

# Diseminovaný karcinóm prsníka u 28-ročného muža

## Metastatic Breast Cancer in 28 Years Old Man

Drahokoupilová M.

FNsP Milosrdní bratia, s. r. o, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiska:** Rakovina prsníka u mužov predstavuje asi len 1 % všetkých malignít v mužskej populácii, priemerný vek pacientov v čase diagnózy je 68 rokov. V terapii sa používajú najmä postupy potvrdené v klinických štúdiách na ženách. **Prípad:** Prezentovaný je prípad 28-ročného muža s rakovinou prsníka iniciálne v štvrtom klinickom štádiu. **Výsledky:** Pacient bol liečený chemoterapiou s pridaním trastuzumabu, rádioterapiou, hormonálnou liečbou, pri progresii ochorenia opäť chemoterapiou s lapatinibom. 18 mesiacov po zahájení terapie pacient zomrel. **Záver:** Napriek vzostupu incidencie zostáva táto diagnóza zriedkavou a údaje o liečbe nie sú potvrdené v prospektívnych radnomizovaných štúdiách.

### Kľúčové slová

rakovina prsníka – muži – liečba

### Summary

**Backgrounds:** Male breast cancer only makes up about 1% of all malignancies in the male population; the median age at time of diagnosis is 68 years. The treatment procedures used in clinical practice are those confirmed by studies on women. **Case:** Presented is a case of a 28-year-old man with breast cancer in the fourth clinical stage. **Results:** The patient was treated with the addition of trastuzumab to chemotherapy, radiotherapy, hormone treatment, with disease progression with lapatinib added to chemotherapy. 18 months after initiation of therapy, the patient died. **Conclusion:** Despite the increase in incidence, male breast cancer remains a rare diagnosis and treatment data are not confirmed in prospective randomized studies.

### Key words

breast cancer – male – treatment

Autor deklaruje, že v súvislosti s predmetom studie nemá žiadne komerčné zájmy.

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Miriam Drahokoupilová

FNsP Milosrdní bratia, s. r. o

Nám. SNP 10

814 65 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: drahokoupilova@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 18. 5. 2010

Přijato/Accepted: 15. 6. 2010

## Úvod

Rakovina prsníka u mužov predstavuje asi len 1 % všetkých malignít v mužskej populácii s incidenciou 1/100 000 ročne. Zo všetkých diagnostikovaných malignít prsníka to je len 0,6 % [1]. Za posledných 25 rokov došlo k vzostupu incidence o 26 %, napriek tomu táto diagnóza stále zostáva zriedkavou [2], a preto neexistujú dáta o liečebných postupoch potvrdené z prospektívnych randomizovaných klinických skúšaní.

Priemerný vek v čase diagnózy je 68 rokov, čo je o 5 rokov vyšší priemerný vek než u žien, aj keď v literatúre sú popisované prípady výskytu v rozpätí veku 5–93 rokov [3]. Pod 45 rokov sa karcinóm prsníka u mužov vyskytuje len veľmi zriedkavo. Incidencia rastie s vekom a dosahuje plateau vo veku okolo 80 rokov [4].

V podstate všetky histologické typy rakoviny prsníka popisované u žien sa vyskytujú aj u mužov. Infiltratívny duktálny karcinóm je najbežnejšie sa vyskytujúcou formou invazívneho karcinómu prsníka, u mužov sa najčastejšie vyskytuje subareolárne a vychádza z hlavného duktu [2]. Stanovenie diagnózy infiltratívneho duktálneho karcinómu je exklúzne, tento tumor je definovaný ako histologický typ rakoviny, ktorá nie je klasifikovaná do žiadnej ďalšej presne určenej podskupiny invazívneho karcinómu prsníka, ako napríklad lobulárny, tubulárny, mucinózny, medulárny alebo iný histologický podtyp [6].

Expresia hormonálnych estrogénových a progesterónových receptorov u mužov je vyššia ako u žien, približne 90 % tumorov exprimuje estrogénové a 81 % progesterónové receptory. Miera hormonálnej pozitivity sa zvyšuje s vekom pacienta [7]. Úloha androgénových receptorov v rakovine prsníka u mužov je nejasná, expresia je prítomná u 34–95 %, tieto receptory však neovplyvňujú prognózu ochorenia [8].

