūties vėžys, atitinkamai 40 % ir 5–10 %, kadangi naviką apgaubiančio audinio (liaukinio audinio) vyrai turi mažiau, be to vyrams dažniau nei moterims pažeidžiamas spenelis, atitinkamai 48 % ir 5–10 % (34). Kadangi vyrų krūtyje yra mažiau liaukinio audinio, speneliai gali būti pažeidžiami piktybinio proceso pradžioje: 6 % pacientų atsiranda išopėjimas, 6 % – išskyros, 9 % – spenelio įtraukimas (16). Kai išskyros iš spenelių yra tik kraujingos bečiuopiamo darinio, diagnozė gali būti nustatyta anksti ir dažniausiai tai būna žemo ar vidutinio laipsnio duktalinė karcinoma in situ (16). Ne tik odos įtraukimas ar išopėjimas, bet ir limfmazgių pažeidimas signalizuoja apie vyrų krūties vėžį (16). Anatomiškai vyrų krūties audinys glaudžiai priglunda prie odos ir krūtinės fascijos ir dalijasi limfos nutekėjimu su oda per subareolinį rezginį į pažastį (34). Vyrams dėl santykinio krūties audinio (liaukinio audinio) trūkumo vėžys formuojasi arčiau odos ir spenelių, todėl padidėja ankstyvų regioninių metastazių tikimybė (34). Vyrų krūties vėžys dažniau nei moterų metastazuoja į pažasties limfmazgius, atitinkamai 60–80 % ir 10–15 % (34). Pedžeto liga yra reta, ja serga tik 1 % pacientų, vidutiniškai liga prasideda nuo 60 metų amžiaus, panašiai kaip ir kitų vyrų, sergančių krūties vėžiu (16). Pedžeto liga primena egzema spenelio ir areolės srityje, diferencinėje diagnostikoje Pedžeto liga ekskliuduojama arba patvirtinama atliekant biopsiją (10).

Mamograma yra krūtų rentgeno nuotrauka, kuri leidžia aptikti krūties vėžį, o mamografija – krūtų tyrimo metodas, kurio metu naudojami rentgeno spinduliai (41). Mamografija gali nustatyti piktybinius krūties navikus, tyrimo jautrumas yra 92–100%, o specifiškumas – 90 % (16). Mamogramoje vyrų krūties vėžys dažniausiai matomas kaip ekscentriškas, spenelio sritį ir areolę pažeidžiantis darinys su netaisyklingais kraštais (5). Mikrokalcinatai nėra būdingi vyrų krūties vėžiui (16).

Ultragarsinis tyrimas gali būti naudingas nustatant stadiją, nes diagnozuojant vyrų krūties vėžį reikšmingai daliai pacientų nustatoma metastazių pažastų limfmazgiuose (16). Ultragarsinis tyrimas taip pat atliekamas norint ištirti ne tik pažasties, bet ir viršraktikaulinius, poraktikaulinius bei vidinius krūties limfmazgius, kuriuose gali būti krūties vėžio metastazių (16). Atliekant ultragarsinį tyrimą stebimi vyrų krūties vėžiui būdingi požymiai: hipoechogeninis darinys su netaisyklingais arba neaiškiais kraštais, gali būti padidėję ir specifiškai pakitę pažasties limfmazgiai (16). Vyrų krūties vėžio diagnozei patvirtinti – atliekama storos adatos (stulpelinė, šerdinė) biopsija (5).

Ginekomastija yra vyrų gerybinė krūties audinio proliferacija su latakų hiperplazija ir periduktaline stromos proliferacija (34). Pagal mamografinius vaizdus išskiriami trys ginekomastijos potipiai: mazginė, dendritinė ir difuzinė (34). Mazginė ginekomastija atrodo kaip subareolinis darinys ir gali imituoti vėžį (34). Dendritinė ginekomastija turi klasikinę liepsnos arba vėduoklės formos konfigūraciją (34). Difuzinė ginekomastija dažniausiai stebima pacientams, kuriems skiriami egzogeniniai estrogenai ir primena tankų liaukinį audinį moters krūtyje (34).

Amerikos radiologijos koledžo (*angl. American College of Radiology*) atnaujintose gairėse, pacientams, kuriems yra klinikinių ginekomastijos ar pseudoginekomastijos požymių ir simptomų, patvirtinimas vaizdiniais tyrimais yra nerekomenduojamas (4). Jaunesniems nei 25 metų vyrams, kuriems palpuojamas krūties darinys yra neaiškus, pirmo pasirinkimo tyrimas – ultragarsinis tyrimas (5). Vyresniems nei 25 metų vyrams, kuriems fizinės apžiūros metu radiniai yra neaiškūs, turėtų būti atliekama mamografija arba skaitmeninė krūtų tomosintezė (4). Pacientams, kuriems dėl darinio krūtyje yra įtariamas krūties vėžys, mamografija arba skaitmeninė krūtų tomosintezė turėtų būti atliekama neatsižvelgiant į paciento amžių (4). Taip pat būtina tokio darinio biopsija – pakitimų verifikacijai (5).

Krūtų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo su kontrastine medžiaga naudojimas sparčiai auga tobulėjant technologijoms (42). Tyrimai rodo, kad MRT yra jautriausias radiologinis tyrimas diagnozuojant krūties vėžį ir lenkia mamografiją ir ultragarsinį tyrimą (42). Tačiau vyrų krūties vėžio diagnostikoje MRT tyrimas yra naudojamas retai, kadangi daugeliu atvejų diagnostika apsiriboja ultragarsiniu tyrimu ir mamografija (42). Pirminio krūtų naviko paieška nustatant krūties vėžio metastazių pažasties limfmazgiuose nesant vėžio židinio matomo mamografija

ir ultragarsu, taip pat neoadjuvantinės chemoterapijos atsako įvertinimas, gali būti indikacija atlikti MRT tyrimą vyrams (42). Tačiau pažymėtina, kad didžiajai daliai pacientų užtenka įvertinti neoadjuvantinės chemoterapijos atsaką atliekant mamografiją ir ultragarsinį tyrimą (42).

