

# Rak piersi mężczyzn (MBC) – przegląd literatury

## Male Breast Cancer (MBC) – A Review

Mohammed AlFehaid

Department of Surgery, Unaizah College of Medicine and Medical Sciences, Qassim University, Kingdom of Saudi Arabia

Historia artykułu: Otrzymano: 17.11.2022 Zaakceptowano: 03.03.2023 Opublikowano: 30.12.2023

**STRESZCZENIE:** Mężczyźni stanowią 1% wszystkich przypadków raka piersi. Wraz ze starzeniem się populacji na świecie w ostatnich dekadach odnotowuje się wzrost przypadków tego schorzenia. Piersi u mężczyzn są mniejsze niż u kobiet, przez co rozpoznanie tej dolegliwości jest łatwiejsze, jednak pacjenci często nie zgłaszają tych przypadków ze względu na brak świadomości, co skutkuje tym, że jest już za późno na odpowiednie leczenie. Rokowanie w przypadku raka piersi mężczyzn jest porównywalne z rokowaniem u kobiet. Z powodu względnej rzadkości występowania choroby i słabej rekrutacji pacjentów do dużych randomizowanych badań, optymalne postępowanie w przypadku raka piersi u mężczyzn pozostaje niejasne. Niniejszy artykuł przedstawia przegląd doniesień na temat raka piersi u mężczyzn w świetle najnowszej literatury przedmiotu, z naciskiem na epidemiologię, cechy kliniczne i aktualne postępowanie.

**SŁOWA KLUCZOWE:** BRCA1, BRCA2, chemioterapia, mastektomia, rak piersi mężczyzn, receptory androgenowe, tamoksifen

**ABSTRACT:** Males account for 1% of all cases of breast cancer. With the aging of the world's population, the disease has exhibited a rise in incidence in recent decades. Male breasts are smaller than female breasts, making the disease easier to spot, but patients often do not report their cases in time due to a lack of awareness. The stage-to-stage prognosis of male breast cancer is comparable to that of their female counterparts. Due to the relative rarity of the disease and poor patient enrollment in large randomized studies, the optimal management of male breast cancer remains uncertain. This article presents a narrative review of male breast cancer in light of recent literature, with an emphasis on epidemiology, clinical features, and current management.

**KEYWORDS:** androgen receptors, BRCA1, BRCA2, chemotherapy, male breast cancer, mastectomy, tamoxifen

### WYKAZ SKRÓTÓW

**AI** – inhibitory aromatazy  
**ALN** – węzły chłonne pachowe  
**AR** – receptor androgenowy  
**BCS** – operacje oszczędzające pierś  
**CAG** – szlaki poliglutaminowe  
**DCIS** – rak przewodowy *in situ*  
**EGFR** – receptor naskórkowego czynnika wzrostu  
**ER** – receptor estrogenowy  
**FBC** – rak piersi kobiet  
**GGC** – szlaki poliglicynowe  
**GnRH** – gonadotropiny  
**MBC** – rak piersi mężczyzn  
**MGPT** – wielogenowy test panelowy  
**MRM** – zmodyfikowana mastektomia radykalna  
**MSBE** – samobadanie piersi u mężczyzn  
**OBC** – utajony rak piersi  
**SLNBX** – biopsja węzła wartowniczego  
**TMN** – ang. *tumor, node, and metastasis*  
**WBRT** – mastektomia i naświetlanie całej piersi

### WSTĘP

Rak piersi mężczyzn (MBC) jest uważany za względnie rzadkie schorzenie, jednak jego częstość występowania znacznie wzrosła w ostatnich dziesięcioleciach [1, 2]. Pod względem diagnozy,

stopnia zaawansowania i leczenia schorzenie to jest porównywalne z rakiem piersi kobiet (FBC). Piersi mężczyzn są mniejsze i teoretycznie każdą anomalię można wykryć wcześniej. Niemniej brak świadomości na temat choroby oraz brak protokołów badań przesiewowych prowadzi do opóźnienia w zgłaszaniu się pacjentów [1–3]. Istnieje wiele czynników ryzyka, jednak choroba może objawić się w nioczekiwany sposób.

Niniejszy artykuł został opracowany w celu zaprezentowania doniesień na temat MBC w świetle najnowszej literatury przedmiotu.