Miera HER2-neu overexpresie u mužov zatiaľ nie je presne známa, z doterajších pozorovaní sa zdá, že je prítomná u 2–15 % tumorov [9].

Za rizikové faktory rozvoja rakoviny prsníka u mužov sa považujú zmenené hladiny hormónov – napríklad užívanie estrogénov, relatívna androgénová insu-

ficiencia, neskorá puberta, neplodnosť, abnormality semeníkov (nezostúpené semeníky, kongenitálna inguinálna hernia, orchiektómia). Niektorí autori popisujú aj vplyv nemalígnych zmien prsnej žľazy (úraz prsníka, výtok z bradavky, vplyv gynekomastie je nejasný). Možný je aj vplyv stravy, hypercholesterolémie, obezity, abúzu alkoholu, ochorenia pečene či enviromentálne vplyvy, ako je elektromagnetické žiarenie alebo rádioterapia na oblasť hrudnej steny pri Hodgkinovom lymfóme. Klinefelterov syndróm (pacienti s XXY chromozómovou výbavou) sa popisuje u 3–7 % mužských pacientov s rakovinou prsníka, zvyšuje pravdepodobnosť výskytu rakoviny prsníka u týchto mužov 50-násobne oproti bežnej populácii [4,5].

Z genetických predispozícií je známa spojitosť s mutáciami génov *BRCA1* a *BRCA2*. *BRCA1* mutácia je zriedkavou v mužskej populácii, je prítomná v 0–4 % prípadov rakoviny prsníka u mužov v bežnej populácii, v rodinách s výskytom mutácie *BRCA1* je postihnutých 10–16 % mužských potomkov. Mutácia *BRCA2* je frekventnejšia s výskytom 4–16 % v bežnej populácii bez dedičnej dispozície, vyskytuje sa u mužov postihnutých v nižšom veku a je spojená s horším prežívaním [8,10].

## Case report

28-ročný pacient od apríla 2007 s bolesťami chrbtice, opakovane vyšetrený praktickým lekárom, následne odoslaný k ortopédovi, ktorý podľa röntgenového snímku vyslovil podozrenie na metastatický kostný proces a odoslal pacienta na CT vyšetrenie (27. 6. 2007) s nálezom rozsiahleho postihnutia stavcov, bedrových kostí, femuru.

Klinické vyšetrenie s nálezom rozsiahleho nádoru v oblasti prsníka. Na CT hrudníka nález zväčšených lymfatických uzlín (LU) v pravej axile vytvárajúcich paket, tumoróznej formácie laločnatých kontúr v oblasti pravého prsníka, invertovanej mamily. CT brucha a malej panvy: v oblasti tela stavca L3 deštrukcia kostnej štruktúry so znížením tela asi o polovicu. V ľavej časti tela stavca L4 je prítomná patologická formácia, ktorá deštruuje processus transversus a processus intervertebralis, vľavo sa propa-

guje a obturuje predný laterálny recessus v spinálnom kanáli. Veľkosť formácie je cca 4,9 × 4 cm. Podobná formácia je aj v tele stavca S1, veľkosti cca 3,7 cm v priemere, lokalizovaná viac vľavo. Ďalšia patologická formácia deštruuje lopatu bedrovej kosti vľavo, jej veľkosť je cca 6,7 × 3,2 cm. Menšie mäkkotkanivové ložisko veľkosti 2,3 × 1,5 cm je v dorzálnych časti lopaty bedrovej kosti vpravo. Menšie ložisko veľkosti 3 × 2,2 cm je aj v proximálnej časti femuru vľavo, ostatné orgány bez postihnutia.

Pacient prijatý na oddelenie, pracovná diagnóza: karcinóm prsníka, s rozsiahlym metastatickým postihnutím kostí, T4N3M1, pri prijíme pacient s výraznými bolesťami, antireumatická liečba. Pacient bez iných ochorení.

Rodinná anamnéza: otec zomrel ako 58-ročný na karcinóm pľúc, fajčiar, matka sestra bola možno operovaná na karcinóm prsníka – nejasné.

Objektívny nález pri vyšetrení: prsník vpravo – rozsiahla rezistencia 10 × 9 × 4 cm, tuhá, nepohyblivá voči spodine, nad vtiahnutou bradavkou, masa infiltruje kožu s livídnym sfarbením, v axile masa lymfadenopatie 9 × 8 × 4 cm. Semimobilná chôdza s vynúteným postavením, pomalá, šetriaca chrbticu i panvu, pod ľavou lopatkou výrazný svalový spazmus pri prenášaní váhy. TK 130/100, frekvencia 90/min.

