

Abstract. The growing popularity of dental rehabilitation using xenoplasty as a preparatory stage for subsequent dental implantation has led to increased scientific interest in studying the integration of xenogeneic implants into bone tissue. The aim: to analyze and systematize data from Ukrainian and international publications addressing the problem of xenogeneic implant osteointegration. The literature search was conducted in open electronic scientific databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Google Scholar, EBSCOhost, EMBASE, UA IRBIS, Open Access archives, The Lens, OpenAlex, and the Cochrane Database of Systematic Reviews. The search depth covered the last 10 years.

Analysis of the scientific literature indicates that advances in research technologies and the interdisciplinary approach to studying the phenomenon of xenogeneic implant osteointegration in recent years have led to a revision of traditional concepts related to this problem. The review summarizes current data on physiological processes and cellular interactions occurring at the “xenogeneic implant – autologous bone tissue” interface at various stages of integration. The presented findings emphasize the need to reconsider the concept of xenograft bioinertness and to interpret the integration process from an immunological perspective.

High-quality osteointegration of xenogeneic implants is ensured by a comprehensive approach that includes rational treatment planning, evidence-based material selection, optimal surface characteristics, strict adherence to surgical protocols, postoperative monitoring, and appropriate prosthetic rehabilitation.

Key words: osteointegration, xenogeneic implantation, osteoblast, contact osteogenesis.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Cheliy A. O.: <https://orcid.org/0009-0006-4718-8508> ^{ACBDFE}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Cheliy Anton Olexandrovych / Челій Антон Олександрович

Ivano-Frankivsk National Medical University / Івано-Франківський національний медичний університет

Ukraine, 76018, Ivano-Frankivsk, 2 Galitcka avenue / Україна, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2

Tel.: 0500807893 / Тел.: 0500807893

E-mail: cheliyantong@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

This article is distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution (CC-BY) License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited © All authors, 2026 / Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Received 14.10.2025 / Стаття надійшла 14.10.2025 року

Accepted 13.02.2026 / Стаття прийнята до друку 13.02.2026 року

Published 27.03.2026 / Опубліковано 27.03.2026 року

DOI 10.29254/2077-4214-2026-1-180-151-161

UDC 618.19-006.6:615.849.19

Chornobay A. V.

MALE BREAST CANCER: RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

Chornobay10@gmail.com

The aim of the review is to study the incidence of breast cancer (BC) in men, the history of this pathology, and also to review the risk factors of diagnosis and treatment options, in particular adjuvant endocrine therapy. Foreign and domestic sources, as well as the results of several clinical studies, were analyzed. According to the latest NCCN clinical recommendations for the treatment of BC, an indication for genetic counseling is detected BC in men. At the 1st stage, mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes are determined by the polymerase chain reaction method. Diagnosis of BC in men uses the same methods as in women. Given the relatively small number of cases, randomized controlled trials of BC treatment methods are extremely limited, and most recommendations are based on studies of breast cancer in women. Due to anatomical features, organ-preserving surgeries in men are practically not performed (from 5 to 10%). Neoadjuvant therapy is carried out according to the same schemes as in women. Almost all studies indicate that in malignant tumors of the male breast the level of estrogen receptors is, on average, higher than in women. Clinically significant levels of estrogen receptors are found in more than 85% of breast tumors in men. Therefore, adequate treatment of BC is impossible without the use of endocrine adjuvant therapy. According to recent clinical studies, estrogen receptor blockers and gonadotropin-releasing hormone agonist analogues are preferred.

Key words: male breast cancer, risk factors, treatment, endocrine therapy.

Connection of the publication with planned research work.

This work is a fragment of the SRW "Multidisciplinary personalized approach to the management of patients with comorbid pathology and mental health disorders." State registration number 0124U000097.

Introduction.

The incidence of cancer is increasing every year. This can be explained by improvements in early diagnosis methods, the identification of disease-causing factors, and increased population awareness. In Ukraine, breast cancer (BC) ranks 3rd in the overall structure of the incidence of malignant neoplasms after skin and lung tumors, and 1st in women [1]. Breast cancer (BC) in men is 100 times less common than in women. Over the past 25 years, the incidence of BC in men has increased by 26% [1, 2]. In the United States alone, about 2,000 new cases are diagnosed annually [3]. Most often, BC among the male population occurs in residents of West Africa, its specific weight is 2.4% [4, 5]. In Europe, the highest incidence rates are registered in Denmark, Norway, and Sweden. In Japan, the incidence of BC in men, as in women, is 5-6 times lower than in the USA and the UK [6]. In Ukraine, the number of cases of breast cancer in men has increased by 10% in the last 10 years and reaches 114-120 cases per year. Mortality rates from breast cancer among men are significantly lower than among women, and constitute 0.3% in the structure of total mortality from cancer.

The aim of the study.

To analyze the incidence of BC in men, risk factors, diagnostic and treatment options, in particular, options for neoadjuvant and adjuvant endocrine therapy.

Object and research methods.

The object of the study was scientific publications devoted to the incidence, diagnosis and treatment of breast cancer in men. A systematic literature search was conducted in the international scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science, Epistemonikos and Google Scholar for the period 2015-2025.

Main part.

Male breast cancer was first described in the 14th century by the English physician Johuot Arderne, but only in 1720 in Nuremberg Laurentius Iceister published the first monograph with a detailed description of the manifestations of this pathology in men [1, 2].

The pathogenesis of breast cancer in the male population is still not fully understood, studies of this nosology in men are inferior in scale to those in women. However, this disease attracts increasing attention from researchers each year. It is likely that male breast cancer occurs as a result of the interaction of concomitant risk factors. Following this hypothesis, it can be assumed that genetic risk factors, interacting with hormonal imbalances and certain environmental and occupational risks, increase the likelihood of developing cancer [5, 6, 7]. The main risk factors for male breast cancer include:

1. Heredity. Approximately 10% of men with BC have mutations in the CHEK, BRCA1, and BRCA2 genes. BRCA1 and BRCA2 play a key role in DNA repair and control of key points in the cell cycle. These genes are classified as tumor suppressor genes, meaning they maintain genome stability and control cell proliferation. Mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes result in the inability of

cells to repair DNA damage, leading to the accumulation of genetic instability [8, 9].

2. Endocrine pathology. These include age-related decline in male sexual function and, as a result, hypere-strogenism [9], chronic liver disease (increased estrogen levels are also often observed in men with cirrhosis of the liver).

3. Klinefelter syndrome (gynecomastia, aspermatogenesis, increased levels of follicle-stimulating hormone, and the presence of the XXY chromosome are characterized by a high risk of developing BC).

4. Obesity. Increased body weight increases the estrogen/testosterone ratio. Men with a body mass index of over 30 have an almost doubled risk of developing the disease.

5. Estrogen use. There is evidence of bilateral BC in men exposed to exogenous estrogens, those treated for prostate cancer, and transsexuals taking estrogen. Although decreased testosterone and increased estrogen levels appear to increase the risk of BC, no study has shown significantly lower testosterone levels or consistently higher estrogen levels in men with BC [10].

6. Radiation exposure. This includes medical procedures that require radiation, primarily radiation therapy for other malignancies, as well as radiography, fluoroscopy, computed tomography, and bone densitometry. The risk of developing oncological tumors increased 8-fold for each Sievert of radiation exposure [11, 12].

