

• 综述 •

男性乳腺癌研究进展

吕勇刚 樊菁 综述 王岭 审校

男性乳腺癌(male breast cancer, MBC)是一种病因不明的少见疾病,呈地域性分布,高危因素有激素水平的变化、BRCA 基因变异等,最常见的病理类型为浸润性导管癌,由于就诊不及时等原因,预后不佳。治疗决策大多参照女性乳腺癌(female breast cancer, FBC)资料,缺乏有价值的前瞻性研究。标准的手术方案为乳腺单纯切除术±腋窝淋巴结切除。术后大多数患者可接受内分泌治疗,关于化学治疗、放射治疗,仍无明确的指南可遵循。本文从流行病学、病因学、病理学及临床表现等方面,对近年来的研究进展进行总结。

1 流行病学

MBC 的发病年龄分布呈单峰,峰值为 71 岁;而 FBC 分布呈双峰,50 岁和近 70 岁。MBC 平均发病年龄 60 岁,比女性晚十年。MBC 少见,呈地域性分布,美英的发病率高于芬兰和日本。美国人群发病率为 0.86~1.08/100 000, 占有乳腺癌的 1%,占男性癌症的 0.2%^[1]。

2 病因学及发病率

MBC 病因不明,可能因素有激素水平的变化、家族史(15%~20%的患者有直系乳腺或卵巢肿瘤病史)、种族等。研究表明雌激素/睾酮比值升高可能诱发癌变,如(1)Klinefelter's 综合症患者(XXY 染色体异常导致睾丸机能障碍),患病风险增加了 50 倍,占有 MBC 的 3%^[2]。引起雌激素水平升高的疾病,如肝硬化、外源性雌激素摄入(如男-女转性、前列腺癌的激素治疗等);(2)雄激素水平下降的疾病,如腮腺炎引起的睾丸排斥、隐睾、睾丸外伤,热辐射、电磁辐射、核辐射造成的睾丸损伤,都和 MBC 有关^[3]。在第二次世界大战日本原子弹幸存者中,MBC 发生率高八倍^[4]。男性乳腺增生亦是 MBC 的高危因素,其风险的增高和 BRCA1/2(乳腺癌易感基因 1/2)基因突变有关^[5],与 BRCA2 关系更为密切^[6]。其它高危因素还有结核、甲亢、饮酒等,若每天酒精含量超过 60 克,患病概率会上升^[7]。

MBC 好发于犹太人,西班牙裔犹太人很小年龄可发生进展期 MBC,北欧犹太人发病风险更高^[8]。中国 MBC 约占总发病率的 0.65%,病因和重视

不足有关,常贻误最佳治疗时机^[9]。

MBC 以浸润性导管癌最常见,占 64%~93%;其次是乳头状导管癌,占 2.6%~5%^[10];髓样癌、管状癌、小细胞癌和黏液癌(占 15%);炎性乳腺癌、肉瘤、Paget 病有少量报道^[11];男性乳腺的小叶系统不发育或发育不完善,因此小叶癌很少见。

3 分子学标志

MBC 中 ER(雌激素受体)阳性率为 64%~85%,PR(孕激素受体)阳性率 >70%。这种高阳性率可能与血液中的雌激素水平较低有关,类似绝经后妇女。激素受体的异常升高及其下游分子的激活可能会导致乳腺癌^[12]。ER 分为 α 和 β 两种,功能既有重叠又有不同,以后者多见。这种功能上的不同也许可以解释为什么同样是 ER 阳性,但对内分泌治疗的反应却有所不同^[12]。HER2 高表达与复发风险、分期、病理学分级显著相关^[13]。

明胶酶类(MMP-2, MMP-9)、p21、p57 和 PCNA(增殖细胞核抗原)在 MBC 中的高表达与转移及不良预后有关,p27 和 bcl-2 则是良性预测因子^[14]。

4 临床表现

MBC 典型的临床表现是周围无痛性包块,发生率为 75%~95%^[15]。很多患者可伴有皮肤溃疡,男性乳腺组织少,肿块易侵及中心,约 40%~50%的 MBC 可出现乳头回缩、溢液、固定或湿疹等乳头受侵表现。而且淋巴结较易受到侵犯,是女性乳腺癌的 1.6 倍^[16]。少见的表现有触痛合并有男性乳腺增生、水肿、瘙痒、远处转移^[17]。MBC 出现双侧者占 1.9%(女性为 4.3%)。和 FBC 相比,MBC 易被忽略,导致诊断延迟。但其侵袭性要比女性乳腺癌弱^[18]。