## Laboratórne vyšetrenia

Krvný obraz: v norme, biochémia: GMT 1,07  $\mu$ kat/l (0,1–0,75), Ca 2,77 mmol/l (2,1–2,55), LDH 2,81  $\mu$ kat/l (2,25–2,75), nádorové markery: CEA 3,34  $\mu$ g/l (0–2,5), CA 15–3 viac ako 373 kIU/l (0–32), ostatné laboratórne vyšetrenia v norme.

Echokardiografické vyšetrenie: incipientné hypertrofické srdce, ejekčná frakcia cca 65 %. MRI: patologická fraktúra tela stavca L3–L4, infiltrácia S1 bez fraktúry.

Gamagrafia skeletu: viacpočetný ložiskový nález – panva, L stavce, femury bilaterálne, humery bilaterálne, pravá kľavikula, suspektne aj lebka.

Realizované neurologické a ortopedické vyšetrenie: vzhľadom na rozsah ochorenia uprednostnená chemoterapia pred prípadným ortopedickým zákrokom – výmena bedrového kĺbu (do-

hovor s ortopédmi – možno riešiť i ako urgenciu).

Vykonaná extirpácia lymfatickej uzliny 3 × 1 cm z axily.

Zahájená analgetická terapia (morfin), bisfosfonáty, terapia hypertenzie, podporná liečba.

Externá rádioterapia v celkovej dávke (TD) na oblasť L1–L4, L-5 bilaterálne v TD 30 Gy.

Výsledok histologického vyšetrenia: odobraná LU z axily s metastázou solídneho karcinómu do uzliny s komedo „like“ nekrózami, s ložiskami prenikania tumoru cez puzdro aj do tukového tkaniva, ER 70%, PR 20%, *HER2* nebolo stanovené.

Vzhľadom na nestanovenie *HER2* (žiadame o stanovenie) zahájená v júli 2007 chemoterapia režimom FEC (5-FU, epirubicín, cyklofosfamid). Následne pacient pokračuje v ambulantnej chemoterapii FEC, podané 4 cykly. Ukončená analgetická terapia, klinická odpoveď zjavná, zobrazovacími metódami potvrdená (CT mierna regresia Tu formácie v pravom prsníku, výrazná regresia lymfadenopatie v pravej axile. Zmeny v kostnej štruktúre tiel stavcov L3 a L4 bez podstatných zmien, lepšie ohraničenie sklerotickým lemom. Gamagrafia skeletu: úprava prekrvenia takmer na normu (obraz flare efektu), čo svedčí o dobrom účinku liečby. Echokardiografické vyšetrenie: EF 50%, hraničná diastolická funkcia ľK.

Po dohovore s pacientom pri skompletizovanej histológii (FISH: amplifikácia *HER2* génu, záver: pozitívny *HER2* stav) navrhnutie pokračovania v liečbe: zmena terapie na docetaxel + trastuzumab, CA 15–3 147 kIU/l, CEA 2,39 ug/l. Objektívne chôdza už o barliach, lokálny nález: rezistencia nad prsníkom 4 × 4 × 3 cm, v axile 3 × 2 cm.

Pacient pokračuje v liečbe do januára 2008 – podanie 4. cyklu docetaxel + + trastuzumab, s ďalším poklesom nádorových markerov (S-CEA 3,11 µg/l, S-CA15-3 83,60 kIU/l), objektívne chôdza o barliach, možná aj samostatne, lokálny nález: rezistencia nad prsníkom 2 × 2 × 1,5 cm, v axile 2 × 1 cm (klinicky výrazne zlepšenie). Subjektívne sa má pacient dobre, bolesti nemá. Pokračuje do 6. cyklu docetaxel + trastuzumab. Echokardiografické vyšetrenie bez



Obr. 1.



Obr. 2.



Obr. 3.

zhoršenia stavu. Pri zmenšení primárneho tumoru prsníka, bez iných ako skeletálnych metastáz indikovaná rádioterapia na primárny tumor prsníka a axily (stav chirurgicky neriešiteľný). Naďalej pokračuje v terapii trastuzumabom, do terapie pridaná hormonálna liečba tamoxifénom.