Hereditary forms of BC in men account for 93 to 98%. In men carrying mutations in the BRCA2 gene, the lifetime risk of developing BC is 6%, while in women it is 50-85%. Mutations in the BRCA1 gene are less closely associated with BC in men. The risk of mutations in this gene in men is 1-5%, while in women with an abnormal BRCA1 genotype, the lifetime risk of developing BC is 50-80% and the risk of developing cancer of the contralateral breast is 40-60% [13]. According to the latest NCCN clinical guidelines for the treatment of BC, an indication for genetic counseling is detected BC in men. At the 1st stage, mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes are determined by the SNEK2 polymerase chain reaction method at 8 points (BRCA1: 185delAG; BRCA1: 3819del-GTAAA; BRCA1: 3875del-GTCT; BRCA1: BRCA1: 3875del-GTCT; BRCA: 5382insC; BRCA1: 300T>G. Patients in whom mutations in the above-mentioned genes are not detected are shown to undergo a more in-depth study (Next Generation Sequencing, NGS) [13].

A separate place among the factors of BC development in men is occupied by gynecomastia. Based on etiological factors, 5 forms of gynecomastia are distinguished: physiological (juvenile, pubertal and senile); endocrine (with hypogonadism, hypothyroidism, testicular tumors, adrenal glands); non-endocrine; drug-induced (with estrogens, testosterone, androgens, etc.); idiopathic. Breast dysplasia in men does not morphologically differ from that in women and develops within the ductal-lobular unit. Proliferative and non-proliferative forms of dysplasia are distinguished. It is believed that the degree of risk of breast cancer development increases depending on the severity of ductal, lobular or intracystic proliferation. According to the degree of proliferative activity of the epithelium, the following are distinguished: gynecomastia without proliferation (the risk of cancer development increases by 1.5 times); gynecomastia with epithelial proliferation (the risk of ma-

lignancy increases to 1.9); gynecomastia with atypical epithelial proliferation (risk increases by 3 times, and according to some data – by 25 times). Moreover, the risk of the nodular form turning into cancer ranges from 9.3 to 12.2% [14, 15].

Clinical manifestations of breast cancer in men are the same as in women. The most common symptom is the presence of a tumor in the breast. Due to the relatively small size, small mass and volume of the breast parenchyma in men and its proximity to the skin, the appearance of a tumor node can be determined already in the early stages of the development of a malignant neoplasm [16]. However, only 1/3 of men with breast cancer consult a doctor within the first month after the signs of the disease are detected. Other patients who have discovered changes in their breast do not seek medical help for many months, and sometimes years. Recently, according to several authors, these terms have significantly decreased (on average, from 14-21 months to 1-8 months). However, the neglect of breast cancer in men is associated not only with insufficiently attentive attitude to themselves by patients, but also with the lack of the necessary oncological vigilance among general practitioners. In approximately 20% of cases, the diagnosis of breast cancer in men is not established at initial presentation [17]. From 6% to 30% of patients associate the onset of the disease with a previous trauma to the breast. Family history (presence of malignant breast tumor in direct relatives of the first and second generation) is observed in 7-27% of cases [17]. Bilateral breast cancer, synchronous or metachronous, is reported in approximately 5% of patients.

Diagnosis of BC in men includes the same methods as those used in women. The diagnosis is established on the basis of clinical examination, instrumental methods of examination and morphological verification of the tumor process. The main clinical and instrumental methods of diagnosis include ultrasound examination (US) of the mammary glands, mammography, trepanobiopsy of the tumor neoplasm. The sensitivity and specificity of mammography in men are 92 and 90%, respectively [18]. If mammography is difficult to perform due to the small volume of the gland, magnetic resonance imaging of the breast becomes the method of choice. Ultrasound diagnostics is actively used during trepanobiopsy to determine the status of regional lymph nodes (LN) and assess their degree of damage, as lymphadenopathy is observed in approximately 50% of patients with BC. The most reliable method of examination is currently morphological verification of the tumor process. Morphological verification of the tumor and determination of its immunohistochemical (IHC) status largely determine the tactics of BC treatment. As previously reported, the treatment strategy for BC in men is based on the principles of treatment for this pathology in women, which is confirmed by the results and statistical data. The treatment tactics are determined depending on the stage of the disease, the molecular-biological subtype of the tumor, the patient's age and concomitant diseases [18].

According to numerous publications [19, 20, 21], the traditional treatment of BC in men is based on the extrapolation of results from clinical trials in women. However, there are unique characteristics that distinguish this nosology in men, and they should be taken into account when selecting a patient population. BC in

men is more often positive for estrogen and progesterone receptors and less often positive for HER2 receptors. Intraductal carcinoma, which accounts for 10-15% of BC cases in women, is extremely rare in men. Hormone receptors in breast tumors in men were discovered almost simultaneously with those in women. After it was proven that the level of estrogen and progesterone receptors in tumors directly affects the survival of breast cancer patients in women, an active study of this relationship in men began [21]. Almost all studies indicate that the level of estrogen receptors is on average, higher in malignant tumors of the male breast than in women. Clinically significant levels of estrogen receptors are found in more than 85% of male breast tumors. The presence of receptor-positive tumors in men does not increase with age, as is observed in women with breast cancer. The frequency of detection of receptor-positive tumors in men of any age group is approximately equal to that in postmenopausal women. There is a correlation between the presence of clinically significant levels of estrogen receptors and the response to hormonal therapy. When studying the level of steroid hormones in male breast tumors, higher values were noted compared with similar studies in women. In addition, no association was found between high receptor levels and patient age [22].

Given the relatively small number of cases, randomized controlled trials of BC treatments are extremely limited, and most recommendations are based on studies of breast cancer in women [23]. Given the rarity of the disease, there have been no randomized clinical trials of surgical treatment of male breast cancer. Randomized trials, as well as pooled data, have been used to guide the selection of surgical options for local control of breast cancer. The National Adjuvant Surgery for Breast and Bowel Project (NSABP) study in the 1970s led us from the Halstead radical mastectomy to the modified radical mastectomy (Madden) [17, 18]. The NASABP B-06 trial in the 1990s established lumpectomy, also known as breast-conserving surgery, in which only the tumor and surrounding tissue are removed, leaving most of the breast intact, as a viable and desirable option for female patients [23]. Zaenger et al. published a 2016 SEER-based analysis that showed similar survival after lumpectomy and mastectomy in men. On the other hand, most investigators believe that lumpectomy has never been shown to be superior to mastectomy in men due to the anatomical features of the breast and the pathogenesis of the disease, and therefore, most clinical guidelines recommend mastectomy as the surgical treatment of choice [24]. This is also confirmed by the analysis of data from 78 patients from the Roswell Park Comprehensive Cancer Center for the period from 1990 to 2015, where indications for lumpectomy were only in 5% of cases [24]. In case of widespread disease (regional and distant metastasis), it is advisable to conduct neo-adjuvant treatment at the 1st stage with a subsequent assessment of its effectiveness. With positive dynamics of the prescribed therapy, surgical treatment may be performed at the 2nd stage [25].

