

На правах рукописи

Ганзя Михаил Сергеевич

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ГИНЕКОМАСТИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ
РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Обнинск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Воротынцева Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Мошуров Иван Петрович, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Синицын Валентин Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»; заведующий отделом лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра;

Масленникова Анна Владимировна, доктор медицинских наук, доцент; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2022 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д.208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4) и на сайте www.nmicr.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Гуменецкая Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Несмотря на различия в статистических данных, большинством исследователей отмечается неуклонный рост числа больных гинекомастией в последние десятилетия. Так, по данным Andersen J. A. и Gram J. B., опубликованным в 1982 году, при аутопсии 100 взрослых мужчин гинекомастия была выявлена в 55 случаях, а по данным Lapid O. и соавт. (2015), основанным на результатах 5113 биопсий, гинекомастия была выявлена в 94,1% случаев. Увеличение случаев данной патологии связывают с постарением населения, ростом уровня эндокринных и онкологических заболеваний, болезней печени, почек, приемом различных лекарственных средств, учащением случаев наркомании (Бельцевич Д. Г., 2012; Nguyen C., 2013; Акимов Д. В., 2014; Cuhaci N., 2014; Swardloff R. S., 2015; Niell B. L., 2018).

Гинекомастия является одной из наиболее распространенных паранеоплазий. Так, гинекомастия может долгое время быть единственным симптомом при эктопических ХГЧ-секретирующих опухолях, при феминизирующих опухолях надпочечников, при опухолевом поражении области турецкого седла. Тестикулярные опухоли из клеток Сертоли и Лейдига в 95% наблюдений сочетаются с гинекомастией, и до 100% наблюдений гинекомастия встречается у больных с тестикулярными опухолями в сочетании с синдромом Пейтца – Егерса. Кроме того, онкологу в своей практике приходится встречаться со случаями ятрогенной гинекомастии, возникающей при андрогенной депривации и терапии противоопухолевыми препаратами (Ohguni S., 2007; Манушарова Р. А., 2008; Bowman J. D., 2012; Cuhaci N., 2014; Яшина Ю. Н., 2014; Грицкевич А. А., 2014; Nguyen P. L., 2015; Patil T., 2018).

Наиболее опасной патологией мужской молочной железы, с которой необходимо дифференцировать гинекомастию и липомастию, является рак (Lapid O., 2015; Rong X., 2018; Kim S. H., 2019).

Рак молочной железы у мужчин относительно редкая онкологическая патология, составляющая менее 1% от всех злокачественных раком молочной железы. В то же время у мужчин рак молоч-

ной железы протекает более агрессивно по сравнению с аналогичным заболеванием у женщин. Смертность от данной патологии у мужчин составляет 0,3% среди всех онкологических заболеваний, что достаточно много для такого редкого заболевания. Ранняя диагностика заболевания является залогом успешного лечения и реабилитации больного раком молочной железы, но, несмотря на, казалось бы, доступную для визуализации область поражения, в литературе приводятся данные о поздней диагностике злокачественной опухоли данной локализации. Это связано со многими факторами, среди которых следует отметить недостаточную осведомленность врачей и пациентов о возможности развития раковой опухоли в молочной железе у мужчины, недостаточное внимание андрологов к состоянию молочных желез и гормонального статуса пациентов в возрасте старше пятидесяти лет, неверное истолкование результатов проведенного ультразвукового и (или) рентгенологического исследования (Летягин В. П., 2000; Giordano S. H., 2004; Anderson W. F., 2010; Семиглазов В. Ф., 2010; Быкова А. В., 2011; Тыщенко Е. В., 2014; Акимова В. Б., 2015; Niell B. L., 2018).

Традиционными методами лучевой диагностики заболеваний молочной железы у мужчин являются маммография и УЗИ, методика применения которых хорошо разработана и описана. В то же время эти методы имеют свои ограничения. Применение компьютерной томографии поможет существенно расширить возможности лучевых методов в диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний молочных желез у мужчин (Peggy P. W. Yen, 2015; Santana-Vela I. A., 2016; Chau A., 2016).

Цель работы – совершенствование клинико-лучевой диагностики гинекомастии и другой патологии молочной железы у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями различной локализации.

Задачи исследования

1. Разработать методику рентгеноморфометрической оценки размеров фиброгландулярного комплекса при диагностике диффузной дендритической формы гинекомастии на основе рентгеновской компьютерной томографии.

2. Определить клинико-рентгенологические особенности гинекомастии у пациентов, страдающих онкопатологией различной локализации.

3. Определить рентгено-ультразвуковые признаки, позволяющие дифференцировать гинекомастию и рак молочной железы у мужчин.

4. Сформировать алгоритмы лучевого исследования мужчин с изменениями в молочных железах, учитывая возможности РКТ.

Научная новизна

1. Впервые разработан рентгенологический метод морфометрии фиброгландулярного комплекса при диффузной форме гинекомастии, позволяющий проводить объективную оценку его размеров, симметричности развития и динамики.

2. С целью снижения лучевой нагрузки при диагностике заболеваний молочной железы у мужчин, проходящих обследование в онкологическом диспансере, впервые предложена схема оценки органа при рентгеновской компьютерной томографии грудной клетки, позволяющая исключить выполнение классической рентгеновской маммографии.