V máji 2008 sa znova objavujú bolesti a pacient musí opätovne zahájiť terapiu opiátmi, zobrazovacími vyšetreniami konštatovaná progresia ochorenia kostí, najmä v oblasti panvy. CT hrudník, brucho, CNS – bez metastáz, vzostup CA 15–3.

Jún 2008: patologická fraktúra v oblasti proximálneho femuru vľavo, vykonaná TEP, následne i pravostranná TEP. Pacient sa dostavil až začiatkom augusta 2008 (po 2 mesiacoch), pri progresii ochorenia, ležiaci, na lôžku aktívny, ostatný nález vrátane lokálneho nálezu bez zmeny, zmena osobnosti, verifikovaná progresia ochorenia v kostiach a v mozgu: metastatické postihnutie oboch hemisfér, edém.

Do 26. 8. 2008: RAT na CNS a rameno I. sin, koxy bilaterálne, klinicky zlepšenie stavu, rehabilituje, z ležiaceho stavu čiastočne možný i pobyt na invalidnom vozíku.

Zahájená terapia lapatinib s kapecitabínom. V októbri 2008 – 40. deň terapie lapatinibom hnačka grade III, kožná toxicita grade II. Pozastavená terapia, restaging ochorenia – CT mozgu: regresia mts ložísk. Ostatné orgány bez mts, progresia mts kostí. Echokardiografické vyšetrenie bez dynamiky. Po prerušení terapie pokračuje redukcia dávok lapatinibu i kapecitabínu (obr. 1–3). Posledná kontrola 7. 11. 2008: bez ďalších nežiadúcich účinkov terapie.

Avšak celkovo zhoršovanie stavu, chradnutie, pri progresii v kostiach sa hybnosť definitívne znižuje. Ostáva v domácom prostredí, má excelentnú starostlivosť príbuzných.

Koncom novembra prestáva užívať terapiu, len symptomatická liečba. Exitus letalis: 25. 12. 2008, 18 mesiacov od stanovenia diagnózy a zahájenia terapie.

### Ďalšie získané výsledky vyšetrení

Genetické vyšetrenie: Klinefelterov syndróm – nebol dokázaný.

Vykonaná analýza vybraných častí génu *BRCA2* s výskytom najčastejších mutácií v stredoeurópskej populácii. Predpokladaná záchytnosť patologických mutácií génu je 89%.

U pacienta nebola vykonaná molekulo-genetická analýza génu *BRCA1* (nakoľko karcinóm prsníka u mužov je prednostne asociovaný s poruchami génu *BRCA2*). Analyzované boli exóny: 2, 5, 6, 10, 11, 17, 20, 23, 25. Výsledok: pomocou molekulo-genetického vyšetrenia bola dokázaná prítomnosť dvoch germinatívnych mutácií. Dokázaná mutácia: C.1114C>A, P.His 372 Asn – v heterozygotnom stave, mutácia patrí medzi fyziologické mutácie, čo znamená, že nespôsobuje výmenu aminokyseliny v proteínovom produkte génu *BRCA2*, preto neovplyvňuje štruktúru a funkciu.

C.3807T>C, p.Val 1269 Val – v heterozygotnom stave, mutácia spôsobuje výmenu aminokyseliny v proteínovom produkte génu *BRCA2*, avšak podľa databázy BIC je táto mutácia hodnotená ako mutácia bez efektu na vznik dedičnej formy mamárneho/ovariálneho karcinómu s včasným nástupom.

Nie je jednoznačne vylúčená patologická mutácia v tomto géne (nebol vyšetrený celý gén *BRCA2*), avšak predpokladaná záchytnosť mutácií v ostatných častiach génu *BRCA2* je v našej populácii približne 11%.

### Diskusia a záver

Liečba rakoviny prsníka u mužov pre zriedkavosť tohto ochorenia a s tým spojený nedostatok prospektívnych klinických skúšaní vychádza zo skúseností s liečbou tohto ochorenia u žien.

Modifikovaná radikálna mastektómia je štandardom liečby skorých štádií rakoviny prsníka u mužov, pričom alternatívou axilárnej disekcie je v poslednom období využitie techniky sentinelovej biopsie. Na základe výsledkov niekoľkých retrospektívnych štúdií, lumpektómia nie je odporúčaná, mužský prsník obsahuje menej tkaniva, tumory sú zväčša centrálné uložené a táto technika zvyšuje riziko lokálnej rekurencie v porovnaní s mastektómiou [2,5,8].