Asimptomiems pacientams radiologiniai tyrimai (krūtinės ląstos rentgenograma, kaulų scintigrafija, ultragarsinis kepenų tyrimas, kompiuterinės tomografijos tyrimas, FDG–PET–KT (pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija, naudojant fluorodeoksigliukozę)) nėra rekomenduojami (3). Šie tyrimai atliekami didelės rizikos pacientams dėl ligos išplitimo tikslinimo (3). Krūtinės ląstos rentgenograma gali būti atliekama dėl galimo krūties vėžio išplitimo į plaučius (43). Kaulų scintigrafija atliekama siekiant įvertinti ligos išplitimą kauluose (43). Kompiuterinės tomografijos tyrimas leidžia įvertinti organų: plaučių, kepenų, kaulų ir limfmazgių, būklę (43). Pozitronų emisijos tomografija dažnai kombinuojama kartu su kompiuterinės tomografijos tyrimu dėl tikslesnio naviko dydžio ir lokalizacijos nustatymo (43). FDG–PET–KT tyrimas atliekamas norint įvertinti regioninių, tolimų limfmazgių įtraukimą į ligos procesą, atokiausias metastazes, aptikti pirminį naviką, įvertinti gydymo atsaką (44).

GYDYMAS

Vyrų krūties vėžio gydymas daugiausia remiasi klinicine praktika, pritaikyta gydant moteris, sergančias krūties vėžiu (1).

Gydymas turėtų būti atliekamas specializuotuose krūties skyriuose/centruose ir kiekvienas atskiras atvejis aptariamas multidisciplininėje komandoje, kuri specializuojasi krūties vėžio srityje, ją sudaro: gydytojai onkologai chemoterapeutai, gydytojai krūties chirurgai, gydytojai onkologai radioterapeutai, gydytojai radiologai, gydytojai patologai, gydytojai genetikai ir slaugytojos (arba kiti apmokyti sveikatos priežiūros specialistai) (3).

Ankstyvos stadijos vyrų krūties vėžio gydymo galimybės

Ankstyvos stadijos vyrų krūties vėžys gydomas taikant chirurginį gydymą, spindulinę terapiją, chemoterapiją ir hormonų terapiją (1 paveikslas) (1). Įprastai vyrai, sergantys krūties vėžiu, gydomi atliekant modifikuotą radikalią mastektomiją su tos pačios pusės pažasties limfmazgių pašalinimu arba sarginio (sentinelinio) limfmazgio biopsija (1,19). Šiuo metu labiausiai paplitęs chirurginis gydymas yra modifikuota radikali mastektomija, o krūtį tausojantis gydymas (lumpektomija ir spindulinė terapija) atliekamas ne daugiau kaip vienam iš septynių pacientų (30). Tuo tarpu esant moterų krūties vėžiui ankstyvoje stadijoje dažniausiai atliekama krūtį tausojanti operacija (5). Taip pat tam tikrais atvejais gali būti atliekamos krūtų išsaugojimo arba spenelius ar