3. Впервые определены рентгенологические признаки различных форм гинекомастии, а также липомастии и рака молочной железы, выявляемые при рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки.

4. Усовершенствованы алгоритмы лучевого исследования мужчин, страдающих заболеваниями молочной железы, с учетом возможностей РКТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Оценка молочных желез мужчин по данным РКТ грудных клеток, выполненных по различным показаниям, является простым и не требующим дополнительных затрат методом оценки состояния мужского здоровья. Обнаружение бессимптомно протекающих гинекомастии и липомастии позволяет врачу лучевой диагностики на ранней стадии выявить нарушение гормонального фона у мужчины и направить пациента к соответствующему спе-

циалисту (эндокринологу, урологу, андрологу, онкологу) для дообследования, выявления и лечения причин обнаруженных изменений.

В ходе работы достигнута адаптация метода рентгеновской компьютерной томографии к систематизированному изучению и выявлению патологии мужской молочной железы.

Результаты данного исследования позволили определить статистически значимые признаки для дифференциальной диагностики липомастии, гинекомастии и рака молочной железы у мужчин по данным рентгеновских методик (маммография, КТ) и УЗИ.

Показано, что развитие гинекомастии у пациентов с онкологическим анамнезом может быть одним из симптомов прогрессирования онкологического заболевания и является показанием к проведению тщательного всестороннего дообследования.

Внедрены в клиническую практику усовершенствованные рекомендации по использованию клинико-лабораторных и лучевых методов диагностики для дообследования в случае обнаружения патологии мужской молочной железы.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология исследования базировалась на традиционных теоретических и практических методологических принципах. Проведенный анализ данных отечественной и зарубежной научной литературы позволил обосновать актуальность диссертационной работы, адекватно сформулировать цели и задачи исследования. В ходе исследования были применены специальные методы: клинические, патоморфологические, инструментальные. Полученные результаты подвергались обработке современными статистическими методами, в результате чего были сделаны соответствующие выводы, на основании которых разработаны практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный нами метод морфометрии фиброзно-железистого комплекса при диффузной гинекомастии позволяет объективно оценивать размеры и симметричность развития фиброзно-железистого комплекса, а также оценивать динамику развития данной патологии.

2. Гинекомастия у пациентов с онкологической патологией имеет свои особенности, а именно: достоверно чаще встречается асимметричное развитие фиброзно-железистого комплекса; в группе пациентов с онкологической патологией гинекомастия чаще встречается у мужчин с аденокарциномой предстательной железы и почечноклеточным раком.

3. Рак молочной железы у мужчин имеет ряд склиалогических характеристик, позволяющих достоверно дифференцировать это заболевание с диффузной гинекомастией, а именно: а) наличие связи опухоли с кожей, ареолой или соском в виде «дорожки» к ним, утолщения, «подтягивания» кожи или соска к образованию или непосредственное прорастание их опухолью; б) эксцентричный или многоузловой характер роста; в) прорастание опухолью большой грудной мышцы; г) наличие микрокальцинатов в образовании; д) наличие патологически измененных аксиллярных лимфатических узлов.

4. Предложенные нами алгоритмы позволили усовершенствовать диагностику гинекомастии и другой патологии мужской молочной железы.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения диссертации были доложены и обсуждались на Конгрессе российской ассоциации радиологов (г. Москва, 2014 г.), 80-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность» (г. Курск, 2015 г.), Юбилейном Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (г. Москва, 2016 г.), Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (г. Москва, 2018 г.), Школе онкологов и радиологов в Воронеже (г. Воронеж, 2019 г.), Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (г. Москва, 2019 г.). Результаты исследования докладывались на заседаниях научно-практического общества врачей рентгенологов и ультразвуковых диагностов в городах Курске и Белгороде, на научно-практических конференциях Воронежского областного клинического онкологического диспансера в 2014–2021 годах. Апробация работы состоялась 24.07.2020 на

межкафедральном заседании ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личное участие в разработке проблемы. Автор непосредственно участвовал на всех этапах исследования: планирование исследования, формулировка цели и задач. Автором лично проведена работа по клинико-инструментальному обследованию пациентов, анализу, систематизации и статистической обработке результатов исследования. При участии автора и лично автором подготовлены основные публикации и доклады на конференциях по выполненной работе. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов диссертации на соискание учёной степени. Получен патент на изобретение № 2709223 «Способ рентгенологической морфометрии фиброгландулярного комплекса и степени развития железистой ткани при диффузной форме гинекомастии у мужчин».

Внедрение результатов исследования. Разработанные в ходе исследования методики оценки состояния молочных желез у мужчин по данным РКТ грудной клетки и алгоритмы обследования мужчин с заболеваниями молочных желез были успешно внедрены в клиническую работу рентгеновского отделения и онкологического отделения № 3 (маммарного) Воронежского областного клинического онкологического диспансера. Полученные в настоящей работе данные используются при обучении студентов и врачей на кафедре лучевой диагностики и терапии Курского государственного медицинского университета и кафедре онкологии Воронежского государственного медицинского университета.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы включает 342 источника, из них отечественных – 142, зарубежных – 200. Диссертация содержит 25 рисунков, 26 таблиц и 5 схем.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования: одноцентровое поперечное аналитическое и проспективное когортное.