BC treatment should now include radiotherapy. An analysis of 10,873 cases of stage I–III breast cancer demonstrated a significant improvement in survival with adjuvant radiotherapy for stage I breast cancer, which was better than with stage I breast cancer. Henny et al. from the European Institute of Oncology recommended

more aggressive adjuvant radiotherapy for breast cancer larger than 1 cm or for any patient with positive lymph nodes. The rationale for this was the perceived ease of chest wall spread, given the smaller volume of male breasts [25, 26].

Cytotoxic chemotherapy is the mainstay of neoadjuvant and adjuvant therapy, as well as the treatment of metastatic breast cancer [27]. A retrospective analysis of 512 patients with metastatic breast cancer in the SEER database showed that patients with large tumor size (2 to 5 cm) and positive lymph nodes were more likely to receive chemotherapy and/or targeted therapy [27, 28]. Interestingly, men who were unmarried or older than 70 years of age were less likely to receive chemotherapy. It is assumed that this may be related to the side effect profile of therapeutic drugs, advanced stage of the disease at the time of referral and limited prognosis, concerns about adherence to treatment, and lack of social and psychological support. It should be noted that due to the lack of sufficient data for analysis, the optimal polychemotherapy regimens for the treatment of metastatic breast cancer in men have not yet been determined [28]. Therefore, it is currently relevant to use the same chemotherapy regimens as in women with BC.

Adequate treatment of BC is not possible without the use of endocrine and targeted therapies. Subtypes of breast cancer, defined by the expression of biomarkers (ER, progesterone receptor and Her2), are important for the classification of the disease, as they determine the approach to treatment. Breast cancer with HER2 overexpression is known to be characterized by high aggressiveness, aneuploidy, high rate of cell proliferation, increased tumor size, likelihood of lymph node metastasis and a tendency to metastasize to the brain [29]. However, trastuzumab, as a HER2-targeted therapy, has revolutionized the treatment of this disease by causing the death of HER2-overexpressing cells [29,30]. There are only a few data and case reports on the use of trastuzumab in male breast cancer, but metastatic breast cancer with HER2 overexpression has shown a partial response for a limited period of time. There is growing interest in the combination of trastuzumab with anastrozole for patients with advanced breast cancer, where the combination therapy has demonstrated a 20% response rate compared with 7% with trastuzumab alone. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and ASCO have recommended that trastuzumab be considered for high-risk HER2-positive breast cancer. The high level of ER expression in breast cancer has made it an effective target for endocrine therapy. Eighty percent of estrogen in men is produced by peripheral conversion, and 20% is secreted directly from the testes. Based on recent studies on adropause (climax), men appear to have higher estrogen concentrations than postmenopausal women [29, 30, 31].

A recent prospective German study that analyzed 316 cases of ER-positive breast cancer showed that the recurrence and mortality rates were higher in patients who did not receive adjuvant tamoxifen therapy (22% vs. 14%) at a median follow-up period. Interestingly, tamoxifen consistently demonstrated better outcomes than an aromatase inhibitor (AI). Tamoxifen is currently the recommended first-line systemic endocrine therapy in both the adjuvant and palliative settings for breast cancer, given its improved disease-free and overall sur-

vival. Another German prospective study compared adjuvant aromatase inhibitor (AI) therapy with tamoxifen in breast cancer. The study included 257 patients with a median follow-up period of 42 months. The results showed a 1.5-fold reduction in mortality with tamoxifen compared with AI. Therefore, according to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines, AIs are currently only recommended for advanced, recurrent, or metastatic disease in men [19]. Analysis of the available data shows inconsistent and even unsatisfactory results with aromatase inhibitors in male BC [32]. Aromatase inhibitors affect the peripheral conversion of androgens to estrogens, whereas tamoxifen is a competitive estrogen receptor inhibitor that blocks estrogen signaling. Aromatase inhibitors are usually prescribed to postmenopausal rather than premenopausal breast cancer patients because the rate of peripheral conversion increases with age, whereas most circulating estrogen comes from the ovaries in premenopausal women [32]. Studies have shown that peripheral conversion is higher in older men than in older women. Given that men do not have ovaries, it was assumed that aromatase inhibitors might have a stronger effect on breast cancer than tamoxifen. However, this has not been proven [33]. In addition, in men, there is a secondary pathway for the production of female sex hormones in the adrenal glands (normally produced by the aromatization of testosterone). The adrenal glands secrete androgen precursors, such as dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), which can be converted to estrogens in peripheral tissues or in adrenal pathologies. Given these disappointing clinical results, a mechanism has been investigated to explain the ineffectiveness of aromatase inhibitors in breast cancer. The reason is probably the ineffective suppression of estrogen by aromatase inhibitors [34]. Aromatase inhibitors reduce the amount of circulating estradiol, the bioavailable form of estrogen, by half by blocking peripheral conversion [34]. This lower level of estradiol blocks the negative feedback of the hypothalamic-pituitary complex, causing a sharp rise in luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), and then testosterone, which is ultimately converted to estrogen. Therefore, according to most authors, in hormone-dependent tumors, it is considered appropriate to use gonadotropin-releasing hormone agonists (luteinizing hormone-releasing hormone analogues, e.g., leuprorelin, goserelin) in men (BC), especially to suppress testosterone production by the testicles, effectively causing reversible medical castration [34].

Breast cancer (BC) itself is a rare disease, but the potential predisposition to BRCA mutations should always be considered. To date, no other genetic mutations have been identified that are significantly associated with BC. BRCA mutations have been shown to occur with similar frequency in men. Therefore, prophylactic bilateral mastectomy in men carrying BRCA1 and BRCA2 mutations should be strongly recommended. In men carrying the mutations, a limited course of tamoxifen as a risk-reducing strategy can reduce this risk by half, as has been shown in women. Interestingly, as with the BRCA2 mutation, which is thought to increase the risk of ovarian cancer in women, men with known BRCA2 mutations should be screened for prostate cancer [35].

Despite all the advances and improvements, there is a lag in survival rates for breast cancer in men compared

to breast cancer in women. Studies show an excessive mortality rate of almost 60% compared to women. Analysis of a large registry-based database has shown that the combination of the continued use of breast cancer-based therapy in men and the underuse of adjuvant therapy, especially tamoxifen, results in an overall higher mortality rate for breast cancer in men [36-38].

Conclusions.

1. Male breast cancer is a fairly rare disease, which in 90% of cases is associated with BRCA gene mutations and endocrine disorders.

2. In surgical treatment, radical mastectomy should be preferred regardless of the stage.

3. During adjuvant therapy of hormone-sensitive tumors, it is advisable to use estrogen receptor blockers in combination with gonadotropin-releasing hormone agonists.

Prospects for further research.

Further research should be directed towards conducting prospective randomized clinical trials to assess the effectiveness of different strategies for neoadjuvant and adjuvant therapy of breast cancer in men.

DOI 10.29254/2077-4214-2026-1-180-151-161

УДК 618.19-006.6:615.849.19

Чорнобай А. В.

РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІКІВ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

Chernobay10@gmail.com

Метою огляду є вивчення захворюваності на рак грудної залози (РГЗ) у чоловіків, історії цієї патології, а також огляд факторів ризику можливостей діагностики та лікування, зокрема ад'ювантної ендокринної терапії. Були проаналізовані зарубіжні та вітчизняні джерела, а також результати декількох клінічних досліджень. Згідно з останніми клінічними рекомендаціями NCCN з лікування РМЗ, показанням до генетичного консультування є виявлений РГЗ у чоловіків. На 1-му етапі проводиться визначення мутацій в генах BRCA1 і BRCA2 методом полімеразної ланцюгової реакції. Діагностика РГЗ у чоловіків включає такі ж методи, що застосовуються у жінок. Враховуючи відносно невелику кількість випадків, рандомізовані контрольовані дослідження методів лікування РГЗ вкрай обмежені, і більшість рекомендацій ґрунтуються на дослідженнях раку молочної залози у жінок. У зв'язку з анатомічними особливостями органозберігаючі операції у чоловіків практично не виконуються (від 5 до 10%). Неоад'ювантна терапія проводиться за тими ж схемами, що і в жінок. Практично у всіх дослідженнях вказується на те, що в злоякісних пухлинах чоловічої молочної залози рівень рецепторів естрогенів у середньому вищий, ніж у жінок. Клінічно значущі рівні рецепторів естрогенів містяться більш ніж 85% пухлин молочної залози у чоловіків. Тому адекватне лікування РГЗ неможливе без застосування ендокринної ад'ювантної терапії. Згідно останніх клінічних досліджень перевага надається блокаторам естрогенних рецепторів та аналогам агоністів ГнРГ.

Ключові слова: рак грудної залози у чоловіків, фактори ризику, лікування, ендокринна терапія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР «Мультидисциплінарний персоналізований підхід до менеджменту пацієнтів з коморбідною патологією та порушенням ментального здоров'я». Номер державної реєстрації 0124U000097.

Вступ.

Частота онкологічних захворювань збільшується з кожним роком. Це можна пояснити удосконаленням методів ранньої діагностики, виявленням факторів, що викликають захворювання, а також поінформованістю населення. В Україні рак молочної залози (РМЗ) займає 3-є місце у загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення після пухлин шкіри та легень, а у жінок 1-е місце [1]. Рак грудної залози (РГЗ) у чоловіків зустрічається у 100 разів рідше, ніж у жінок. За останні 25 років спостерігається зростання захворюваності на РГЗ у чоловіків на 26% [1, 2]. Тільки у Сполучених Штатах діагностується близько 2000 нових випадків щорічно [3]. Найчастіше РГЗ серед чоловічого населення зустрічається у жителів Західної Африки, його питома вага становить 2,4% [4, 5]. У Європі найвищі показники захворюваності зареєстровані в Данії, Норвегії, Швеції. У Японії у чо-

ловіків, як і в жінок, частота захворюваності на РГЗ у 5-6 разів нижча, ніж у США та Великобританії [6]. В Україні кількість випадків раку грудної залози у чоловіків останні 10 років зросла на 10% і досягає 114-120 випадків на рік. Показники смертності від РГЗ серед чоловіків значно нижчі, ніж серед жінок, і становлять 0,3% у структурі загальної смертності від онкологічних захворювань.

Мета дослідження.

Проаналізувати захворюваність на РГЗ у чоловіків, фактори ризику, можливості діагностики та лікування, зокрема, варіанти неоад'ювантної та ад'ювантної ендокринної терапії.

Об'єкт і методи дослідження.

Об'єктом дослідження стали наукові публікації, присвячені захворюваності, діагностиці та лікуванню раку грудної залози у чоловіків. Систематизований пошук літератури проводили у міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Epistemonikos та Google scholar за період 2015-2025 років.

Основна частина.

РГЗ у чоловіків вперше описаний у XIV столітті англійським лікарем Johuot Arderne, але лише у 1720 році у Нюрнберзі Laurentius Iceister випустив першу

монографію з детальним описом проявів цієї патології у чоловіків [1, 2].

Патогенез розвитку онкологічних пухлин грудної залози серед чоловічого населення досі повністю не вивчений, дослідження даної нозології у чоловіків поступаються таким у жінок за масштабом. Проте це захворювання з кожним роком привертає до себе дедалі більшу увагу дослідників. Цілком ймовірно, що РГЗ у чоловіків виникає внаслідок взаємодії супутніх факторів ризику. Слідуючи цій гіпотезі, можна припустити, що генетичні фактори ризику, взаємодіючи з гормональними дисбалансами та певними екологічними та професійними ризиками, підвищують ймовірність розвитку онкологічних захворювань [5, 6, 7]. До основних факторів ризику розвитку РГЗ у чоловіків належать:

1. Спадковість. Приблизно у 10% чоловіків при РМЗ виявляють мутації генів CHEK, BRCA1 та BRCA2. BRCA1 і BRCA2 відіграють ключову роль у відновленні ДНК та контролі основних точок клітинного циклу. Дані гени класифікуються як гени-супресори пухлин, тобто вони підтримують стабільність геному та контролюють проліферацію клітин. Мутації в генах BRCA1 та BRCA2 призводять до нездатності клітин відновлювати пошкодження ДНК, що призводить до накопичення генетичної нестабільності [8, 9].

2. Ендокринна патологія. Сюди відносять вікове зниження статевої функції чоловіка і, як наслідок, гіперестрогенію [9], хронічні захворювання печінки (підвищений рівень естрогену також часто спостерігається у чоловіків із цирозом печінки).

3. Синдром Кляйнфельтера (гінекомастія, асперматогенез, збільшений рівень фолікулостимулюючого гормону та наявність ХХУ хромосоми характеризуються високим ризиком розвитку РГЗ).

4. Ожиріння. Підвищена маса тіла підвищує співвідношення естроген/тестостерон. Чоловіки з індексом маси тіла понад 30 мають майже подвоєний ризик розвитку захворювання.

5. Прийом естрогенів. Є дані про двосторонній РГЗ у чоловіків, які зазнали впливу екзогенних естрогенів, тих, хто лікувався від раку передміхурової залози, та транссексуалів, які приймають естроген. Хоча зниження рівня тестостерону та підвищення рівня естрогену, мабуть, підвищують ризик розвитку РМЗ, жодне дослідження не показало значно нижчих рівнів тестостерону або стабільно більших рівнів естрогену у чоловіків з РГЗ [10].

6. Радіаційний вплив. Сюди відносяться медичні процедури, що потребують опромінення, в першу чергу променева терапія інших злоякісних утворень, а також рентгенографія, рентгеноскопія, комп'ютерна томографія, денситометрія кісток. При цьому ризик розвитку онкологічних пухлин зростає у 8 разів на кожен Зіверт радіаційного впливу [11, 12].

Спадкові форми РГЗ у чоловіків становлять від 93 до 98%. У чоловіків-носіїв мутації в гені BRCA2 ризик розвитку РМЗ протягом життя становить 6%, тоді як у жінок – 50-85%. Мутації гена BRCA1 мають менш тісний взаємозв'язок із захворюванням РГЗ у чоловіків. Ризик мутацій даного гена в осіб чоловічої статі становить 1-5%, тоді як у жінок з патологічним BRCA1-генотипом ризик розвитку РГЗ протягом життя – 50-80%, а ризик розвитку раку контралатеральної молочної залози – 40-60% [13]. Згідно з останніми клінічними

рекомендаціями NCCN з лікування РМЗ, показанням до генетичного консультування є виявлений РГЗ у чоловіків. На 1-му етапі проводиться визначення мутацій в генах BRCA1 і BRCA2 CHEK2-методом полімеразної ланцюгової реакції по 8 точках (BRCA1: 185delAG; BRCA1: 3819delGTAAA; BRCA1: 3875del-GTCT; BRCA: BRCA1: 3875del-GTCT; BRCA: 5382insC; BRCA1: 300T>G. Пацієнтам, у яких не виявлено мутацій у вищезгаданих генах, показано проведення більш поглибленого дослідження (секвенування нового покоління, Next Generation Sequencing, NGS) [13].