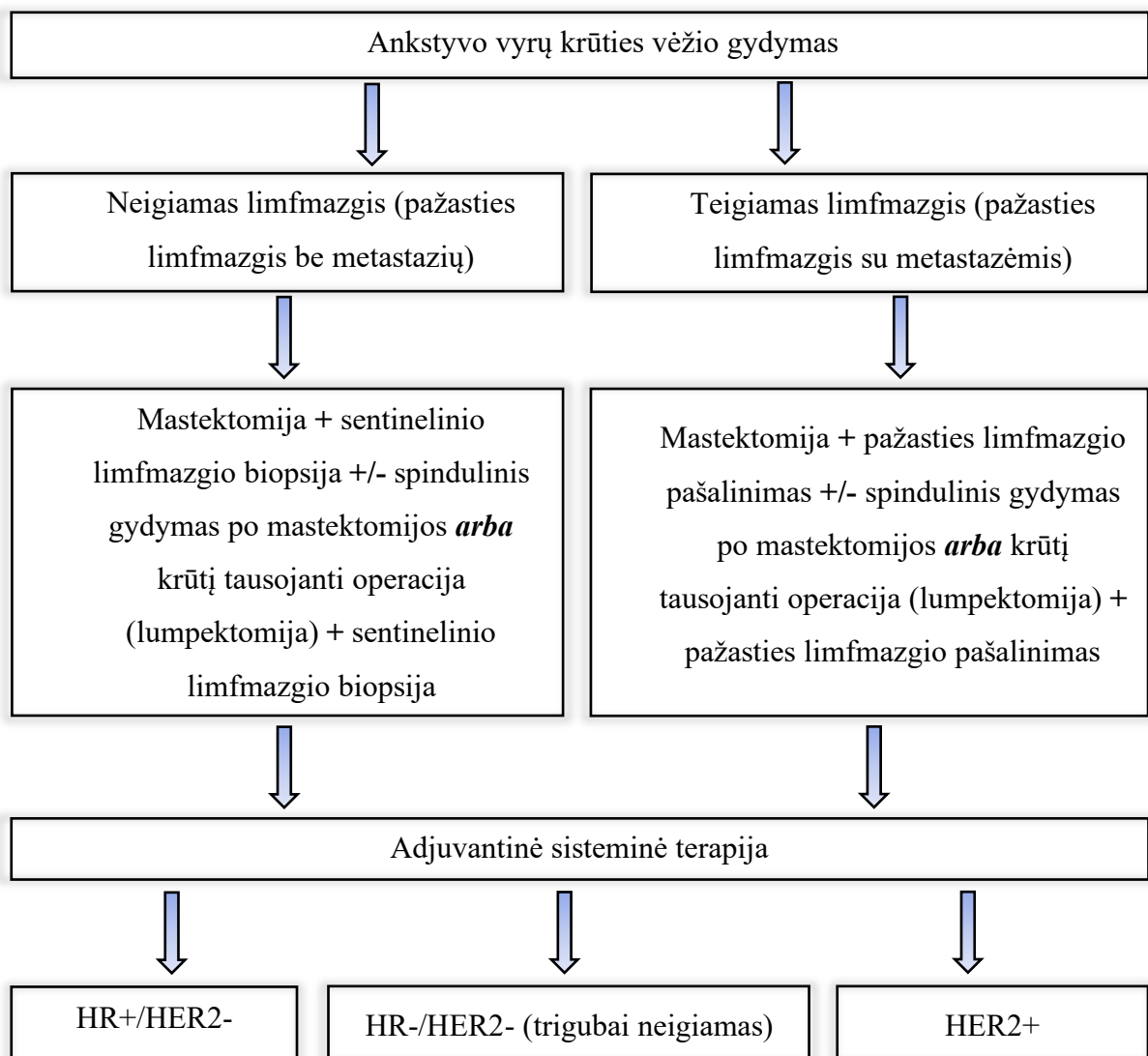
odą tausojančios mastektomijos – naudojami onkoplastiniai metodai, atsižvelgiant į fizinės išvaizdos pasikeitimo pasekmių psichologinį ir emocinį poveikį vyrams (1). Chemoterapijai ir spindulinei terapijai taikomos panašios indikacijos ir režimai kaip ir moterų krūties vėžiui (30). Vyrams dažniau nei moterims atliekama mastektomija ir taikoma adjuvantinė spindulinė terapija, nes vyrams liga dažniau diagnozuojama vėlyvesnėse stadijose kartu su spenelių ir odos įtraukimu į ligos procesą (1). Gydytojai, skiriantys chemoterapiją, vertina tuos pačius onkologinės ligos veiksnius – vertinant ligos išplitimą ir naviko savybes (naviko dydį, limfmazgių įtraukimą, hormonų receptorių raišką, HER2 raišką, naviko diferenciacijos laipsnį, histologinę formą, atokias metastazes bei genetinius faktorius) krūties vėžiu sergantiems vyrams kaip ir moterims, sergančioms ankstyvos stadijos liga (1). Keletas stebėjimo tyrimų parodė, kad vyrų, kuriems buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija, mirtingumas ir ligos pasikartojimo dažnis yra mažesnis nei chemoterapijos netaikant (4). Viename perspektyviame Nacionalinio vėžio instituto tyrime 1974–1988 m. daugiau nei 20 metų buvo stebimas 31 vyras, sergantis II stadijos krūties vėžiu su limfmazgių pažeidimu (4). Visiems pacientams buvo atlikta mastektomija, po kurios buvo skirta 12 ciklofosfamido, metotreksato ir fluorouracilo (CMF) ciklą (4). Buvo nustatytas padidėjęs 5, 10 ir 20 metų išgyvenamumas (4). Kitas nedidelis perspektyvus tyrimas parodė panašius rezultatus (4). Visiems pacientams, kuriems taikoma adjuvantinė chemoterapija, turi būti pasiūlyta konsultacija dėl vaisingumo išsaugojimo procedūrų (19). Prieš skiriant chemoterapijos vaistus su alkilinančiomis medžiagomis galima pasiūlyti kitas vaisingumą išsaugoti skirtas procedūras, įskaitant spermą krioconservavimą (19).

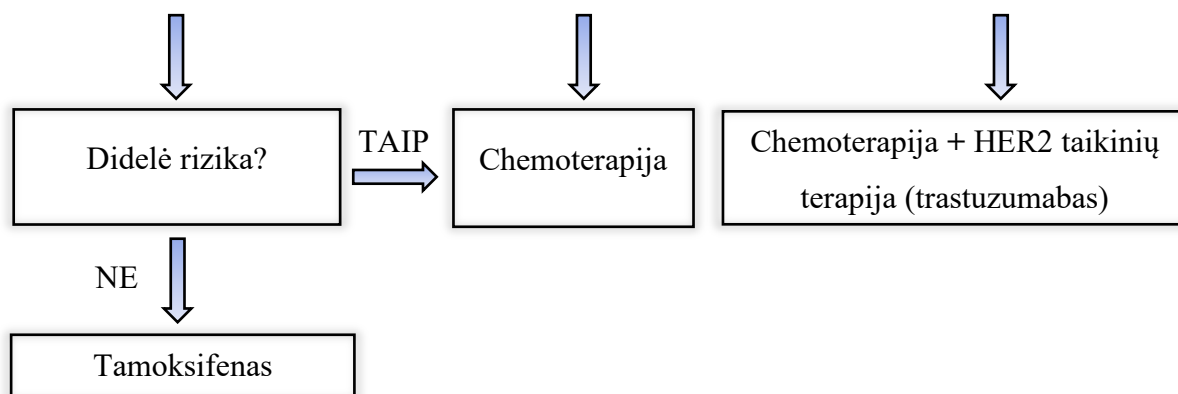
Didžioji dauguma vyrų krūties vėžio turi teigiamus hormonų receptorių, todėl skiriama adjuvantinė hormonų terapija (36). Apie 99 % vyrų krūties vėžio yra teigiami estrogenų receptorių, 81 % – teigiami progesterono receptorių (36). Dėl to remiantis ASCO rekomendacijomis, vyrai, sergantys hormonų receptorių teigiamu krūties vėžiu, turėtų būti gydomi tamoksifenu (36,45). Aromatazės inhibitoriai dažniausiai nenaudojami pradiniam vyrų krūties vėžio gydymui (1). Duomenų apie aromatazės inhibitorių naudojimą ankstyvos stadijos krūties vėžiu sergantiems vyrams yra nedaug (36). Vyrų, gydytų aromatazės inhibitoriais, išgyvenamumas buvo mažesnis lyginant su vyrais, gydytais tamoksifenu, dėl šios priežasties gydyti vyrus aromatazės inhibitoriais atskirai nerekomenduojama (36). Tamoksifenas, selektyvus estrogenų receptorių modulatorius, šiuo metu vartojamas kaip hormonų terapija moterų ir vyrų krūties vėžiui gydyti, atsižvelgiant į tai, kad beveik visi vyrų krūties vėžiai yra ER+, ir įrodyta, kad tamoksifenas pagerina išgyvenamumą sergant ER+ moterų krūties vėžiu (1). Remiantis ASCO gairėmis, visiems vyrams, kurie gydomi adjuvantine hormonų terapija, sergantiems HR+ krūties vėžiu, turi būti taikomas pradinis 5 metų gydymas tamoksifenu (4,36,45). Tamoksifeno standartiškai skiriama 20 mg per parą 5 metus (19). Vyrams, sergantiems hormonų receptorių teigiamu krūties vėžiu, kurie yra kandidatai į

