

· 专论 ·

男童分泌性乳腺癌

齐晓伟 杨新华 范林军 张毅 张帆 姜军

儿童乳腺癌(breast carcinoma in children 或 pediatric patients with breast carcinoma)泛指发病年龄小于 20 岁的乳腺癌患者^[1],占儿童恶性肿瘤的比例<1%,占乳腺癌的比例<0.1%。分泌性乳腺癌(secretory breast carcinoma, SBC)以肿瘤细胞可在胞内和胞外产生丰富的乳汁样、嗜酸性分泌物为显著特征^[2-3],占乳腺癌的比例<0.15%^[4-5],但却是儿童乳腺癌最常见的病理类型^[1-2,6-8]。SBC 多见于女性,男女发病比例约为 1:6^[9-10],因此,男性 SBC 较为少见,而男童 SBC 则更为罕见。笔者以“乳腺肿瘤(breast neoplasm)”、“分泌性乳腺癌(secretory breast carcinoma)”、“男性(male)”、“男孩(boy)”和“儿童(child, children 或 childhood)”为关键词系统检索 1960 年 1 月 1 日至 2012 年 6 月 28 日期间 Pubmed、MEDLINE、EMBASE、中国生物医学文献数据库(CBM)以及中国期刊全文数据库(CNKI)有关男童 SBC 的文献报道,共检出该类患者 19 例^[1,8,10-26],其中国内 6 例^[10,14,20,24-25](文献[10]报道 2 例)、国外 13 例^[1,8,11-13,15-19,21-23,26](文献[17-18]报道相同,记为 1 例)。本文在分析该 19 例患者临床资料(表 1)的基础上,结合 SBC 一般特征对男童 SBC 的临床病理特征及治疗、预后情况进行初步总结,以期进一步加深对该罕见疾病的认识,并为乳腺专科医师合理处置该病提供经验参考。

1 临床病理特征

SBC 首先由 McDivitt 和 Stewart 报道^[7],他们在 1952~1966 年间美国纽约癌症及复杂疾病纪念医院(Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases)收治的乳腺癌患者中,共发现 7 例儿童乳腺癌,鉴于该型乳腺癌具有独特的形态学特征且均发生于儿童,他们将该型乳腺癌命名为幼年型癌(juvenile carcinoma)。但后续的研究发现该型乳腺癌亦可在成年人群中发生,结合其自身组织学和细胞学特征,目前将该型乳腺癌重新命名为 SBC^[4,8]。