Клиническая характеристика обследованных пациентов

С целью определения распространенности гинекомастии у пациентов, страдавших онкологическими заболеваниями, разработки методики объективной оценки выраженности гинекомастии, симметричности ее развития, для последующего динамического контроля развития гинекомастии, а также дифференциальной диагностики этого заболевания и рака молочной железы нами обследовано 640 пациентов, из которых у 487 (87,6%) пациентов были диагностированы злокачественные новообразования (ЗНО), в том числе у 48 выявлен рак молочной железы (РМЖ). Мужчины находились на обследовании и лечении с 2010 по 2018 годы. Основной базой проведения исследования был Воронежский областной клинический онкологический диспансер.

Пациенты с ЗНО, исключая РМЖ, 439 человек составили **I группу наблюдений (основную)**. Возраст 439 мужчин I группы составлял от 19 до 94 лет, средний возраст – $61,2 \pm 11,2$ года. Большинство составляли пациенты, страдавшие раком легкого — 123 (28%) человека, раком мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта — 83 (18,9%) и 68 (15,5%) человек соответственно.

Для оценки распространенности гинекомастии у мужчин различных возрастных групп была сформирована **II группа наблюдения (контрольная)**. В неё вошли 153 человека, у которых в ходе обследования наличие онкологической патологии было исключено. Возраст пациентов от 17 до 87 лет, средний возраст — $55,7 \pm 19,3$ года.

Для изучения динамики развития гинекомастии у пациентов с ЗНО и выявления возможных причин ее прогрессирования из 439 пациентов I группы была выделена **III группа наблюдения** — 136 (31%) человек, в которой проводилось катamnестическое исследование молочных желез в течение от 1 до 61 месяца, медиана — 8 месяцев.

В связи с наибольшей значимостью выявления рака молочных желез у мужчин, а также сложностью диагностики и дифференциальной диагностики этого злокачественного новообразования мы сформировали **IV группу наблюдения**. Ее составили 48 мужчин, у которых был диагностирован рак молочной железы. Из них с первой стадией заболевания – 3 (6,2%) человека, со второй стадией – 13 (27,1%) человек, с третьей стадией – 23 (47,9%) человека и 9 (18,8%) пациентов с четвертой стадией заболевания. Опухоли были выявлены и удалены в период с 2010 по 2018 годы в Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере. Возраст пациентов, страдавших РМЖ, был от 50 до 90 лет, средний возраст $67,4 \pm 11,5$ лет. Преобладающей морфологической формой был инфильтрирующий протоковый рак, им страдали 39 (81,1%) пациентов. Также были выявлены муцинозная карцинома, инфильтрирующий дольковый рак и нейроэндокринная карцинома молочной железы – по 2 (4,2%) случая, и по 1 (2,1%) случаю плеоморфной карциномы, инфильтрирующего протокового рака в кисте, рака Педжета.

Методы исследования

Нами использовались результаты рентгенологических методов исследования, в том числе рентгеновской маммографии, РКТ и ПЭТ/КТ, и УЗИ молочных желез. Был проведен анализ амбулаторных карт и историй болезни мужчин, имевших признаки гинекомастии и рака молочных желез, а также использованы результаты цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала.

Пациентам I группы (439 человек) было выполнено в общей сложности 587 РКТ грудной клетки. Из них 303 пациентам было выполнено по 1 исследованию, и 136 пациентам, которые были выделены в III группу (катамнестического наблюдения), произведено от 2 до 9 РКТ грудных клеток. 153 мужчинам из II (контрольной) группы наблюдения было выполнено по 1 РКТ грудной клетки.

РКТ грудной клетки выполнялась на мультиспиральных томографах Toshiba Aquilion 16 и Phillips Brilliance BigBore.

Лучевое исследование молочных желез 48 мужчин с опухолевым их поражением (РМЖ) включало 31 маммографию, 19 РКТ

грудной клетки, 7 ПЭТ/КТ в режиме «все тело» и 42 УЗИ молочных желез. Рентгеновская маммография выполнялась на маммографах «Маммо-МТ» и Philips «MicroDose». ПЭТ/КТ осуществлялась на сканере Siemens Biograph16 с использованием в качестве трейсера 18-ФДГ. Для УЗ-диагностики применялись аппараты Aloka 3500 и Logiq 400 pro с использованием линейных датчиков с частотой 7,5 МГц и более.

Опухолевая патология у всех 439 пациентов из I группы наблюдения была морфологически верифицирована цитологическими, гистологическими и иммуногистохимическими методами.