adjuvantinę hormonų terapiją, esant kontraindikacijų vartoti tamoksifeną, reikia skirti gonadotropiną atpalaiduojančio hormono agonistą/antagonistą kartu su aromatazės inhibitoriumi (GnRH/AI) (4,19,36,45). Aromatazės inhibitorius, kaip atskiras vaistas, neturėtų būti naudojamas kaip adjuvantinis sisteminis gydymas krūties vėžiu sergantiems vyrams (3). Vyrams, kurie baigė 5 metų gydymo kursą tamoksifenu, toleravo gydymą ir turi didelę ligos pasikartojimo riziką, gali būti pratęstas gydymas tamoksifenu papildomai 5 metams (36,45). Sprendimas pratęsti gydymą iki 10 metų turi būti individualizuotas, atsižvelgiant į prognostinius rizikos veiksnius (limfmazgių būklę, naviko dydį ir laipsnį), pasikartojimo riziką, toksiškumą (4,19,36). Remiantis klinikiniais tyrimais nėra įrodymų dėl adjuvantinės hormonų terapijos trukmės vyrams, sergantiems krūties vėžiu (36). Šios rekomendacijos remiasi geriausia klinicine ekspertų grupės nuomone, pagrįsta asmenine vyrų krūties vėžio gydymo patirtimi ir tyrimais, atliktais su ankstyvos stadijos krūties vėžiu sergančiomis moterimis (36). Nors buvo įrodyta, kad tamoksifenas yra veiksmingas gydant vyrų krūties vėžį, tačiau jis turi ir šalutinių poveikių: gali sukelti karščio bangas, regos pokyčius, pažinimo pokyčius ir sumažėjusį lytinį potraukį (1,19). Taip pat gali padidėti svoris, padidėti trombozių rizika, atsirasti nuotaikų kaita, depresija, virškinimo trakto sutrikimų, kojų mėšlungis (19,29). Tyrimai parodė, kad vyrams, gydytiems tamoksifenu, padidėjo trombozių dažnis, daugiau nei 80 % pasireiškė per pirmuosius 18 mėnesių nuo gydymo pradžios (36). Dėl gyvenimo kokybės suprastėjimo 20–25 % vyrų, sergančių krūties vėžiu, nutraukia tamoksifeno vartojimą dėl šalutinio poveikio (1). Vyrams karščio bangas galima veiksmingai sumažinti ir gydyti vartojant venlafaksiną, kaip ir vyrams, sergantiems prostatos vėžiu, vartojantiems GnRH analogus (29,36). Retrospektyvinė stebėjimo analizė parodė, kad vyrų, sergančių ER+ krūties vėžiu be limfmazgių pažeidimo, išgyvenamumas buvo geresnis vartojant tamoksifeną lyginant su vartojusiais aromatazės inhibitorius (1). Vyrų, sergančių hormonų receptorių teigiama (HR+) liga ir kuriems taikoma adjuvantinė hormonų terapija, reikšmingai ($P=0,007$) didesnė dalis asmenų, vartojusių aromatazės inhibitorius, mirė (32 %), palyginti su tais, kurie vartojo tamoksifeną (18 %) (1). Vyrai, sergantys ankstyvos stadijos krūties vėžiu, neturėtų būti gydomi kaulus modifikuojančiais vaistais – tai vaistai (bisfosfonatai, denozumabas), blokuojantys kaulų destruktiją, stabilizuojantys ir padidinantys kaulų masę, dažniausiai naudojami metastazavusiam vyrų krūties vėžiui, pažeidusiam kaulus, gydyti, kad būtų išvengta ligos recidyvo, tačiau vis tiek galėtų gauti šių vaistų osteoporozės profilaktikai arba gydymui (36,45,46). Remiantis klinikiniais tyrimais su vyrais, sergančiais krūties vėžiu, nėra įrodymų, kurie padėtų atsakyti į klinikinius klausimus, susijusius su kaulus modifikuojančių vaistų vartojimu siekiant išvengti krūties vėžio pasikartojimo (36). Ši rekomendacija atspindi geriausią klinikinę ekspertų grupės nuomonę, pagrįstą asmenine vyrų krūties vėžio gydymo patirtimi ir ekstrapoliacija iš tyrimų su moterimis (36).

Chemoterapija rekomenduojama esant trigubai neigiamam, HER2 teigiamam ir didelės rizikos HER2 neigiamam vyrų krūties vėžiui gydyti (3). Chemoterapija turi būti skiriama 12–24 savaites (4–8 ciklai) (3). Chemoterapijai dažniausiai yra naudojami antraciklinai ir (arba) taksanai, nors atrinktiems pacientams galima naudoti ciklofosfamidą/metotreksatą/5–fluorouracilą (CMF) (3). Doksorubicinas arba epirubicinas yra naudojami kaip antraciklinų grupės vaistai papildomai pridedant ciklofosfamidą (3). Manoma, kad keturi doksorubicino ir ciklofosfamido (AC) ciklai yra vienodai efektyvūs 6 CMF ciklams (3).

HER2 teigiamam vyrų krūties vėžiui kartu su chemoterapija taikoma ir HER2 taikinių terapija (3). Nustatyta, kad trastuzumabas skiriamas kartu su chemoterapija pacientams, kuriems yra didelė HER2 ekspresija ar amplifikacija, maždaug perpus sumažina ligos pasikartojimo ir mirtingumo riziką, palyginti tik su chemoterapijos skyrimu atskirai, todėl ilgalaikis išgyvenamumas be ligos pagerėja 10 %, o bendras išgyvenamumas per 10 metų padidėja 9 % (3). Vienerių metų gydymo trukmė trastuzumabu yra standartas daugumai HER2+ sergančių pacientų (3). Reguliarus širdies veiklos stebėjimas yra privalomas prieš pradedant gydymą trastuzumabu ir gydymo metu (paprastai kas 3–4 mėnesiai), kadangi gali pasireikšti širdies funkcijos sutrikimas (3).