5 诊查方法

男性缺乏足够的乳腺腺体,影像学检查相对困难。超声对 MBC 的诊断并无优势,因为在超声下男性乳腺增生和 MBC 常混淆,仅能提示恶性可能和行活检^[19]。而钼靶敏感性和特异性均较高,可用于鉴别 MBC 的良恶性^[20]。最常见的 MBC 钼靶表现为包块,而非微钙化。健侧的钼靶检查似无必要,目前有滥用的趋势^[21]。细针穿刺(FNA)是可靠的检查,可以帮助鉴别良恶性,与切除活检相比较,其敏感度为 100%,特异度为 90.2%^[22]。

6 治疗

(1)手术治疗:早期 MBC 治疗的标准方案为改良根治术或单纯乳腺切除

术,根治术并未体现出生存率或局部复发率的改善^[23]。原位癌或 I 期乳腺癌行保留乳房手术需要联合放射治疗来降低局部复发风险^[24]。浸润癌的术后放射治疗尚有争议。男性乳腺体积有限,无法扩大切除范围,获得广泛的阴性切缘相对困难。但是,哪些区域如腋窝和/或胸壁是否应该接受放疗,目前尚未统一认识^[25]。目前,腋窝淋巴结切除仍是 MBC 的标准治疗,前哨淋巴结活检已经开展,并提倡作为 MBC 的标准操作^[16]。

(2)内分泌治疗:MBC 的 ER 阳性率很高,绝大多数患者对内分泌治疗有较好的效果。有创伤的方法如睾丸、垂体或肾上腺切除术已经趋于淘汰,单用他莫昔芬已经可以取得和 FBC 相似的效果,对于控制复发及总体生存率均有效^[26]。但他莫昔芬是否应当持续服用 5 年,尚待深入研究。

(3)化学治疗:辅助化学治疗的效果需选择适应症,70 岁以上的患者相对禁忌。肿瘤较大,ER 阴性,淋巴结阳性和低分化的患者,化学治疗有助于降低局部复发率和提高远期生存率^[27],甚至效果好于 FBC^[28]。

(4)转移癌的治疗:和 FBC 相似,MBC 可转移到肺、肝、脑、骨。他莫昔芬对转移性疾病如内脏、骨、软组织,均显示出较好的疗效;有效率主要依赖 ER 的阳性程度,阳性率高时可达 80%^[26]。而芳香化酶抑制剂和氟维司群的应用则在探索阶段^[29]。对于软组织转移(乳腺、胸壁、淋巴结)的患者亦可采用己烯雌酚治疗,总有效率为 38%^[25]。全身化学治疗可用于 ER 阴性或内分泌治疗无效的二线治疗,常用的方案有 CEF(环磷酰胺+表阿霉素+氟尿嘧啶)、CMF(环磷酰胺+氨甲喋呤+氟尿嘧啶)、多柔比星+长春新碱、环磷酰胺或氟尿嘧啶单药等^[24]。赫赛汀的应用仅限于个案报道。

7 预后

MBC 的预后较差,主要原因是症状出现晚,就诊不及时。肿瘤大小和腋窝淋巴结状态是总生存率的独立预测因子^[27]。Giordano 等^[30]的研究表明,I 期的五年生存率为 78%,II 期为 67%,III 期为 40%,IV 期为 19%。肿瘤的分级、ER 状态是否影响生存率,目前还有争议。有报道称 ER 阳性预示预后较佳,但也有研究发现,用肿瘤大小、淋巴结状态、以及年龄等因素分层后,这种相关性就消失了;BRCA2 阳性与短期无病生存率和总生存率相关,分别为 28%和 25%^[31]。

8 结语

MBC 的病因病理、临床表现和绝经后 FBC 相似,但也有不同点,比如 MBC 更多地受到遗传影响(女性以自发居多),就诊的时间要晚于女性,ER 阳性的比例较高。了解这些异同点对于 MBC 的诊断和治疗具有十分重要的

意义。

MBC 的宣传和普及教育至关重要,特别是老年男性,不要以为男性不会罹患乳腺癌。诊断主要采用钼靶和病理穿刺。局部治疗主要是单纯乳腺切除,腋窝淋巴结阴性者可行前哨淋巴结活检,阳性者行腋窝淋巴结切除。全身治疗主要是他莫昔芬。辅助化学治疗多为年轻、高风险、内分泌治疗效果不佳的患者,方案包含蒽环类。辅助放射治疗应仔细寻找适应症。对转移灶(ER 阳性者)主要采用他莫昔芬内分泌治疗。