Статистический анализ результатов производился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 12.0. Все количественные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде математического ожидания (среднего арифметического) и стандартных квадратичных отклонений. В тех случаях, когда данные не подчинялись нормальному распределению, представлены минимальное и максимальное значения, а также медиана и квартили. Для проверки данных на нормальность использовались критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для сравнения групп использовались критерии χ^2 Пирсона, Спирмена, Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке состояния позадисосковых областей у мужчин по данным РКТ мы ориентировались на классификацию, предложенную И. М. Островской и соавт. (1988). В зависимости от наличия или отсутствия фиброзно-железистой ткани и степени развития жировой ткани в позадисосковых областях мы дифференцировали нормальное состояние, гинекомастию и липомастию. Гинекомастию разделяли на узловую и диффузную формы, последняя, в свою очередь, подразделялась на дендритическую и паренхиматозную. В Таблице 1 приведены сведения о выявленной при КТ грудной клетки частоте встречаемости патологии в молочных железах у мужчин, страдавших онкозаболеваниями (I группа), и у мужчин контрольной группы (II группа).

Таблица 1 – Состояние молочных желез у пациентов с онкопатологией (n = 439) и пациентов без онкопатологии (n = 153)

Состояние молочных желез	Пациенты с онкологической патологией (I группа)		Пациенты без онкологической патологии (II группа)	
	n	%	n	%
Без патологии	114	26	45	29,4
Липомастия	22	5	9	5,9
Гинекомастия	303	69	99	64,7
ИТОГО	439	100	153	100

Сравнение приведенных в таблице 1 данных с применением критерия согласия Пирсона χ^2 показало, что частота встречаемости патологии молочной железы (гинекомастии и липомастии) в целом примерно одинакова как у мужчин, страдающих онкопатологией, так и без нее ($\chi^2 = 186,7915$, $df = 2$, $p = 0,112977$).

В Таблице 2 представлены сведения о выявленной при КТ грудной клетки частоте встречаемости различных форм гинекомастии у мужчин, страдавших онкозаболеваниями (I группа), и у мужчин контрольной группы (II группа).

Таблица 2 – Частота встречаемости различных форм гинекомастии у пациентов с онкопатологией (n = 303) и пациентов без онкопатологии (n = 99)

Выявленные формы гинекомастии	Пациенты с онкологической патологией (I группа)		Пациенты без онкологической патологии (II группа)	
	n	%	n	%
Диффузная дендритическая	292	96,3	96	97
Диффузная паренхиматозная	9	3	3	3
Узловая	2	0,7	0	0
ИТОГО	303	100	99	100

Из приведенной таблицы видно, что абсолютное

большинство случаев гинекомастии в обеих группах составила диффузная дендритическая ее форма. Диффузная паренхиматозная и узловатая формы гинекомастии, напротив, были редкими заболеваниями. Сравнительный анализ частоты встречаемости различных форм гинекомастии у мужчин, страдавших онкопатологией, в сравнении с контрольной группой с применением критерия согласия Пирсона χ^2 не выявил значимых различий ($\chi^2 = 137,5616$, $df = 2$, $p = 0,110099$).

Таким образом, наши исследования показали, что структура нормального и патологического состояния мягких тканей позадисосковской области у пациентов, страдавших различными онкологическими заболеваниями и не имевшими таковых, была примерно одинакова, и различия в распространенности нормальной картины, липомастии и различных форм гинекомастии являются статистически недостоверными. Полученный результат можно объяснить полиэтиологическим характером гинекомастии в совокупности с большой выборкой пациентов, использовавшейся в этом исследовании. В то же время нами были получены различия при анализе частоты встречаемости гинекомастии внутри группы пациентов с ЗНО в зависимости от локализации и морфологии злокачественного новообразования. Также были выявлены различия в лучевой картине гинекомастии у пациентов с ЗНО в отличие от мужчин без онкопатологии в анамнезе.

Анализ различий в частоте встречаемости гинекомастии у мужчин с различной онкологической патологией представлены в Таблице 3. На основании проведенного корреляционного анализа Спирмена следует заключить, что среди изученных форм онкологической патологии гинекомастия:

- имеет достоверный слабый уровень ассоциации с колоректальным раком, раком пищевода, аденокарциномой легкого (r от 0,26 до 0,27 при $p < 0,05$);
- имеет достоверный умеренный уровень ассоциации с мелкоклеточным и плоскоклеточным раком легкого (r от 0,50 до 0,67 при $p < 0,05$);

Таблица 3 – Результаты анализа ассоциаций гинекомастии с различными формами онкологической патологии