1 paveikslas. Ankstyvo vyrų krūties vėžio gydymas (37).

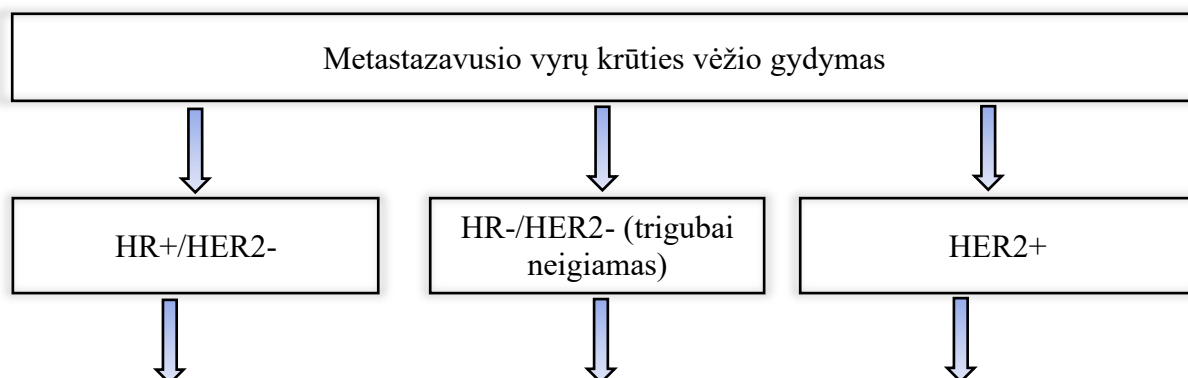
Metastazavusio vyrų krūties vėžio gydymo galimybės

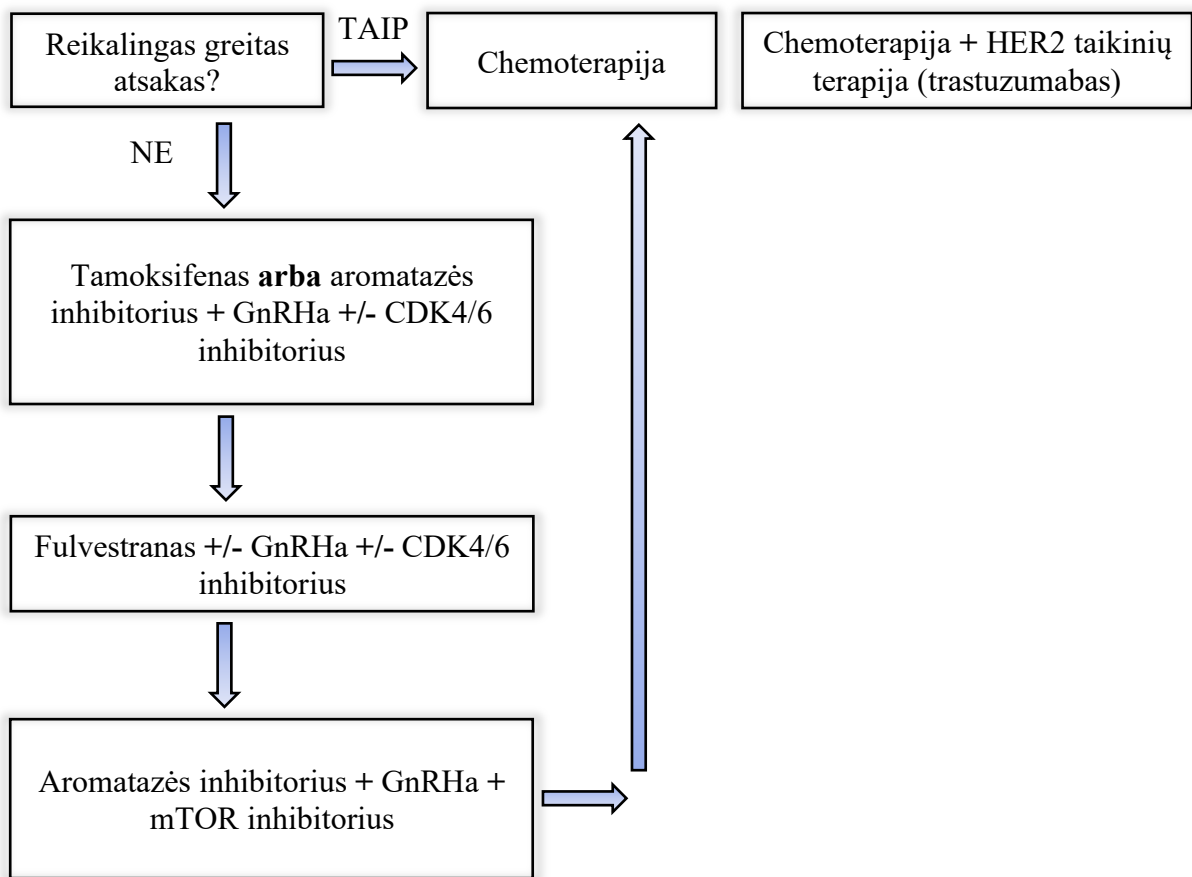
Iprastai vyrų krūties vėžys metastazuoja į pažasties limfmazgius, kaulus, plaučius, kepenis ir smegenis (7). Kohortinio tyrimo metu atrinkti 196 vyrai, sergantys metastazavusiu vyrų krūties vėžiu, su vieno ar daugiau organų įtraukimu į ligos procesą (47). Didžiajai daliai (58 %) pacientų buvo diagnozuota metastazių viename organe (47). Dažniausia tolimųjų metastazių vieta buvo kaulai (81 atvejis), tai sudarė 41 %, metastazės plaučiuose buvo nustatytos 26 pacientams, tai sudarė 13 %, 5 pacientams krūties vėžys metastazavo į kepenis, tai sudarė 3 % ir dviems pacientams krūties vėžys išplito į smegenis, tai sudarė 1 % (47). Tolimosios metastazės dviejuose organuose nustatytos 58 pacientams, iš jų 43 pacientams, kurie sudarė 22 %, krūties vėžio metastazės nustatytos kauluose ir plaučiuose, kitai daliai pacientų diagnozuotos trijų, keturių organų metastazės (47).