Окреме місце серед факторів розвитку РГЗ у чоловіків займає гінекомастія. Грунтуючись на етіологічних факторах, виділяють 5 форм гінекомастії: фізіологічну (ювенільну, пубертатного та старечого віку); ендокринну (при гіпогонадізмі, гіпотиреозі, пухлинах яєчка, надниркових залоз); не ендокринну; медикаментозну (при прийомі естрогенів, тестостерону, андрогенів тощо); ідіопатичну. Дисплазії молочної залози у чоловіків морфологічно не відрізняються від таких у жінок і розвиваються у межах протоково-часткової одиниці. Виділяють проліферативну та непроліферативну форму дисплазії. Вважається, що ступінь ризику розвитку раку грудної залози наростає в залежності від вираженості протокової, часточкової або внутрішньокістозної проліферації. За ступенем проліферативної активності епітелію виділяють: гінекомастію без проліферації (ризик розвитку раку збільшується в 1,5 раза); гінекомастію з проліферацією епітелію (ризик малігнізації зростає до 1,9); гінекомастію з атиповою проліферацією епітелію (збільшення ризику у 3, а за деякими даними – у 25 разів). Причому ризик переходу вузлової форми до раку коливається від 9,3 до 12,2% [14, 15].

Клінічні прояви РГЗ у чоловіків такі ж як і у жінок. Найчастішим симптомом є наявність пухлини у молочній залозі. Завдяки відносно невеликим розмірам, невеликій масі та обсягу паренхіми молочної залози у чоловіків та близькості її до шкірного покриву появу пухлинного вузла можна визначити вже на ранніх стадіях розвитку злоякісного новоутворення [16]. Проте лише 1/3 чоловіків, хворих на рак молочної залози, звертається до лікаря протягом першого місяця після виявлення ознак захворювання. Інші хворі, які виявили у себе зміни в молочній залозі, багато місяців, а іноді й роками не звертаються за медичною допомогою. Останнім часом, за даними низки авторів, ці терміни суттєво зменшилися (у середньому – з 14-21 місяця до 1-8 місяців). Однак занедбаність раку молочної залози у чоловіків пов'язана не лише з недостатньо уважним ставленням до себе з боку пацієнтів, але з відсутністю необхідної онкологічної настороженості у лікарів загального профілю. Приблизно 20% спостережень діагноз раку грудної залози у чоловіків при первинному зверненні не встановлюється [17]. Від 6% до 30% хворих пов'язують виникнення захворювання із раніше перенесеною травмою молочної залози. Сімейний анамнез (наявність злоякісної пухлини молочної залози у прямих родичів першого та другого покоління) простежується у 7-27% випадків [17]. Приблизно у 5% пацієнтів повідомляється про білатеральний рак молочної залози – синхронний або метакронний.

Діагностика РГЗ у чоловіків включає такі ж методи, що застосовуються у жінок. Діагноз встановлю-

ється на підставі клінічного огляду, інструментальних методів дослідження та морфологічної верифікації пухлинного процесу. Основні клініко-інструментальні методи діагностики включають проведення ультразвукового дослідження (УЗД) молочних залоз, маммографія, трепанобіопсія пухлинного новоутворення. Чутливість та специфічність маммографії у чоловіків становлять 92 та 90 % відповідно [18]. При труднощі виконання маммографії через невеликий об'єм залози методом вибору стає магнітно-резонансна томографія молочних залоз. Ультразвукова діагностика активно застосовується при виконанні трепанобіопсії, для визначення статусу регіонарних лімфатичних вузлів (ЛУ) та оцінки ступеня їх ураження, оскільки лімфаденопатія спостерігається приблизно у 50% хворих на РГЗ. Надійнішим методом дослідження нині є морфологічна верифікація пухлинного процесу. Морфологічна верифікація пухлини та визначення її імуногістохімічного (ІГХ) статусу багато в чому визначають тактику лікування РГЗ. Як і повідомлялося раніше, стратегія лікування РГЗ у чоловіків ґрунтується на принципах лікування даної патології у жінок, що підтверджено результатами та статистичними даними. Тактика лікування визначається залежно від стадійності захворювання, молекулярно-біологічного підтипу пухлини, віку пацієнта та супутніх захворювань [18].

За даними великої кількості публікацій [19, 20, 21], традиційне лікування РГЗ у чоловіків ґрунтується на екстраполяції результатів клінічних випробувань РМЗ у жінок. Однак існують унікальні характеристики, які відрізняють цю нозологію у чоловіків, і їх слід брати до уваги під час популяції пацієнтів. РГЗ у чоловіків частіше буває позитивним до рецепторів естрогену та прогестерону і рідше – позитивним до HER2-рецепторів. Внутрішньопроотоковий рак, на частку якого припадає 10-15% випадків РМЗ у жінок, зустрічається у чоловіків виключно рідко. Рецептори гормонів в пухлинах молочних залоз у чоловіків виявили практично одночасно з такими у жінок. Після того, як було доведено факт безпосереднього впливу рівня рецепторів естрогенів та прогестерону в пухлинах на виживання хворих на рак молочної залози у жінок, почалося активне вивчення цього взаємозв'язку у чоловіків [21]. Практично у всіх дослідженнях вказується на те, що в злоякісних пухлинах чоловічої молочної залози рівень рецепторів естрогенів у середньому вищий, ніж у жінок. Клінічно значущі рівні рецепторів естрогенів містяться більш ніж 85% пухлин молочних залоз у чоловіків. Наявність рецепторпозитивних пухлин у чоловіків не збільшується з віком, як це простежується у жінок, хворих на рак молочної залози. Частота виявлення рецепторпозитивних пухлин у чоловіків будь-якої вікової групи приблизно дорівнює такій у жінок у постменопаузальному періоді. Існує кореляційна залежність між наявністю клінічно значимих рівнів рецепторів естрогенів та відповіддю на гормональну терапію. При вивченні рівня стероїдних гормонів у пухлинах РЗ чоловіків відмічено більш високі показники порівняно з аналогічними дослідженнями у жінок. Крім того, не виявлено зв'язку високих рівнів рецепторів із віком хворих [22].