Форма онкологической патологии	Частота встречаемости гинекомастии n (%)	Результаты корреляционного анализа Спирмена		
		^{*3} <i>r</i>	^{*4} ДОД,%	^{*5} <i>p</i>
Аденокарцинома предстательной железы ^{*1} , n = 53	43 (81,1%)	0,77	59,29%	0,000003
Почечноклеточный рак, n = 30	24 (80%)	0,76	57,75%	0,000231
Мелкоклеточный рак легкого, n = 37	27 (73%)	0,65	42,24%	0,032105
Первично-множественный рак, n = 31	22 (71%)	0,62	38,44%	0,086286
Саркомы, n = 25	17 (68%)	0,53	28,09%	0,176721
Алоскоклеточный рак легкого, n = 55	37 (67,3%)	0,50	25,00%	0,052494
Меланомы кожи, n = 17	11 (64,7%)	0,52	27,04%	0,243517
Лимфомы, n = 24	15 (62,5%)	0,51	26,01%	0,080260
Колоректальный рак (аденокарцинома), n = 36	21 (58,3%)	0,27	7,29%	0,002183
Рак желудка, n = 12	7 (58,3%)	0,28	7,84%	0,096958
Рак пищевода, n = 20	11 (55%)	0,26	6,76%	0,001616
Аденокарцинома легкого, n = 31	17 (54,8%)	0,26	6,76%	0,000108
Прочие ^{*2} , n = 68	51 (75%)	0,67	44,89%	0,002452
ИТОГО, n = 439	303 (69%)			
<i>Примечания:</i> ^{*1} – пациентам с аденокарциномой предстательной железы, вошедшим в данное исследование, РКТ грудной клетки была выполнена в процессе обследования перед началом специфического лечения. ^{*2} – в данную группу вошли единичные пациенты со следующей нозологией: рак гортани, рак ротоглотки, рак полости рта, мезотелиома плевры, базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак яичка, рак щитовидной железы, рак анального канала, пациенты с метастатическим поражением без выявленного первичного очага. ^{*3}				

оценка силы ассоциации в зависимости от значения коэффициента корреляции Спирмена: $r \leq 0,25$ – слабая ассоциация, r = от 0,26 до 0,74 – умеренная ассоциация, $r \geq 0,75$ – сильная ассоциация; ^{*4} – доля объясняемой дисперсии (коэффициента корреляции) ДОД_r является одним из подходов к его интерпретации, объясняет долю вариабельности одного признака от вариабельности другого признака; вычисляется по формуле $r^2 \times 100$ (%); ^{*5} – значения коэффициентов корреляции r действительны только при $p < 0,05$

– имеет достоверный сильный уровень ассоциации с аденокарциномой предстательной железы и почечноклеточным раком (r от 0,76 до 0,77 при $p < 0,05$).

Одной из важных характеристик гинекомастии является симметричность ее развития. Гинекомастия может носить одно- или двусторонний характер. Двусторонняя гинекомастия может носить симметричный или асимметричный характер развития.

У мужчин основной и контрольной групп исследования при наличии гинекомастии нами оценивалась симметричность развития фиброзно-железистого компонента. Для этого определялось соотношение площади треугольника, занимаемого фиброзно-железистой тканью на аксиальном срезе на уровне сосков. Площадь треугольника определялась по формуле $S = \frac{1}{2} \times h \times b$, где S – площадь треугольника, b – основание треугольника, h – высота, проведенная к основанию. Асимметричной мы считали гинекомастию, если площадь треугольника, занимаемого фиброзно-железистым компонентом на аксиальном скане, с одной стороны была в два и более раза больше, чем с другой стороны. Пример изменений при диффузной гинекомастии показан на Рисунке 1. На данный способ морфометрии фиброгландулярного комплекса при диффузной гинекомастии нами был получен патент.

Результаты, полученные при анализе гинекомастии в основной и контрольной группах, в зависимости от симметричности развития фиброгландулярного комплекса, представлены в Таблице 4. Анализ приведенных в Таблице 4 данных с применением критерия согласия Пирсона χ^2 показал, что частота встречаемости асимметричной гинекомастии достоверно выше в группе пациентов с онкопатологией

($\chi^2 = 147,2731$, $df = 2$, $p < 0,000001$).

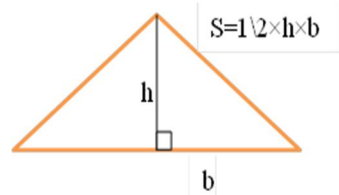


Рисунок 1 – Пример морфометрии при диффузной гинекомастии

Таблица 4 – Структура выявленной гинекомастии в зависимости от симметричности процесса у пациентов с онкопатологией ($n = 303$) и пациентов без онкопатологии ($n = 99$)

Симметричность развития гинекомастии	Пациенты с онкологической патологией (I группа)		Пациенты без онкологической патологии (II группа)	
	n	%	n	%
Двусторонняя симметричная гинекомастия	191	63%	88	88,9%
Двусторонняя асимметричная гинекомастия	70	23,1%	11	11,1%
Односторонняя гинекомастия	42	13,9%	0	0
ИТОГО	303	100%	99	100%

Для изучения динамики развития гинекомастии у пациентов, страдавших различными формами онкологической патологии, была сформирована III группа наблюдения, в которую были включены 136 мужчин. Период наблюдения составлял от 1 до 61 месяца, медиана – 8 месяцев. Оценивались изменения в молочных железах в зависимости от динамики онкологического процесса и результатов проводимого лечения. Выявленные причины развития гинекомастии у пациентов онкологического профиля

представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Выявленные причины прогрессирования гинекомастии у пациентов с онкологической патологией

Группа причин	Конкретные причины	п, абс., чел.	Отн., %
Онкогенные	Прогрессирование онкологического заболевания	13	41,9
	Появление «второго» рака	2	6,5
	Генерализация + появление «второго рака»	1	3,2
Ятрогенные	Торакотомия	4	13
	Стернотомия	1	3,2
	Односторонняя орхфуникулоэктомия	1	3,2
	Профилактическая ДГТ на головной мозг	1	3,2
	Радиойодтерапия	1	3,2
Неонкогенные	Аденома гипофиза	1	3,2
	Фиброзирующий альвеолит	1	3,2
Достоверно не определенные		5	16,5
ИТОГО		31	100

Полученные результаты показывают, что наиболее частой причиной развития гинекомастии у пациентов онкологического профиля было прогрессирование онкологического заболевания.