Kadangi vyrų krūties vėžys beveik visada yra ER+, metastazavusios ligos gydymui yra svarbi hormonų terapija (2 paveikslas) (1). Remiantis ASCO gairėmis, vyrams, sergantiems progresavusiu ar metastazavusiu HR+ krūties vėžiu, HER2 neigiamu vėžiu, pirmiausia turėtų būti taikoma hormonų terapija kaip pirmos eilės gydymas, o chemoterapija turėtų būti skirta tik esant visceralinei krizei arba greitai progresuojančiai ligai gydyti (4,36,45). Visceralinė krizė apibrėžiama kaip sunkus organų funkcijos sutrikimas, vertinamas pagal požymius ir simptomus, laboratorinius tyrimus ir greitą ligos progresavimą, reikalaujantis greito neatidėliotino gydymo (48). Tamoksifenas yra pirmo pasirinkimo vaistas, nebent gydymo šiuo vaistu metu atsiranda ligos atkrytis (1). Metastazavusiam estrogenų receptorių teigiamam vyrų krūties vėžiui kaip ir ankstyvos stadijos vėžiui skiriama 20 mg tamoksifeno per parą (19). Kaip ir ankstyvos stadijos krūties vėžiui, atsiradus atkryčiui, reikėtų apsvarstyti kitas gydymo galimybes, pavyzdžiui, aromatazės inhibitorių (geriausiai skirti su liuteinizuojančio hormono – atpalaiduojančio hormono agonistu) arba fulvestrantą (1,36).

Moterų, sergančių hormonų receptorių teigiamu metastazavusiu krūties vėžiu, hormonų terapija dažnai derinama su CDK inhibitorių terapija, nes keli tyrimai parodė, kad šis gydymas padidina atsako dažnį ir prailgina išgyvenamumą be progresavimo (36). Duomenų apie CDK4/6 inhibitorių naudą ir neigiamą poveikį vyrams, sergantiems metastazavusiu krūties vėžiu, yra nedaug, tačiau atrinktuose šių tikslinių agentų tyrimuose dalyvavo vyrai ir buvo pranešta apie mažą atvejų skaičių (36). Todėl Maisto ir vaistų administracija – FDA (*angl. Food and Drug administration*) suteikė leidimą naudoti vieną CDK4/6 inhibitorių vyrams, sergantiems metastazavusiu hormonų receptorių teigiamu krūties vėžiu (36). Fulvestranas yra selektyvus estrogenų receptorių reguliatorius (4). Duomenų analizė parodė, kad 23 vyrams, gydytiems fulvestrantu (be GnRH analogo), 26 % buvo dalinis atsakas, o 48 % stabili liga (5). Nustatyta, kad aromatazės inhibitorių derinys su GnRH analogu turi geresnių rezultatų palyginti nei vieno vaisto skyrimas atskirai (4,36). Tačiau aromatazės inhibitoriai gali būti naudojami atskirai, jeigu pacientas netoleruoja kombinuoto gydymo arba yra neišmatuojamas estrogenų kiekis (36). Aromatazės inhibitorių arba fulvestranto veiksmingumo įrodymai esant metastazavusiam ar lokaliai išplitusiam vyrų krūties vėžiui gauti iš atvejų ataskaitų (1). Iš 15 pacientų, sergančių metastazavusiu ar lokaliai išplitusiu vyrų krūties vėžiu ir vartojusių aromatazės inhibitorius, 2 pacientams (13 %) buvo pilnas atsakas, 4 pacientams (27 %) buvo dalinis atsakas, 2 pacientams (13 %) liga išliko stabili, o 7 pacientams (47 proc.) liga progresavo (1). Vidutinis išgyvenamumas be progresavimo – PFS (*angl. progression-free survival*) buvo 4,4 mėnesio (1). Endokrininių ir tikslinių agentų deriniai, tokie kaip mTOR ir CDK inhibitoriai, gali būti naudojami metastazavusiu vyrų krūties vėžiu sergantiems vyrams taip pat kaip ir moterims (1). Metastazavusiam vyrų krūties vėžiui gydyti, kai indikuotina chemoterapija, turi būti naudojami tie patys vaistai ir gydymo algoritmai kaip ir rekomenduojama esant metastazavusiam moterų krūties vėžiui (1). Vyrams, kuriems yra pasikartojantis metastazavęs, hormonų receptoriams teigiamas, HER2 neigiamas krūties vėžys, adjuvantinės endokrininės terapijos metu turi būti pasiūlyta alternatyvi hormonų terapija, išskyrus visceralinės krizės ar greitai progresuojančios ligos atvejais (36,45).

HER2 taikinių terapija gali būti taikoma gydant metastazavusį vyrų krūties vėžį, naudojant tas pačias indikacijas ir derinius, kurie siūlomi ir moterims (36).





2 paveikslas. Metastazavusio vyrų krūties vėžio gydymas (37).

Gydytojai turėtų informuoti pacientus apie ligos pasikartojimo simptomus, tai yra: naujus darinius, kaulų skausmą, krūtinės skausmą, dusulį, pilvo skausmą arba nuolatinius galvos skausmus (36,45). Vyrams, vartojantiems GnRH analogą ir aromatazės inhibitorių, yra didesnė kaulų retėjimo rizika, todėl šios grupės pacientams rekomenduojamas kaulų mineralinio tankio stebėjimas (36). Remiantis NCCN gairėmis, vyrams, sergantiems krūties vėžiu ir vartojantiems GnRH analogą, kaulų tankį rekomenduojama vertinti gydymo pradžioje ir kas dvejus metus (49). Testosterono/androgenų papildų neturėtų vartoti vyrai, sergantys krūties vėžiu (45,36). Krūties vėžio pasikartojimo rizika išlieka 15 metų po pirminio gydymo ir vėliau (36,45). Krūties vėžiu sergančių pacientų priežiūros tęstinumas yra rekomenduojamas ir turėtų būti atliekamas gydytojo, turinčio vėžiu sergančių pacientų stebėjimo ir krūtų ištyrimo patirtį (36,45).