Rádioterapia sa riadi rovnakými princípmi ako pri liečbe rakoviny prsníka u žien. Podľa doterajších poznatkov rov-

nako ako v ženskej populácii vedie k zvýšeniu lokálnej kontroly ochorenia, ale nemá vplyv na celkové prežívanie [2,5,8].

**Adjuvantná liečba.** Adjuvantná chemoterapia znižuje riziko rekurencie ochorenia a zlepšuje celkové prežívanie. Je indikovaná u pacientov s pozitívnymi lymfatickými uzlinami alebo pri tumore > 1 cm. Podávajú sa režimy na báze taxánov a antracyklínov, pričom v podskupine pacientov bez postihnutia lymfatických uzlín sú preferované antracyklíny. U hormonálne pozitívnych nádorov je odporúčaná 5-ročná liečba tamoxifénom [5,8].

**Paliatívna liečba.** Vzhľadom na vysokú expresiu hormonálnych receptorov v karcinómoch prsníka u mužov je hormonálna liečba prvou líniou terapie – v minulosti využívané invazívne techniky ovplyvnenia hormonálneho statusu ako orchiektómia, adrenalectómia a hypofyzektómia sú pre vážne nežiaduce vedľajšie efekty dnes mimo tereapeutickeho záujmu [11]. Chemoterapeutiká sú podávané v druhej línii liečby a u pacientov s agresívnym, rýchlo progredujúcim ochorením, na základe dát známych z liečby karcinómu prsníka u žien.

**Inhibítory aromatázy (IA) III. generácie.** U žien sú známe dáta o vyššej efektívite inhibítorov aromatázy v porovnaní s tamoxifénom v liečbe postmenopauzálnych pacientok. Keďže tumory prsníka u mužov sú svojimi charakteristikami podobné tumorom prsníka u postmenopauzálnych žien, je možné predpokladať efektívnosť aromatázovaných inhibítorov aj v mužskej populácii. V literatúre sú popisované prípady mužských pacientov dosahujúcich klinickú odpoveď pri liečbe IA, na základe ktorých je možné považovať IA za ďalšiu alternatívnu liečebnú modalitu k už používanému tamoxifénu [12].

**Trastuzumab, lapatinib.** Na základe extrapolácie dát zo ženskej populácie je opodstatnené očakávanie účinnosti trastuzumabu alebo lapatinibu aj u mužov. Karcinómy prsníka u mužov majú častejšie ako u žien vysokú pozitivitu ER receptorov spojenú s nadmernou expresiou HER-2neu – v tejto podskupine je možný benefit kombinácie hormonálnej liečby s trastuzumabom alebo lapatinibom [2,13].

**Literatúra**

1. Romics L, O'Brien ME, Relihan N et al. Intracystic papillary carcinoma in a male as a rare presentation of breast cancer: a case report and literature review. *J Med Case Reports* 2009; 3: 13.
2. Dimitrov N, Nagpal S, Chitney S. Management of male breast cancer. *Oncol Rev* 2008; 2: 44–52.
3. Ewertz M, Holmberg L, Karjalainen S et al. Incidence of male breast cancer in Scandinavia, 1943–1982. *Int J Cancer* 1989; 43(1): 27–31.
4. Luini A, Gatti G, Brenelli F et al. Male breast cancer in a young patient treated with nipple-sparing mastectomy. *Tumori* 2007; 93(1): 118–120.
5. Giordano SH, Buzzdar AU, Hortobagyi GN. Breast Cancer in Men. *Ann Intern Med* 2002; 137(8): 678–687.
6. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Eighth Edition 1617.
7. Crichlow RW. Carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134(6): 1011–1019.
8. Giordano SH. A review of a diagnosis and management of male breast cancer. *The Oncologist* 2005; 10(7): 471–479.
9. Rudlowski C, Friedrichs N, Faridi A et al. Her-2neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84(3): 215–223.
10. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V et al. BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9(12): 4452–4459.
11. Lanitis S, Rice AJ, Vaughan A et al. Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. *World J Surg* 2008; 32(11): 2471–2476.
12. Arriola E, Hui E, Dowsett M, Smith IE. Aromatase inhibitors and male breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2007; 9(3):192–194.
13. Johnston S, Pippen J, Pivrot X et al. Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(33):5 538–5546.