Наиболее важным вопросом при выявлении изменений в позадисосковой области у мужчин является вопрос дифференциальной диагностики доброкачественности или злокачественности выявленных изменений. За период с 2010 по 2018 годы в Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере прошли обследование и лечение 48 мужчин с раком молочной железы, что составило 1,3 случаев в год на 100 тыс. мужского населения старше 50 лет.

Мы провели сопоставление рентгенологических симптомов, выявленных при гинекомастии и раке молочной железы у мужчин. Результаты представлены в Таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Сопоставительный анализ рентгенологических характеристик дендритической гинекомастии и рака молочной железы: анализ количественных взаимоотношений

№	рентгенологический признак, проверяемый на предмет ассоциации с изучаемыми патологическими состояниями	частота встречаемости, n(%)	
		при раке молочной железы (n = 48 чел.)	при гинекомастии (n = 103 чел.)
X ₁	утолщение кожи над образованием	46 (95,8%)	0
X ₂	втяжение / деформация соска / ареолы	41 (85,4%)	0
X ₃	«подрастание» к коже молочной железы или ареолы	32 (66,7%)	0
X ₄	«подрастание» к большой грудной мышце	6 (12,5%)	0
X ₅	многоузловой характер образования	20 (41,7%)	0
X ₆	наличие патологически измененных аксиллярных лимфоузлов	22 (45,8%)	0
X ₇	микрокальцинаты	16 (33,3%)	0
X ₈	экспцентричное расположение образования	9 (18,8%)	0
X ₉	наличие патологически измененных сосудов	16 (33,3%)	0
X ₁₀	мультицентричный рост	5 (10,4%)	0
X ₁₁	«дорожка» к коже	12 (25%)	0
X ₁₂	«дорожка» к большой грудной мышце	10 (20,8%)	0
X ₁₃	«дорожка» к соску	4 (8,3%)	0
X ₁₄	наличие прослойки жировой ткани на границе между образованием и большой грудной мышцей	42 (87,5%)	96 (93,2%)
X ₁₅	центральное (в позадисосковой области) расположение образования	39 (81,3%)	103 (100%)
X ₁₆	симметричность изменений в молочных железах	0	95 (92,2%)
X ₁₇	включения жировой ткани в образовании	2 (4,2%)	91 (88,3%)

Анализ данных, представленных в Таблицах 6 и 7 с помощью метода Спирмена показал, что:

1) «злокачественными», т. е. имеющими выраженную ассоциацию с раком молочной железы, но не имеющие при этом ассоциации с гинекомастией, являются признаки X₁– X₁₃ ($r = 0,75$ до $0,89$ при $p < 0,05$ во всех декларируемых случаях);

Таблица 7 – Сопоставительный анализ рентгенологических характеристик дендритической гинекомастии и рака молочной железы: анализ корреляционных отношений

№	рентгенологический признак, проверяемый на предмет ассоциации с изучаемыми патологическими состояниями	Результаты корреляционного анализа Спирмена			
		при раке молочной железы (n = 48 чел.)		при гинекомастии (n = 103 чел.)	
		^{*1} r	^{*2} p	^{*1} r	^{*2} p
X ₁	утолщение кожи над образованием	0,76	0,001	0,15	0,000888
X ₂	втяжение / деформация соска / ареолы	0,80	<0,00001	0,14	0,000743
X ₃	«подростание» к коже молочной железы или ареолы	0,82	0,003388	0,10	0,000289
X ₄	«подростание» к большой грудной мышце	0,84	<0,00001	0,10	0,000212
X ₅	многоузловой характер образования	0,75	0,004567	0,13	0,000999
X ₆	наличие патологически измененных аксиллярных лимфоузлов	0,89	<0,00001	0,10	0,000887
X ₇	микрокальцинаты	0,78	0,001	0,14	0,000889
X ₈	эксцентричное расположение образования	0,76	0,002389	0,19	0,000993
X ₉	наличие патологически измененных сосудов	0,81	<0,00001	0,10	0,000884
X ₁₀	мультицентричный рост	0,79	0,002337	0,10	0,000876
X ₁₁	«дорожка» к коже	0,78	<0,00001	0,11	0,000980
X ₁₂	«дорожка» к большой грудной мышце	0,79	<0,00001	0,09	0,000793
X ₁₃	«дорожка» к соску	0,81	<0,00001	0,12	0,000811
X ₁₄	наличие прослойки жировой ткани на границе между образованием и большой грудной мышцей	0,75	0,004195	0,77	0,042777
X ₁₅	центральное (в позадиссосковой области) расположение образования	0,77	0,099677	0,76	0,039891
X ₁₆	симметричность изменений в молочных железах	0,10	0,006244	0,79	0,000111
X ₁₇	включения жировой ткани в образовании	0,17	0,041666	0,77	0,000011