ILGALAIKĖ STEBĖSENA PO GYDYMO

Pirmuosius 2 metus rekomenduojama reguliari patikra kas 3–4 mėnesius (esant mažos rizikos pacientams ir sergantiems duktaline karcinoma in situ – kas 6 mėnesius), trečius-penktus metus – kas 6–8 mėnesius, o vėliau – kasmet (3). Ipsilateralinė kasmetinė mamografija turėtų būti atliekama vyrams, kuriems krūties vėžys buvo gydomas atliekant lumpektomiją, jei tai techniškai

įmanoma, neatsižvelgiant į genetinį polinkį (36,45). Kontralateralinė kasmetinė mamografija gali būti atliekama vyrams, kurie sirgo krūties vėžiu ir turi genetiškai predisponuotą mutaciją (36,45). Reguliari krūties magnetinio rezonanso tomografija yra nerekomenduojama vyrams, kurie sirgo krūties vėžiu (36,45). Rekomendacija neskirti įprastinio krūtų magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo buvo iš dalies pagrįsta santykinai nedideliu daugumos vyrų krūties audinio kiekiu, duomenų, rodančių, kad moterų išgyvenamumas pagerėjo atliekant šį atrankinį testą, stoka, ir klaidingai teigiamų rezultatų galimybe (36).

IŠGYVENAMUMAS

5 metų išgyvenamumas parodo, kiek procentų žmonių išgyvena mažiausiai 5 metus po vėžio diagnozės nustatymo (50). Krūties vėžiu sergančių vyrų 5 metų išgyvenamumas yra 84 % (3 lentelė) (50). Individualūs išgyvenamumo rodikliai priklauso nuo įvairių veiksnių, įskaitant ligos stadiją, kai ji pirmą kartą diagnozuojama (50). Jei vėžys lokalizuotas tik krūtyje, krūties vėžiu sergančių vyrų 5 metų išgyvenamumas siekia 97 % (50). Šioje stadijoje diagnozuojama apie 47 % atvejų (50). Jei vėžys išplito į regioninius limfmazgius, 5 metų išgyvenamumas yra 83 % (50). Jei yra vėžio tolimųjų metastazių, 5 metų išgyvenamumas yra 22 % (50).

3 lentelė. Vyrų, sergančių krūties vėžiu, 5 metų išgyvenamumas priklausomai nuo lokalizacijos (50).

Lokalizacija	5 metų išgyvenamumas
Lokalizuos krūtyje	97 %
Išplitęs į regioninius limfmazgius	83 %
Tolimosios metastazės	22 %

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Vyrų krūties vėžys yra reta liga, todėl trūksta tyrimų šia tema (35,37). Dažniausia klinikinė situacija esant krūties vėžiui – šeštą dešimtmetį pasiekusiam vyrui kairėje krūtyje susiformavęs kietas spenelio sritį ir areolę pažeidžiantis darinys, kuris turi onkologinės ligos įtarimą rodančių požymių mamogramose ir ultragarsinio tyrimo vaizduose (16). Atlikus storos adatos biopsiją – histologiniu tyrimu patvirtinama onkologinio susirgimo diagnozė (5). Vyrams dėl atrankinių tyrimų trūkumo vėžys dažniau diagnozuojamas su uždelsimu, aukštesnėje ligos stadijoje, navike dažniau nustatomi teigiami hormonų receptoriai palyginti su moterų krūties vėžiu (4,8). Nors vyrų krūties vėžio atranka visoje populiacijoje nėra reikalinga dėl mažo ligos paplitimo, yra įrodymų, kad mamografija gali būti veiksminga tiriant vyrus, kuriems yra didelė krūties vėžio rizika, tai yra

tuos, kurie turi daug rizikos veiksnių (8). Ankstyvos stadijos vyrų krūties vėžys gydomas taikant chirurginį gydymą, spindulinę terapiją, chemoterapiją ir hormonų terapiją (1). Tamoksifenas yra pagrindinis hormonų terapijos vaistas, o GnRH agonistai, aromatazės inhibitoriai ir fulvestranas išlieka galimomis gydymo alternatyvomis (4). Gerinant ankstyvą vyrų krūties vėžio diagnostiką – šviečiant visuomenę apie ligą ir skatinant reguliarią krūtų savityrą – galima sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(1):37–48.
2. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol*. 2017 Aug;44(4):267–72.
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194–220.
4. Khan NAJ, Tirona M. An updated review of epidemiology, risk factors, and management of male breast cancer. *Med Oncol*. 2021 Apr;38(4):39.
5. Giordano SH. Breast Cancer in Men. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2311–20.
6. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, Zakalik D. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer*. 2018 Feb 13;18(1):179.
7. Chen Y, Wu J, Hu T, Wang J, Su F. Male breast cancer with ureteral metastasis: a case report. *Ann Palliat Med*. 2021 Jul;10(7):8346–51.
8. Gaddam S, Heller SL, Babb JS, Gao Y. Male Breast Cancer Risk Assessment and Screening Recommendations in High-Risk Men Who Undergo Genetic Counseling and Multigene Panel Testing. *Clin Breast Cancer*. 2021 Feb;21(1):e74–9.
9. Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5):e997–1002.
10. Hasbay B, Aka Bolat F, Aytac HÖ, Kus M, Pourbagher A. Male Breast Cancer: Clinicopathological, Immunohistochemical and Radiological Study. *Turk Patoloji Derg*. 2020;36(3):211–7.
11. Lin AP, Huang TW, Tam KW. Treatment of male breast cancer: meta-analysis of real-world evidence. *Br J Surg*. 2021 Sep 27;108(9):1034–42.
12. Severson TM, Zwart W. A review of estrogen receptor/androgen receptor genomics in male breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Mar;24(3):R27–34.