SBC 可发生于任何年龄的患者,以往认为 SBC 多发生于青少年患者,但美国最大的人群数据库——国家癌症研究所流行病学监测数据库(surveillance,

表 1 男童分泌性乳腺癌文献汇总

病例编号	作者	报道年份(年)	发病年龄(岁)	是否有男性乳房发育症	肿瘤最长径(cm)	肿瘤部位	腋窝淋巴结状态	受体状态	治疗方式	随访时间及结果
1	Simpson ^[11]	1969	5	未报道	未报道	未报道	阴性(临床)	未报道	肿块局部切除术	48 个月,良好
2	Tavassoli ^[8]	1980	9	未报道	未报道	未报道	阴性(临床)	未报道	肿块局部切除术	21 个月,良好
3	Karl ^[12]	1985	3	无	1.5	左乳晕下	阳性(1/4)	未报道	单纯乳房切除术+腋窝淋巴结清扫术	未报道
4	Serour ^[13]	1992	17	左侧	1.5	左乳晕下	阴性(0/3)	ER(-) PR(+)	肿块局部扩大切除术+腋窝淋巴结清扫术+放射治疗	60 个月,良好
5	张宏伟 ^[14]	1993	4	未报道	6	右乳内上象限	阳性(临床)	未报道	单纯乳房切除术+腋窝淋巴结清扫术	未报道
6	Chevalier ^[15]	1999	9	无	2	左乳晕下	阴性(0/?)	ER(-)	肿块局部切除术+腋窝淋巴结清扫术	45 个月,良好
7	Yildirim ^[16]	1999	11	无	1.5	右乳晕下	阳性(1/18)	ER(-)	改良根治术+化疗(6 个周期 CMF)+放射治疗	12 个月,良好
8 ^a	Bhagwande ^[17] 及 Titus ^[18]	1999 2000	9	无	1.2	右乳晕下	阴性(0/15)	ER(-) PR(-)	改良根治术	20 个月,良好
9	De Bree ^[19]	2002	17	双侧	3	右乳晕下	阴性(0/14)	ER(-) PR(-)	改良根治术	9 个月,良好
10	李小雪 ^[20]	2002	3	未报道	4	左乳晕外	未报道	未报道	肿块局部切除术 ^b	未报道
11	Sza'nto ^[21]	2004	7.5	无	0.6	右乳晕下	阴性(0/?)	ER(-) PR(-)	单纯乳房切除术+腋窝 SLB	7 个月,良好
12	Kavalakat ^[22]	2004	17	未报道	6	右乳晕下	阳性(10/12)	ER(-)	新辅助化疗(CMF 方案,周期不祥)+改良根治术+放射治疗+内分泌治疗(TAM)	13 个月,良好
13	Niveditha ^[23]	2004	19	未报道	4.2	右侧胸壁	未报道	ER(-) PR(-)	肿块局部切除术	未报道
14	王俊杰 ^[24]	2009	4	未报道	2	右乳外下	阳性(2/11)	ER(-) PR(+) HER-2(-)	改良根治术+化疗(6 个周期 CMF)+内分泌治疗(TAM)	36 个月,良好
15	张守华 ^[25]	2010	4	未报道	4	左乳晕外	阴性(临床)	ER(-) PR(-) HER-2(-)	肿块局部切除术	6 个月,良好
16	Gabal ^[26]	2010	19	未报道	2	右乳	阳性(5/19)	ER(+) PR(-)	单纯乳房切除术+腋窝淋巴结清扫术+化疗(方案不祥)+放射治疗	4 个月,良好
17	Cabello ^[1]	2011	13	无	1.5	右乳晕下	阳性(1/28)	ER(-) PR(-) HER-2(-)	保留乳头乳晕的乳房切除术+腋窝淋巴结清扫术+化疗(6 个周期 AC)	120 个月,良好
18	Li ^[10]	2012	10	未报道	2	右乳晕下	阴性(0/14)	ER(-) PR(-) HER-2(-)	改良根治术	12 个月,良好
19	Li ^[10]	2012	18	未报道	2.5	右乳晕下	阳性(2/17)	ER(-) PR(-) HER-2(-)	改良根治术+化疗(方案不祥)+放射治疗	13 个月,良好

a: 文献[17]和[18]报道的病例相同,记为 1 例;b:通过电话联系南京军区总医院病理科吴波教授获取;CMF:环磷酰胺(C)+甲氨蝶呤(M)+5-氟尿嘧啶(F);TAM:他莫昔芬(tamoxifen);AC:阿霉素(A)+环磷酰胺(C);SLB:前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy)

epidemiology and end results, SEER)^[5] 最新数据显示 SBC 的中位发病年龄为 53 岁,提示发生于成人和老年的 SBC 患者比例可能更高。综合分析男童 SBC 患者资料,显示患者发病年龄 3~19 岁,平均年龄为 10 岁。

SBC 可发生于患者乳房的任何部位,但以外上象限和乳头、乳晕复合体下多见,其中男童 SBC 多数发生于乳头及乳晕下,且多不伴有男性乳房发育症。男童 SBC 肿瘤最长径为 0.6~6.0 cm,多在 1.5~2.5 cm 之间。SBC 患者发生腋窝淋巴结转移的比例约为 34.9%^[5],分析显示,男童 SBC 发生腋窝淋巴结转移^[1,10,12,14,16,22,24,26] 比例为 42.1% (8/19),转移淋巴结数为 1~10 枚,平均数为 3 枚,中位数为 2 枚。

SBC 常用的影像学检查包括钼钯和超声等常规手段。由于儿童 SBC 患者的腺体密度较高,因此钼钯检查存在一定的局限性^[2]。而超声检查不受腺体密度影响且无潜在放射性污染,因而特别适用于儿童 SBC 患者的辅助检查。在超声下病灶一般表现为边界清楚、均质的低回声或等回声结节,偶伴有钙化^[2]。由于可能损伤正常腺体影响乳房发育且获取的细胞和组织量较少,因此目前不推荐在术前对男童 SBC 进行细针穿刺细胞学检查或空心针穿刺活检^[1]。