### MATERIAŁY I METODY

Korzystając z wyszukiwania hasła “rak piersi mężczyzn”, artykuły na ten temat opublikowane w języku angielskim, w latach 1992–2022, zostały pobrane z baz danych, w tym PubMed, Google Scholar i ResearchGate. W artykułach tych zbadano informacje demograficzne, patofizjologię, charakterystykę kliniczną, czynniki ryzyka, stopień zaawansowania choroby, komplikacje oraz sposób leczenia.

### EPIDEMIOLOGIA

Chociaż istnieje wiele informacji epidemiologicznych na temat raka piersi kobiet, etiologia MBC jest nadal w większości nieznaną, a dane dotyczące mężczyzn są na ogół ekstrapolowane z wyników badań przeprowadzonych na kobietach.

Zróźnicowanie to tłumaczy się [4] rzadkością występowania MBC, co skutkuje:

- ograniczeniami w stosowaniu metodologii epidemiologicznej w badaniach;
- ograniczeniami w osiągnięciu wielkości próby wymaganej do zaobserwowania związku między czynnikiem ryzyka a chorobą.

Co więcej przypadki MBC są małe i pozostawiają niewiele tkanek do celów badawczych po wymaganym badaniu patologicznym do badań molekularnych i genetycznych. Nowe badania sugerują jednak, że przy prawdopodobnym udziale czynników dziedzicznych i hormonalnych epidemiologia analityczna raka piersi mężczyźni jest często porównywalna z epidemiologią raka piersi kobiet, chociaż wiele aspektów etiologii i leczenia MBC nie pasuje do uproszczonego modelu, zgodnie z którym mężczyźni zwykle mają guzy wrażliwe na hormony, które zachowują się jak te u kobiet po menopauzie [4].

## CZYNNIKI GENETYCZNE

Odkryto, że historia raka piersi w rodzinie zwiększa ryzyko MBC, podobnie jak FBC. Friedman i wsp. stwierdzili, że 17% przypadków MBC z Południowej Karoliny ma co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia z rakiem piersi i/lub jajnika [5]. Podobnie Hill i wsp. [6] stwierdzili, że 15% przypadków miało krewnego pierwszego stopnia, który wcześniej doświadczył raka piersi. Ponadto w badaniu tym stwierdzono, że obecność historii choroby w rodzinie nie miała statystycznie istotnej korelacji z wiekiem pacjenta w momencie wystąpienia objawów, długością czasu trwania objawów, stadium choroby przed rozpoczęciem leczenia lub całkowitym przeżyciem pacjenta. W ciągu ostatnich dziesięciu lat liczne badania populacyjne wykazały, że około 20% pacjentów płci męskiej miało krewną, która chorowała na raka piersi [7, 8]. Najnowszy przegląd literatury ujawnia, że dodatni wywiad rodzinny w kierunku MBC lub FBC u krewnego pierwszego stopnia wiąże się z 2- do 3-krotnym wzrostem ryzyka MBC. Calip i wsp. [9] w niedawnym badaniu niedopasowanym próbowali określić związek między MBC a rodzinnym występowaniem raka piersi u pacjentek bez mutacji BRCA1 lub BRCA2. Stwierdzili oni, że rak piersi u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia był związany z 4-krotnie zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia MBC (OR 4,7; 95% CI 4,1, 5,3), a taka historia u 2 lub więcej krewnych pierwszego stopnia (FDR) miała najsilniejsze powiązania (OR 7,8; 95% CI 5,2, 11,6). Podobnie stwierdzono silny związek dla probantów i FDR zdiagnozowanych w wieku < 45 lat (OR 6,9; 95% CI 3,9, 12,4) oraz dla historii MBC w rodzinie (OR 17,9; 95% CI 7,6, 42,1). W badaniu wyciągnięto wnioski, że pacjenci z MBC bez mutacji w BRCA1/2 mają znacznie wyższe prawdopodobieństwo rodzinnej historii raka piersi, co sugeruje istnienie niezidentyfikowanych alleli podatności na MBC.

W przeciwieństwie do kobiet, gdzie szacunki sięgają nawet 86%, wiele badań wykazało, że 4–40% MBC można przypisać mutacjom dziedzicznym [10, 11]. BRCA2, gen AR, cytochrom P45017 (CYP17), zespół Klinefeltera (kariotyp XXY), gen supresorowy nowotworu PTEN związany z zespołem Cowdena i gen CHEK2 należą do genów, które zostały powiązane z etiologią MBC.