13. Moelans CB, de Ligt J, van der Groep P, Prins P, Besselink NJM, Hoogstraat M, et al. The molecular genetic make-up of male breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Oct;26(10):779–94.
14. Zhao J, Wang B, Zhao J, Mao Y, Liu J, Yang Y. Male breast cancer: A closer look at patient and tumor characteristics and factors associated with survival. *Thorac Cancer*. 2020;11(11):3107–16.
15. Wan BA, Ganesh V, Zhang L, Sousa P, Drost L, Lorentz J, et al. Treatment Outcomes in Male Breast Cancer: A Retrospective Analysis of 161 Patients. *Clin Oncol*. 2018 Jun;30(6):354–65.
16. Nofal MN, Yousef AJ. The diagnosis of male breast cancer. *Neth J Med*. 2019;77(10):4.
17. Ghilli M, Mariniello MD, Scatena C, Dosa I., Traficante G, Tamburini A, et al. Male secretory breast cancer: case in a 6-year-old boy with a peculiar gene duplication and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug;170(3):445–54.
18. Fouhi ME, Mesfioui A, Benider A. Male breast cancer: a report of 25 cases. *Pan Afr Med J*. 2020;37:343.
19. Duso BA, Trapani D, Marra A, D'Amico P, Guerini Rocco E, Fusco N, et al. Pharmacological management of male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Aug 12;21(12):1493–504.
20. Jylling AMB, Jensen V, Lelkaitis G, Christiansen P, Nielsen SS, Lautrup MD. Male breast cancer: clinicopathological characterization of a National Danish cohort 1980-2009. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2020 Jul;27(4):683–95.
21. Lomma C, Chan A, Chih H, Reid C, Peter W. Male Breast Cancer in Australia. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;17(2):e57–62.
22. Mantoglu B, Kamburoglu B, Zengin I, Ozdemir K, Kayra E, Gonullu E, et al. Coexistence of Neurofibromatosis Type 1 and Male Breast Cancer. *Arch Iran Med*. 2021 Nov 1;24(11):852–5.
23. Silva SN, Gomes BC, André S, Félix A, Rodrigues AS, Rueff J. Male and female breast cancer: the two faces of the same genetic susceptibility coin. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jul;188(1):295–305.
24. Wang X, Liu S, Xue Y. Clinicopathological features and prognosis of male breast cancer. *J Int Med Res*. 2021 Oct;49(10):3000605211049977.
25. Wang S, Chen S, Huang Y, Hu D, Zeng W, Zhou L, et al. Refusal of cancer-directed surgery in male breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 2;100(13):e25116.
26. Yadav S, Karam D, Bin Riaz I, Xie H, Durani U, Duma N, et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer*. 2020 Jan 1;126(1):26–36.
27. Vadi SK, Mittal BR, Sood A, Singh G, Bal A, Parihar AS, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT imaging in suspected recurrence of male breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2019 Jan;40(1):63–72.
28. Fox S, Speirs V, Shaaban AM. Male breast cancer: an update. *Virchows Arch*. 2022 Jan;480(1):85–93.

29. Corti C, Crimini E, Criscitiello C, Trapani D, Curigliano G. Adjuvant treatment of early male breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2020 Nov;32(6):594–602.
30. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 Feb 1;29(2):405–17.
31. Vezys_lietuvoje_2012.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 5]. Available from: https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys_lietuvoje_2012.pdf
32. Statistiniai duomenys - Nacionalinis vėžio institutas [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/>
33. Vezys_lietuvoje_2011.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 5]. Available from: https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys_lietuvoje_2011.pdf
34. Gao Y, Heller SL, Moy L. Male Breast Cancer in the Age of Genetic Testing: An Opportunity for Early Detection, Tailored Therapy, and Surveillance. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2018 Oct;38(5):1289–311.
35. O’Leary TR, Shriver CD, Wind G. Metachronous Contralateral Male Breast Cancer: Case Report and Literature Review. *Mil Med*. 2019 Oct 1;184(9–10):e581–6.
36. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 1;38(16):1849–63.
37. Leon-Ferre RA, Giridhar KV, Hieken TJ, Mutter RW, Couch FJ, Jimenez RE, et al. A contemporary review of male breast cancer: current evidence and unanswered questions. *Cancer Metastasis Rev*. 2018 Dec 1;37(4):599–614.
38. Breast Cancer in Men - Introduction [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-men/introduction>
39. Leone J, Freedman RA, Lin NU, Tolaney SM, Vallejo CT, Leone BA, et al. Tumor subtypes and survival in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Aug;188(3):695–702.
40. Daly MB, Pal T, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, Elkhany A, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Discussion. *Risk Assess*. 2021;129.
41. Mammogram [Internet]. Cancer.Net. 2011 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures/mammogram>
42. Shin K, Martaindale S, Whitman GJ. Male Breast Magnetic Resonance Imaging: When is it Helpful? Our Experience Over the Last Decade. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2019 May;48(3):196–203.
43. Breast Cancer in Men - Diagnosis [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cited 2022 Apr 5]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-men/diagnosis>
44. Piciu A, Piciu D, Polocoser N, Kovendi AA, Almasan I, Mester A, et al. Diagnostic Performance of F18-FDG PET/CT in Male Breast Cancers Patients. *Diagnostics*. 2021 Jan 13;11(1):119.

45. Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline Summary. *JCO Oncol Pract*. 2020 Aug;16(8):e839–43.
46. Breast Cancer in Men - Types of Treatment [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-men/types-treatment>
47. Xie J, Ying YY, Xu B, Li Y, Zhang X, Li C. Metastasis pattern and prognosis of male breast cancer patients in US: a population-based study from SEER database. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Jan;11:175883591988900.
48. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623–49.
49. breast_blocks.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 6]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf
50. Breast Cancer in Men - Statistics [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-men/statistics>