Примечание. ^{*1} – оценка силы ассоциации в зависимости от значения коэффициента корреляции Спирмена: $r \leq 0,25$ – слабая ассоциация, $r =$ от 0,26 до 0,74 – умеренная ассоциация, $r \geq 0,75$ – сильная ассоциация; ^{*2} – значения коэффициентов корреляции r действительны только при $p < 0,05$

2) «доброкачественными», т. е. имеющими выраженную ассоциацию с гинекомастией, но не имеющие при этом ассоциации с раком молочной железы, являются признаки X₁₆, X₁₇ ($r =$ от 0,77 до 0,79 при $p < 0,05$ во всех декларируемых случаях);

3) Признаки X₁₄, X₁₅ являются ассоциированными как с доброкачественным состоянием гинекомастии, так и со злокачественным состоянием рака молочной железы в сопоставимой степени ($r = 0,75$ и 0,77 при $p = 0,042777$ и 0,039891

соответственно).

Ультразвуковое исследование молочных желез было выполнено у 42 мужчин, страдавших РМЖ. Всего выявлено 24 (57,1%) единичных узла, в 7(16,6%) случаях выявленное образование имело сложную структуру, в нем можно было выделить два узла, а в 11 (26,2%) наблюдениях УЗИ выявило формирование трех различных по эхографической характеристике узлов в одной опухоли.

Таким образом, был проведен анализ ультразвуковых изображений 71 узла при раке молочной железы у мужчин.

Эхографическая характеристика злокачественных новообразований представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Эхогенность и эхоструктура узловых образований (n = 71)

Характеристика	Количество наблюдений	
	n	%
Однородно гипоехогенное	19	26,8
Преимущественно гипоехогенное	21	29,6
Гиперэхогенное	4	5,6
Преимущественно гиперэхогенное	5	7
Средней эхогенности	9	12,7
Гипоехогенное с включением участков средней эхогенности	11	15,5
Гиперэхогенное с включением участков средней эхогенности	2	2,8
ИТОГО	71	100

Как видно из приведенных данных, в большинстве случаев (71,8%) узловые образования при раке молочной железы имели гипоехогенный или преимущественно гипоехогенный характер.

Акустические эффекты, сопровождавшие узловые образования, были представлены следующим образом: дистальное усиление было выявлено в 32 (45,1%) наблюдениях, а

акустическая тень – в 39 (54,9%) случаях.

Мы провели анализ вариантов сочетания ультразвуковой характеристики узловых образований и акустических эффектов. Статистически достоверной связи между ними выявлено не было.

На основании изложенных выше данных нами предложены алгоритмы обследования мужчин с изменениями в молочных железах для двух принципиально разных клинических ситуаций:

1) при «случайном» обнаружении бессимптомной гинекомастии в ходе выполнения РКТ грудной клетки по различным показаниям,

2) при предъявлении мужчиной жалоб на наличие изменений в молочных железах.

Предложенные алгоритмы представлены на Схемах 1 и 2.



Схема 1 – Алгоритм дообследования при обнаружении в ходе проведения РКТ грудной клетки бессимптомных изменений в позадиссосковых областях у мужчин



Схема 2 – Алгоритм дообследования мужчин с жалобами на изменения в подмышечных областях

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика рентгено-морфометрической оценки фиброгландулярного комплекса при диагностике диффузной дендритической формы гинекомастии с использованием геометрической формулы $S = \frac{1}{2}hb$ позволяет проводить оценку размеров и симметричности развития гинекомастии, а также оценивать динамику развития данной патологии.

2. Гинекомастия у пациентов, страдающих онкопатологией различной локализации, имеет ряд клинико-рентгенологических особенностей. Так у пациентов онкологического профиля достоверно чаще встречается асимметричное развитие фиброзно-железистого комплекса ($p < 0,01$). В группе пациентов с онкологической патологией гинекомастия достоверно чаще встречалась у мужчин с аденокарциномой предстательной железы ($p < 0,01$) и почечноклеточным раком ($p < 0,01$) и относительно реже – у пациентов с аденокарциномой лёгкого ($p < 0,01$), колоректальной аденокарциномой ($p < 0,01$), раком пищевода ($p < 0,01$). Наиболее частой причиной прогрессирования гинекомастии у пациентов с

онкопатологией было прогрессирование онкологического заболевания.

3. Статистически достоверными рентгенологическими признаками злокачественного характера новообразования молочной железы у мужчин явились: а) наличие связи опухоли с кожей, ареолой или соском в виде «дорожки» к ним, утолщения, «подтягивания» кожи или соска к образованию или непосредственное прорастание их опухолью ($p < 0,01$); б) эксцентричный или многоузловой характер роста ($p < 0,01$); в) прорастание опухолью большой грудной мышцы ($p < 0,01$); г) наличие микрокальцинатов в образовании ($p < 0,01$); д) наличие патологически измененных аксиллярных лимфатических узлов ($p < 0,01$).

4. Сформированные алгоритмы лучевого исследования позволили усовершенствовать диагностику гинекомастии и другой патологии мужской молочной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае обнаружения при РКТ органов грудной клетки гинекомастии необходимо рекомендовать пациенту консультации маммолога, онколога, уролога, эндокринолога для исключения профильной патологии.