Враховуючи відносно невелику кількість випадків, рандомізовані контрольовані дослідження методів лікування РЗГ вкрай обмежені, і більшість рекомен-

дацій ґрунтуються на дослідженнях раку молочної залози у жінок [23]. Беручи до уваги рідкість захворювання, рандомізованих клінічних досліджень із хірургічного лікування раку грудної залози у чоловіків не проводилося. Рандомізовані дослідження, а також об'єднані дані використовувалися як посібник для вибору хірургічних варіантів місцевого контролю раку молочної залози. Дослідження Національного проекту з ад'ювантної хірургії молочної залози та кишечника (NSABP) у 1970-х роках привело нас від радикальної мастектомії за Хальстедом до модифікованої радикальної мастектомії (Мадден) [17, 18]. Дослідження NASABP В-06 у 1990-х роках зробило лампектомію, також відому як органозберігаючу операцію на молочній залозі, при якій видаляється тільки пухлина і навколишні тканини, залишаючи більшу частину молочної залози, життєздатним і бажаним варіантом для пацієнок [23]. Заєнгер та співавтори опублікували у 2016 році аналіз на основі бази даних SEER, який показав аналогічне виживання після лампектомії та мастектомії у чоловіків. З іншого боку, на думку більшості дослідників у чоловіків у зв'язку з анатомічними особливостями грудної залози та патогенезом розвитку патології, лампектомія ніколи не демонструвала переваги над мастектомією і тому в більшості клінічних рекомендацій вибір хірургічного лікування залишається за мастектомією [24]. Це підтверджується і аналізом даних 78 пацієнтів з Комплексного онкологічного центру Розуелл-Парк за період з 1990 по 2015 рік, де показання для лампектомії були лише у 5% випадків [24]. При поширеному захворюванні (регіонарне та віддалене метастазування) доцільно на 1 етапі проведення неоад'ювантного лікування з подальшою оцінкою його ефективності. При позитивній динаміці натомість призначеної терапії на 2-му етапі можливе виконання хірургічного лікування [25].

Лікування РГЗ сьогодні має обов'язково включати і променевою терапію. Аналіз, що включає 10873 випадки раку молочної залози I-III стадії, продемонстрував значне поліпшення виживання при ад'ювантній променевої терапії при раку молочної залози I стадії, яке було краще, ніж при раку молочної залози I стадії. Hennary et al. з Європейського інституту онкології рекомендували більш агресивну ад'ювантну променевою терапію для раку грудної залози розміром понад 1 см або для будь-якого пацієнта з позитивними лімфатичними вузлами. Підставою для цього послужила передбачувана легкість поширення на грудну стінку, враховуючи менший обсяг чоловічих грудей [25, 26].

Цитотоксична хіміотерапія є основним методом неоад'ювантної та ад'ювантної терапії, а також лікування метастатичного раку молочної залози [27]. Ретроспективний аналіз 512 пацієнтів з метастатичним раком молочної залози в базі даних SEER показав, що пацієнти з великим розміром пухлини (від 2 до 5 см) та позитивними лімфатичними вузлами частіше отримували хіміотерапію та/або таргетну терапію [27, 28]. Цікаво, що чоловіки, які не перебувають у шлюбі або старше 70 років, рідше проходили хіміотерапію. Передбачається, що це може бути пов'язане з профілем побічних ефектів терапевтичних препаратів, запущеною стадією захворювання на момент обігу та обмеженим прогнозом, побоюваннями щодо дотримання режиму лікування та відсутністю соціальної та

психологічної підтримки. Слід зазначити, що через відсутність достатніх для аналізу даних оптимальні режими поліхіміотерапії для лікування метастатичного раку чоловічої молочної залози поки не визначені [28]. Тому зараз є актуальним використання тих же схем хіміотерапії, що в жінок з РМЗ.

Адекватне лікування РГЗ неможливе без застосування ендокринної та таргентної терапії. Підтипи раку молочної залози, що визначаються експресією біомаркерів (ER, рецептор прогестерону та Her2), мають важливе значення для класифікації захворювання, оскільки вони визначають підхід до лікування. Відомо, що рак молочної залози з гіперекспресією HER2 характеризується високою агресивністю, анеуплоїдією, високою швидкістю проліферації клітин, збільшенням розміру пухлини, ймовірністю метастазування в лімфатичні вузли та схильністю до метастазування в головний мозок [29]. Однак трастузумаб, як таргетна терапія HER2, справив революцію в лікуванні цього захворювання, призводячи до загибелі клітин з гіперекспресією HER2 [29,30]. Існують лише окремі дані та звіти про випадки застосування трастузумабу при раку грудної залози у чоловіків, проте метастатичний рак грудної залози з гіперекспресією HER2 показав часткову відповідь протягом обмеженого періоду часу. Зростає інтерес до комбінації трастузумабу з анастрозолом для пацієнтів із занедбаним раком грудної залози, де комбінована терапія демонструє 20% частоти відповіді порівняно з 7% при монотерапії лише трастузумабом. Національна комплексна онкологічна мережа (NCCN) та ASCO рекомендували розглянути можливість застосування трастузумабу при раку грудної залози високого ризику з позитивним статусом HER2. Високий рівень експресія ER при раку молочної залози зробила його ефективною мішенню для ендокринної терапії. Вісімдесят відсотків естрогену у чоловіків утворюється в результаті периферичної конверсії, а 20% секретується безпосередньо з яєчок. Аналізуючи останні дослідження щодо адіпаузи (клімаксу), у чоловіків, мабуть, вищі концентрації естрогену, ніж у жінок у постменопаузі [29, 30, 31].

Нещодавнє проспективне німецьке дослідження, в якому було проаналізовано 316 випадків ER-позитивного раку молочної залози, показало, що частота рецидивів і смертності була вищою у пацієнтів, які не отримували ад'ювантну терапію тамоксифеном (22% проти 14%) при медіанному періоді спостереження. Цікаво, що тамоксифен послідовно демонстрував покращені результати порівняно з інгібітором ароматази (IA). Тамоксифен в даний час є рекомендованою першою лінією системної ендокринної терапії як в ад'ювантному, так і паліативному режимі при раку молочної залози, враховуючи поліпшення безрецидивної і загальної виживання. Інше німецьке проспективне дослідження порівнювало ад'ювантну терапію інгібіторами ароматази (IA) та тамоксифеном при раку молочної залози. У дослідження було включено 257 пацієнтів із середнім періодом спостереження 42 місяці. Результати показали 1,5-кратне зниження смертності при використанні тамоксифену в порівнянні з IA. У зв'язку з цим, згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології (ASCO), IA в даний час пропонуються тільки при поширеному, рецидивному або метастатичному

захворюванні у чоловіків [19]. Аналіз наявних даних показує суперечливі і навіть незадовільні результати застосування інгібіторів ароматази при РГЗ чоловіків [32]. Інгібітори ароматази впливають на периферичну конверсію андрогенів до естрогенів, тоді як тамоксифен є конкурентним інгібітором рецепторів естрогену, що блокує передачу сигналів естрогену. Інгібітори ароматази зазвичай призначаються пацієнткам з раком молочної залози в постменопаузі, а не в пременопаузі, оскільки швидкість периферичної конверсії збільшується з віком, тоді як більшість циркулюючого естрогену надходить із яєчників у жінок у пременопаузі [32]. Дослідження показали, що у літніх чоловіків периферична конверсія вища, ніж у літніх жінок. Враховуючи, що у чоловіків немає яєчників, передбачалося, що інгібітори ароматази можуть сильніше впливати на рак молочної залози, ніж тамоксифен. Проте це не було доведено [33]. Крім того у чоловіків існує ще другорядний шлях продукції жіночих статевих гормонів в надниркових залозах (в нормі вони виробляються при ароматизації тестостерону). Надниркові залози виділяють андрогени-попередники, такі як ДЕА-С (дегідроепіандростерон-сульфат), які в периферичних тканинах або при патологіях надниркових залоз можуть перетворюватися на естрогени. Враховуючи ці нештійні клінічні результати, було досліджено механізм, що пояснює неефективність інгібіторів ароматази при раку молочної залози. Причиною, мабуть, є неефективне пригнічення естрогену інгібіторами ароматази [34]. Інгібітори ароматази знижують кількість циркулюючого естрадіолу, біодоступної форми естрогену, удвічі за рахунок блокування периферичної конверсії [34]. Цей нижчий рівень естрадіолу блокує негативний зворотний зв'язок гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, викликаючи різкий підйом лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), а потім тестостерону, що в кінцевому підсумку призводить до його перетворення на естроген. Тому на думку більшості авторів при гормонозалежних пухлинах, вважається доцільним застосування при (РГЗ) у чоловіків агоністів ГнРГ (аналоги лютеїнізуючого рилізінг-гормону, наприклад, лейпрорелін, гозерелін) особливо для придушення вироблення тестостерону яєчками, фактично викликаючи оборотну медикamentозну кастрацію [34].