免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 研究显示 SBC 一般不表达 ER、PR 和 HER-2, Ki-67 表达较低或不表达,而 S100 一般为阳性^[2,10,27]。同时,约 75%~92% 的 SBC 发生 ETV6-NTRK3 基因融合^[28-29],而发生 ETV6-NTRK3 基因融合 SBC 的基因表达谱特征与基底细胞样乳腺癌 (basal-like breast carcinoma, BLBC) 一致^[27],提示 SBC 与 BLBC 和三阴性乳腺癌有一定关系。分析 19 例男童 SBC 患者的 IHC 结果,发现绝大多数患者 ER、PR 和 HER-2 均为阴性^[1,10,15-19,21-23,25],进一步支持上述观点。

2 治疗

目前,针对 SBC 以手术切除为主,但尚无标准的治疗方案。手术切除的范围亦无统一意见,具体需根据患者的年龄、肿瘤大小及部位以及腋窝淋巴结状态等情况进行综合评估。鉴于前哨淋巴结活检术 (sentinel lymph node biopsy, SLB) 明确的临床价值,乳房切除术+SLB 有可能成为主要的手术方式。就辅助治疗而言,尚无足够证据支持进行术后化疗、放射治疗、内分泌治疗及分子靶向治疗。但是,SEER 最新数据显示,伴随保留乳房手术比例的增多,接受放射治疗的患者比例正逐年增高^[5]。综合分析男童 SBC 患者的治疗方式,亦以手术为主,而辅助治疗方面,有病例因局部肿瘤较大、腋窝淋巴结有转移以及激素受体阳性等原因接受化疗、放射治疗和内分泌治疗^[1,10,13,16,22,24,26]。

3 预后

SBC 整体预后良好。SEER 最新数据显示, SBC 患者的 5 年和 10 年总生存率(overall survival, OS)分别为 87.2% 和 76.5%, 而 5 年和 10 年病因特异性生存率(cause-specific survival, CSS)达 94.4% 和 91.4%^[5]。文献报道儿童 SBC 患者预后更好, 其中, 19 例男童 SBC 患者随访 4~120 个月(中位随访时间为 20 个月)后, 所有病例均未发生复发和转移。虽然病理组织学特征、免疫组织化学及基因表达谱特征等方面均提示 SBC 与预后差的 BLBC 有关, 但目前随访结果显示 SBC 总体预后较好, 提示 SBC 可能是 BLBC 的特殊亚型, 对其生物学特性的研究或许有助于进一步加深对 BLBC 的全面认识。

4 结语

综上所述, 男童 SBC 的临床病理表现符合一般 SBC 特征, 治疗亦以手术为主, 但其预后相较成年人可能更好。由于该病患极为罕见, 乳腺专科医师在接诊以“乳房包块”等为主诉的患儿时须将该病纳入诊断考虑范围内, 以避免造成漏诊和误诊。此外, 由于患儿正处于生长发育期, 在决定乳房手术切除范围时更应综合考虑多方面因素, 而腋窝区处理建议针对所有临床未检出腋窝淋巴结转移的患者均先行 SLB。最后, 考虑到辅助治疗潜在的不良反应, 应极力避免过度治疗及其对患儿生理健康可能带来的不利影响。