2. При наличии морфометрически подтвержденной асимметрии фибро-гландулярного комплекса у пациентов с гинекомастией необходимо рекомендовать прохождение онкоскрининга, особое внимание уделив выявлению патологии предстательной железы, почек.

3. Для оценки состояния молочных желез у мужчин при наличии неудовлетворительных данных УЗИ и (или) маммографии либо при невозможности их выполнения целесообразно использовать РКТ грудной клетки с обязательной оценкой состояния молочных желез.

4. В качестве статистически значимых рентгенологических признаков злокачественности новообразований молочной железы у мужчин рекомендуется рассматривать наличие:

– связи опухоли с кожей, ареолой или соском в виде «дорожки» к ним, утолщения, «подтягивания» кожи или соска к образованию или непосредственное прорастание их опухолью;

- эксцентричный или многоузловой характер роста образования;
- прорастания опухолью большой грудной мышцы;
- микрокальцинатов в образовании;
- патологически измененных аксиллярных лимфатических узлов.

5. Выявление липомастии в ходе выполнения РКТ грудной клетки требует назначения консультации эндокринолога, андролога.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Знаткова, Н. А. Частота встречаемости гинекомастии, определяемая при РКТ органов грудной клетки у пациентов с онкопатологией различной локализации / Н. А. Знаткова, М. В. Овечкина, Л. А. Черных, А. Е. Дик, Н. С. Воротынцева, М. С. Ганзя // Организационные и лечебно-диагностические технологии в противораковой борьбе. – 2014. – С. 143–148.

2. Ганзя, М. С. РКТ-диагностика гинекомастии у пациентов с онкопатологией различной локализации / М. С. Ганзя, Н. С. Воротынцева // Конгресс российской ассоциации радиологов. Тезисы. – 2014. – С. 98–99.

3. Мошуров, И. П. Современные взгляды на диагностику рака молочной железы у мужчин / И. П. Мошуров, Н. С. Воротынцева, М. С. Ганзя, Н. А. Знаткова, М. В. Овечкина // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии.** – 2016. – Т. 9, № 4. С. 289–295.

4. Ганзя, М. С. Рентгенодиагностика рака молочной железы у мужчин / М. С. Ганзя, Н. С. Воротынцева // Юбилейный Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – 2016. – С. 50–51.

5. Ганзя, М. С. Рецепторный статус и экспрессия HER2-NEU при раке молочной железы у мужчин / М. С. Ганзя // Материалы 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 82-летию КГМУ. – 2017. – С. 249.

6. Ганзя, М.С. Частота и форма гинекомастии у мужчин по данным РКТ / *М. С. Ганзя* // Материалы 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 82-летию КГМУ. – 2017. – С. 250.

7. Ганзя, М. С. Некоторые характеристики рака молочной железы у мужчин / *М. С. Ганзя, Т. В. Дудкина* // Материалы 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 82-летию КГМУ. – 2017. – С. 251.

8. Ганзя, М. С. Динамика развития гинекомастии у пациентов с онкологической патологией / *М. С. Ганзя, И. П. Мошуров, Н. С. Воротынцева, Б. Б. Кравец* // Научные работы Конгресса Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия 16–17 февраля 2018. – 2018. – С. 90–91.

9. Ганзя, М. С. Рентгенодиагностика гинекомастии и рака молочной железы у мужчин / *М. С. Ганзя, Н. С. Воротынцева, И. П. Мошуров* // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – 2018. – С. 35–36.

10. Мошуров, И. П. Гинекомастия как паранеопластический синдром / *И. П. Мошуров, Н. С. Воротынцева, М. С. Ганзя* // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии.** – 2018. – Т. 11, №1. – С. 38–45.

11. Воротынцева, Н. С. Дифференциальная рентгенодиагностика липомастии, гинекомастии и рака молочной железы у мужчин / *Н. С. Воротынцева, И. П. Мошуров, М. С. Ганзя* // **Медицинская радиология и радиационная безопасность.** – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 40–49.

12. Воротынцева, Н. С. Причины развития гинекомастии у пациентов с онкологическими заболеваниями / *Н. С. Воротынцева, М. С. Ганзя, М. В. Овечкина* // Столетняя школа кадров, научного поиска, методической помощи практическому здравоохранению. – 2018. – С. 141–146.

13. Ганзя, М. С. Особенности клиники и инструментальной диагностики рака молочной железы у мужчин / *М. С. Ганзя, И. П. Мошуров, Н. С. Воротынцева* // Злокачественные опухоли: тезисы

XXII Российского онкологического конгресса. Москва. – 2018. – Т. 8, №3, спецвыпуск 1 – С. 128.

14. Воротынцева, Н. С. Ультразвуковая характеристика рака молочной железы у мужчин / Н. С. Воротынцева, М. С. Ганзя, А. Д. Новикова // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – 2019. – С. 43.

15. Ганзя, М. С. Рентгенморфометрия как способ динамического контроля при диффузной гинекомастии / М. С. Ганзя, Н. С. Воротынцева, И. П. Мошуров // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – 2019. – С. 45–46.