Рак молочної залози (РМЗ) сам по собі є рідкісним захворюванням, але завжди слід враховувати потенційну схильність до мутацій гена BRCA. На сьогоднішній день не виявлено інших генетичних мутацій, значно пов'язаних із РМЗ. Встановлено, що мутації гена BRCA зустрічається з такою ж частотою і у чоловіків. Тому профілактична двостороння мастектомія у чоловіків-носіїв мутацій BRCA1 та BRCA2 повинна бути настійно рекомендована. У чоловіків-носіїв мутації, обмежений курс тамоксифену як стратегія зниження ризику, можуть вдвічі зменшити цей ризик, як це показано у жінок. Цікаво, що, як і у випадку з мутацією BRCA2, яка, як передбачається, збільшує ризик раку яєчників у жінок, чоловікам із відомими мутаціями BRCA2 слід проводити скринінг на рак передміхурової залози [35].

Незважаючи на всі досягнення та покращення, спостерігається відставання у показниках виживання при раку грудної залози у чоловіків у порівнянні з

раком молочної залози у жінок. Дослідження показують надмірно високу смертність, що досягає майже 60% порівняно з жінками. Аналіз великої бази даних на основі реєстру показав, що поєднання постійного застосування терапії на основі раку молочної залози у чоловіків та недостатнього використання ад'ювантної терапії, особливо тамоксифену, призводить до загальної вищої смертності при раку грудної залози у чоловіків [36-38].

Висновки.

1. Рак грудної залози у чоловіків є достатньо рідкісним захворюванням, яке в 90% випадків пов'язано

з мутаціями генів BRCA та ендокринними порушеннями.

2. При хірургічному лікуванні перевагу слід надавати радикальній мастектомії незалежно від стадії.

3. Підчас ад'ювантної терапії гормоночутливих пухлин доцільно застосовувати блокатори рецепторів естрогенів у поєднанні з агоністами ГнРГ.

Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження доцільно спрямувати на проведення проспективних рандомізованих клінічних випробувань з оцінкою ефективності різних стратегій неоад'ювантної та ад'ювантної терапії раку грудної залози у чоловіків.

References / Література

1. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2114.
2. Yousef AJA. Male breast cancer: epidemiology and risk factors. *Semin Oncol.* 2017;44:267-72.
3. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ, Dickinson BD. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management. *Oncol Rep.* 2010;24(5):1115-20.
4. Mohamad HB, Apfelstaedt JP. Counseling for male BRCA mutation carriers – a review. *Breast.* 2008;17(5):441-50.
5. Sasco AJ, Lowenfels AB, Jong PPD. Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer.* 1993;53(4):538-49.
6. Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(1):1.
7. Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokunaga S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:603-5.
8. Fentiman IS, Fourquet A, Horto-bagyi GN. Male breast cancer. *Lancet.* 2006;367(9510):595-604.
9. Collins JM, Isaacs C. Management of breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers who are unaffected with cancer. *Breast J.* 2020;26(8):1520-7.
10. Fentiman IS. Male breast cancer is not congruent with the female disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;101:119-124.
11. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2311-2320.
12. Abrams MJ, Koffer PP, Wazer DE, Hepel JT. Postmastectomy radiation therapy is associated with improved survival in node-positive male breast cancer: a population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):384-391.
13. Massarweh SA, Choi GL. Special considerations in the evaluation and management of breast cancer in men. *Curr Problems Cancer.* 2016;40(2-4):163-71.
14. Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):429-430.
15. 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;173(1):37-48.
16. 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;37(4):599-614.
17. Jemal A, Lin CC, DeSantis C, Sineshaw H, Freedman RA. Temporal trends in and factors associated with contralateral prophylactic mastectomy among US men with breast cancer. *JAMA Surg.* 2015;150(12):1192-1194.
18. Wang F, Shu X, Meszoely I, Pal T, Mayer IA, Yu Z, et al. Overall Mortality After Diagnosis of Breast Cancer in Men vs Women. *JAMA Oncol.* 2019;5(11):1589-1596.
19. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? *Clin Breast Cancer.* 2016;16(2):101-104.
20. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwiat DC, et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(16):1849-1863.
21. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73(3):246-254.
22. Takabe K. Breast-conserving surgery should not be recommended to men with early-stage breast cancer simply because we can perform these operations. *HemOnc Today.* 2016;17(12):13.
23. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Strand C, Jonsson G, Staaf J, et al. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(3):747-760.
24. Port ER, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer.* 2001;91(2):319-323.
25. Eggemann H, Ignatov A, Stabenow R, von Minckwitz G, Rohl FW, Hass P, et al. Male breast cancer: 20-year survival data for post-mastectomy radiotherapy. *Breast Care (Basel).* 2013;8(4):270-275.
26. Jardeh P, Vignot S, Cutuli B, Creisson A, Vass S, Barranger E, et al. Should Adjuvant radiation therapy be systematically proposed for male breast cancer? A systematic review. *Anticancer Res.* 2018;38(1):23-31.
27. Czene K, Bergqvist J, Hall P, Bergh J. How to treat male breast cancer. *Breast.* 2007;16(2): S147-154.
28. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(5):365-375.
29. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Moiseyenko V, Boliukh D, Antone N, et al. Six-year Survival Outcomfor Patients with Her2- Positive Erly Breast Cancer Treated with CT-P6 or reference Trastuzumab: Observational Follow-up Stu of a Phase 32 Randomised controlled Trial. *Bio Drags.* 2023;37(3):433-440.
30. Macari A, Soberanis-Pina P, Varela-Santoyo E, Valle-Sanchez MA, Leal-Hidalgo JL, Torres-Guillen VM, et al. Prevalence and molecular profile of breast carcinoma using immunohistochemistry markers in Mexican women. *World J Oncol.* 2021;12(4):119-123.
31. Humphries MP, Sundara Rajan S, Honarpisheh H, Cserni G, Dent J, Fulford L, et al. Characterisation of male breast cancer: a descriptive biomarker study from a large patient series. *Sci Rep.* 2017;7:45293.
32. Eggemann H, Brucker C, Schrauder M, Thill M, Flock F, Reinisch M, et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer.* 2020;123(1):33-37.
33. Corti C, Crimini E, Criscitello C, Trapani D, Curigliano G. Adjuvant treatment of early male breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(6):594-602.
34. Zagouri F, Sergeantanis TN, Koutoulidis V, Sparber C, Steger GG, Dubsy P, et al. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: a case series. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2259-2263.
35. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer (Auckl).* 2020;14:117.