【关键词】 乳腺肿瘤;男性;诊断;治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56(2): 106-130.
- [2] Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(16): 1204-1210.
- [3] Koc M, Polat P. Epidemiology and aetiological factors of male breast cancer: a ten years retrospective study in eastern Turkey [J]. Eur J Cancer Prev, 2001, 10(6): 531-534.
- [4] Ron E, Ikeda T, Preston DL, et al. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(8): 603-605.
- [5] Chodick G, Struwing JP, Ron E, et al. Similar prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi and non-Ashkenazi men with breast cancer: evidence from 261 cases in Israel, 1976-1999 [J]. Eur J Med Genet, 2008, 51(2): 141-147.
- [6] Schlebusch CM, Dreyer G, Sluiter MD, et al. Cancer prevalence in 129 breast-ovarian cancer families tested for BRCA1 and BRCA2 mutations [J]. S Afr Med J, 2010, 100(2): 113-117.
- [7] Liukkonen S, Saarto T, Maenpaa H, et al. Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981-2006 [J]. Acta Oncol, 2010, 49(3): 322-327.
- [8] Brenner B, Fried G, Levitzki P, et al. Male breast carcinoma in Israel: higher incident but possibly prognosis in Ashkenazi Jews [J]. Cancer, 2002, 94(8): 2128-2133.
- [9] Zhou FF, Xia LP, Guo GF, et al. Changes in therapeutic strategies in Chinese male patients with breast cancer: 40 years of experience in a single institute [J]. Breast, 2010, 19(6): 450-455.
- [10] Pant I, Joshi SC. Invasive papillary carcinoma of the male breast: report of a rare case and review of the literature [J]. J Cancer Res Ther, 2009, 5(3): 216-218.
- [11] Park S, Kim JH, Koo J, et al. Clinicopathological characteristics of male breast cancer [J]. Yonsei Med J, 2008, 49(6): 978-986.
- [12] Murphy CE, Carder PJ, Lansdown MR, et al. Steroid hormone receptor expression in male breast cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32(1): 44-47.
- [13] Erdem O, Dursun A, Coskun U, et al. The prognostic value of p53 and c-erbB-2 expression, proliferative activity and angiogenesis in node-negative breast carcinoma [J]. Tumori, 2005, 91(1): 46-52.
- [14] Hu SW, Chuang JH, Tsai KB. Immunohistochemical expression in male breast cancer: two case reports [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2006, 22(5): 235-242.
- [15] Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa BA, et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new [J]? Int J Oncol, 2004, 24(3): 663-670.
- [16] Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer [J]. Oncologist, 2007, 12(5): 512-515.
- [17] Malani AK. Male breast cancer: a different disease than female breast cancer? [J]. South Med J, 2007, 100(2): 197.
- [18] Sosnovskikh I, Naninato P, Gatti G, et al. Synchronous bilateral breast cancer in men: a case report and review of the

- literature [J]. Tumori, 2007, 93(2): 225-227.
- [19] Ahmed R, Ali SM. Role of imaging in diagnosis of carcinoma of breast [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2005, 15(4): 238-241.
- [20] Hines SL, Tan WW, Yasrebi M, et al. The role of mammography in male patients with breast symptoms [J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82(3): 297-300.
- [21] Hanavadi S, Monypenny IJ, Mansel RE. Is mammography overused in male patients? [J]. Breast, 2006, 15(1): 123-126.
- [22] Wauters CA, Kooistra BW, de Kievit-van der Heijden IM, et al. Is cytology useful in the diagnostic workup of male breast lesions? A retrospective study over a 16-year period and review of the recent literature [J]. Acta Cytol, 2010, 54(3): 259-264.
- [23] Zhou FF, Xia LP, Guo GF, et al. Changes in therapeutic strategies in Chinese male patients with breast cancer: 40 years of experience in a single institute [J]. Breast, 2010, 19(6): 450-455.
- [24] Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996 [J]. Cancer, 1999, 85(3): 629-639.
- [25] Wang J, Kollias J, Marsh C, et al. Are males with early breast cancer treated differently from females with early breast cancer in Australia and New Zealand? [J]. Breast, 2009, 18(6): 378-381.
- [26] Santeufemia DA, Capobianco G, Dessole S, et al. Tamoxifen induced severe hypertriglyceridemia in a male patient with breast carcinoma [J]. Breast J, 2009, 15(6): 675-676.
- [27] Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2010, 73(3): 246-254.
- [28] El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, et al. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women [J]. Arch Surg, 2004, 139(10): 1079-1082.
- [29] Arriola E, Hui E, Dowsett M, et al. Aromatase inhibitors and male breast cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9(3): 192-194.
- [30] Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men: a population-based study [J]. Cancer, 2004, 101(1): 51-57.
- [31] Truong PT, Berthelet E, Lee J, et al. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes [J]. Cancer, 2005, 103(10): 2006-2014.

(收稿日期: 2010-02-11)

(本文编辑: 明佳)

吕勇刚, 樊菁. 男性乳腺癌研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 72-76.