【关键词】 乳腺肿瘤; 儿童; 男性

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Cabello C, Alvarenga M, Alvarenga CA, et al. Case report and review of the literature: Secretory breast cancer in a 13-year-old boy-10 years of follow up [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133(3):813-820.
- [2] Vasudev P, Onuma K. Secretory breast carcinoma: unique, triple-negative carcinoma with a favorable prognosis and characteristic molecular expression [J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(12):1606-1610.
- [3] 付丽, 傅西林. 乳腺肿瘤病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:87-89.
- [4] Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs [M]. Lyon, France: IARC Press, 2003:42-43.
- [5] Horowitz DP, Sharma CS, Connolly E, et al. Secretory carcinoma of the breast: Results from the survival, epidemiology and end results database [J]. Breast, 2012, 21(3):350-353.
- [6] Gutierrez JC, Housri N, Koniaris LG, et al. Malignant breast cancer in children: a review of 75 patients [J]. J Surg Res, 2008, 147(2):182-188.
- [7] McDivitt RW, Stewart FW. Breast carcinoma in children [J]. JAMA, 1966, 195(5):388-390.
- [8] Tavassoli FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast [J]. Cancer, 1980, 45(9):2404-2413.
- [9] Serour F, Gilad A, Kopolovic J, et al. Secretory breast cancer in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature [J]. Med Pediatr Oncol, 1992, 20(4):341-344.
- [10] Li D, Xiao X, Yang W, et al. Secretory breast carcinoma: a clinicopathological and immunophenotypic study of 15 cases with a review of the literature [J]. Mod Pathol, 2012, 25(4):567-575.
- [11] Simpson JS, Barson AJ. Breast tumours in infants and children: a 40-year review of cases at a children's hospital [J].

- Can Med Assoc J, 1969, 101(2): 100-102.
- [12] Karl SR, Ballantine TVN, Zaino R. Juvenile secretory carcinoma of the breast [J]. J Pediatr Surg, 1985, 20(4): 368-371.
- [13] Serour F, Gilad A, Kopolovic J, et al. Secretory breast cancer in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature [J]. Med Pediatr Oncol, 1990, 20(4): 341-344.
- [14] 张宏伟, 许辉. 男性分泌性乳腺癌 1 例[J]. 徐州医学院学报, 1993, 13(3): 175.
- [15] Chevalier A, Boissy C, Rampal A, et al. Secretory carcinoma of the breast. Report of a case in a 9-year-old boy [J]. Clin Exp Pathol, 1999, 47(2): 88-91.
- [16] Yildirim E, Turban N, Pak I, et al. Secretory breast carcinoma in a boy [J]. Eur J Surg Oncol, 1999, 25(1): 98-99.
- [17] Bhagwande BS, Fenton L. Secretory carcinoma of the breast in nine year old boy [J]. Pathology, 1999, 31(2): 166-168.
- [18] Titus J, Sillar RW, Fenton LE. Secretory breast carcinoma in a 9-year old boy [J]. Aust N Z J Surg, 2000, 70(2): 144-146.
- [19] de Bree E, Askoxylakis J, Giannikaki E, et al. Secretory carcinoma of the male breast [J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(7): 663-667.
- [20] 李小雪, 吴波. 幼儿分泌性乳腺癌 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(4): 359.
- [21] Szántó J, András C, Tsakiris J, et al. Secretory breast cancer in a 7.5-year old boy [J]. Breast, 2004, 13(5): 439-442.
- [22] Kavalakat AJ, Covilakam RK, Culas TP. Secretory carcinoma of breast in a 17-year-old male [J]. World J Surg Oncol, 2004, 2: 17.
- [23] Niveditha SR, Bajaj P, Nangia A. Secretory carcinoma of the male breast [J]. J Clin Pathol, 2004, 57(8): 894.
- [24] 王俊杰, 管迅行, 吴三纲, 等. 男性幼儿分泌型乳腺癌 1 例报告[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(4): 394.
- [25] 张守华, 邓庆强, 杨文萍. 男性幼儿乳腺癌 1 例[J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(11): 1176.
- [26] Gabal S, Talaat S. Secretory carcinoma of male breast: case report and review of the literature [J]. Int J Breast Cancer, 2011: 704657.
- [27] Lae' M, Fre'neaux P, Sastre-Garau X, et al. Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum [J]. Mod Pathol, 2009, 22(2): 291-298.
- [28] Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma [J]. Cancer Cell, 2002, 2(5): 367-376.
- [29] Makretsov N, He M, Hayes M, et al. A fluorescence in situ hybridization study of ETV6-NTRK3 fusion gene in secretory breast carcinoma [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2004, 40(2): 152-157.

(收稿日期: 2012-06-28)

(本文编辑: 罗承丽)

齐晓伟, 杨新华, 范林军, 等. 男童分泌性乳腺癌[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(4): 411-415.