36. Kin T, Ohtani S, Maeda R, Ueno A, Fujihara M, Takamatsu Y, et al. Nab-paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in neoadjuvant chemotherapy for resectable breast cancer: a phase II trial. *World J Oncol.* 2020;11(5):197-203.
37. Skrypnik I, Masalova G, Lymanets T, Gusarenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patient with acute leukemia. *Exp Oncol.* 2017;39(4):308-311
38. Adeniji AA, Dawodu OO, Habeebu MY, Oyekan AO, Bashir MA, Martin MG, et al. Distribution of breast cancer subtypes among Nigerian women and correlation to the risk factors and clinicopathological characteristics. *World J Oncol.* 2020;11(4):165-172.

РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІКІВ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Чорнобай А. В.

Резюме. За останні 25 років спостерігається зростання захворюваності на рак грудної залози (РГЗ) у чоловіків на 26%. Незважаючи на всі досягнення, спостерігається відставання у показниках виживання при раці грудної залози у чоловіків у порівнянні з раком молочної залози у жінок.

Метою огляду було проаналізувати захворюваність на РГЗ у чоловіків, фактори ризику, можливості діагностики та лікування, зокрема, варіанти неoad'ювантної та ад'ювантної ендокринної терапії.

Об'єктом дослідження стали наукові публікації, присвячені захворюваності, діагностиці та лікуванню раку грудної залози у чоловіків. Систематизований пошук літератури проводили у міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Epistemonikos та Google scholar за період 2015-2025 років.

До основних факторів ризику розвитку РГЗ у чоловіків належать: спадковість, ендокринна патологія, синдром Кляйнфельтера, ожиріння, прийом естрогенів, радіаційний вплив. Спадкові форми РГЗ у чоловіків становлять від 93 до 98% і найчастіше це мутації генів CHEK, BRCA1 та BRCA2. BRCA1 і BRCA2 у чоловіків-носіїв мутації в гені BRCA2 ризик розвитку РМЗ протягом життя становить 6%, тоді як у жінок – 50-85%. На сьогоднішній день не виявлено інших генетичних мутацій, значно пов'язаних із РГЗ у чоловіків. Клінічні прояви РГЗ у чоловіків, об'єм обстежень та стратегія лікування ґрунтується на принципах лікування даної патології у жінок. Лікування гормонозалежних пухлин РГЗ у чоловіків відрізняється від лікування РМЗ у жінок. При імуногістохімічному дослідженні в злоякісних пухлинах чоловічої молочної залози рівень рецепторів естрогенів у середньому вищий, ніж у жінок. Клінічно значущі рівні рецепторів естрогенів містяться більш ніж 85% пухлин грудних залоз у чоловіків. Останні дослідження щодо андропаузи (клімаксу) у чоловіків, показали значно вищі концентрації естрогену, ніж у жінок у постменопаузі. Тому особливе місце займає ад'ювантна ендокринна терапія. Аналіз наявних даних показує незадовільні результати застосування інгібіторів ароматази при РГЗ чоловіків. Інгібітори ароматази знижують кількість циркулюючого естрадіолу низький рівень якого стимулює продукцію тестостерону, що в кінцевому підсумку призводить до його перетворення на естроген. Тому на думку більшості авторів при гормонозалежних пухлинах РГЗ у чоловіків доцільно використовувати агоністи ГнРГ (аналоги лютеїнізуючого рилізінг-гормону) та томаксифену.

Встановлено, що рак грудної залози у чоловіків є достатньо рідкісним захворюванням, яке в 90% випадків пов'язано з мутаціями генів BRCA та ендокринними порушеннями. При хірургічному лікуванні перевагу слід надавати радикальній мастектомії незалежно від стадії. Під час ад'ювантної терапії гормоночутливих пухлин доцільно застосовувати блокатори рецепторів естрогенів у поєднанні з агоністами ГнРГ.

Ключові слова: рак грудної залози у чоловіків, фактори ризику, лікування, ендокринна терапія.

MALE BREAST CANCER: RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Chornobay A. V.

Abstract. Over the past 25 years, there has been an increase in the incidence of breast cancer in men by 26%. Despite all the achievements, there is a lag in survival rates for breast cancer in men compared to breast cancer in women.

The aim of the review is to study the incidence of breast cancer in men (male breast cancer), risk factors, diagnostic and treatment options, in particular neoadjuvant and adjuvant endocrine therapy options.

The object of the study was scientific publications devoted to the incidence, diagnosis and treatment of breast cancer in men. A systematic literature search was conducted in the international scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science, Epistemonikos and Google scholar for the period 2015-2025.

The main risk factors for the development of BC in men include: heredity, endocrine pathology, Klinefelter syndrome, obesity, estrogen intake, radiation exposure. Hereditary forms of BC in men account for 93 to 98% and most often these are mutations of the CHEK, BRCA1 and BRCA2 genes. BRCA1 and BRCA2 In men-carriers of mutations in the BRCA2 gene, the risk of developing breast cancer during their lifetime is 6%, while in women – 50-85%. To date, no other genetic mutations have been identified that are significantly associated with BC in men. Clinical manifestations of BC in men, the scope of examinations and treatment strategy are based on the principles of treating this pathology in women. Treatment of hormone-dependent BC tumors in men differs from the treatment of breast cancer in women. With immunohistochemical studies, the level of estrogen receptors in malignant tumors of the male breast is on average higher than in women. Clinically significant levels of estrogen receptors are found in more than 85% of male breast tumors. Recent studies on andropause (climax) in men have shown significantly higher estrogen concentrations than in postmenopausal women. Therefore, adjuvant endocrine therapy plays a prominent role. Analysis of available data shows unsatisfactory results of the use of aromatase inhibitors in male BC. Aromatase inhibitors reduce the amount of circulating estradiol, a low level of which stimulates the production of testosterone, which ultimately leads to its conversion to estrogen. Therefore, according to most authors, in hormone-dependent BC tumors in men, it is advisable to use gonadotropin-releasing hormone agonists (luteinizing hormone analogues) and tomaxifen.

It has been established that breast cancer in men is a relatively rare disease, which in 90% of cases is associated with BRCA gene mutations and endocrine disorders. In surgical treatment, preference should be given to radical mastectomy regardless of the stage. During adjuvant therapy of hormone-sensitive tumors, it is advisable to use estrogen receptor blockers in combination with gonadotropin-releasing hormone agonists.

Key words: male breast cancer, risk factors, treatment, endocrine therapy.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Chornobai A.V.: <https://orcid.org/0000-0001-5664-8568> ^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Chornobai Anatoliy Valentynovych / Чернобай Анатолий Валентинович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str. / Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380502146160 / Тел.: +380502146160

E-mail: chernobay10@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

This article is distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution (CC-BY) License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited © All authors, 2026 / Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Received 29.10.2025 / Стаття надійшла 29.10.2025 року

Accepted 04.03.2026 / Стаття прийнята до друку 04.03.2026 року

Published 27.03.2026 / Опубліковано 27.03.2026 року