## BRCA2

Zlokalizowany na chromosomie 13q12-13, gen BRCA2 został powiązany z większością dziedzicznych przypadków BCM [12]. Utrata wewnątrzkomórkowej lokalizacji RAD51 i zdolności wiązania DNA po inaktywacji BRCA2 jest uważana za istotne zdarzenie, które przyczynia się do niestabilności genomu i powstania raka. Mutacja 999del5 jest najczęstszą udokumentowaną zmianą w genie BRCA2. Wykazano 40% udziału konstytucyjnej mutacji 999del5 w MBC u pacjentów z Islandii [13]. Duplikacja 9p23-24 jest kolejną istotną mutacją BRCA2 w MBC, o której wspomniano w literaturze. Jednak mutacje BRCA1 są rzadkie w MBC, a większość badań nie wykazała nosicieli mutacji BRCA1. Tylko w kilku badaniach wykryto mutacje BRCA1 u pacjentów z rakiem piersi mężczyźni, na przykład w badaniu Ottini i wsp. odkryto, że 1 z 25 (4%) przypadków MBC z Florencji we Włoszech miał mutację BRCA1 [14].

## Zespół Klinefeltera

Zespół Klinefeltera został zidentyfikowany u 4–7,5% przypadków MBC [15]. Jeden na 1000 mężczyzn cierpi na ten zespół, który jest definiowany przez rzadką anomalię chromosomalną znaną jako kariotyp 47 XXY. Wysoki stosunek estrogenów do androgenów, eunuchoidalny habitus, ginekomastia, małe, twarde jądra i podwyższone wydzielanie FSH to typowe objawy tego dziedzicznego schorzenia w okresie dojrzewania. Jednak występuje również niski poziom androsteronu i normalny lub nieznacznie obniżony poziom estrogenów. Według badań, mężczyźni z zespołem Klinefeltera mają 49-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi. To wyższe ryzyko przypisuje się nieprawidłowej stymulacji hormonalnej proliferacji komórek nabłonka przewodów sutkowych [15]. Inne wyjaśnienie tego problemu wskazuje na stosowanie egzogennej terapii testosteronem, która powoduje, że obwodowa tkanka tłuszczowa wytwarza estrogeny [16]. Aby zidentyfikować podgrupy osób z zespołem Klinefeltera, które są narażone na wysokie ryzyko rozwoju MBC i rozróżnić potencjalne czynniki predysponujące, takie jak zmienione poziomy hormonów endogennych, Brinton [16] podkreślił potrzebę dodatkowych, dobrze zaprojektowanych badań epidemiologicznych.

## Mutacja genu kodującego AR (receptor androgenowy)

Zmniejszenie ochronnego wpływu androgenów na komórki piersi spowodowane mutacjami germinacyjnymi w genie AR zostało również zaproponowane jako możliwe wyjaśnienie pojawienia się MBC. Związek między MBC a mutacją linii zarodkowej w eksonie 3 kodującym domenę AR wiążącą DNA zaobserwowano w różnych badaniach [17–20]. W regionie kodującym eksonu 1 genu AR znajdują się wysoce polimorficzne szlaki poliglutaminowe (CAG) i poliglicynowe (GGC), natomiast Song i wsp. niedawno odkryli, że długość powtórzenia CAG i ekspresja AR są dwoma odrębnymi markerami prognostycznymi u pacjentów z MBC [19]. Ponadto zasugerowano, że długość powtórzenia CAG genu AR może być cenną diagnostyką genetyczną do identyfikacji mężczyźni, którzy częściej niż kobiety chorują na raka piersi [20].

W niedawnym badaniu przeprowadzonym przez Ucak i wsp. [21] związek między ekspresją genu kodującego receptor androgenowy (AR) a parametrami kliniczno-patologicznymi badano retrospektywnie u 35 pacjentów, u których rozpoznano histologicznie MBC. W badaniu nie udało się jednak udokumentować żadnego istotnego

związku między ekspresją AR a stadium raka ( $p = 0,585$ ), stopniem histologicznym ( $p = 0,685$ ), statusem węzłów chłonnych ( $p = 0,685$ ), wskaźnikiem przeżycia ( $p = 1,000$ ), wiekiem ( $p = 1,000$ ), inwazją do naczyń limfatycznych ( $p = 0,700$ ), inwazją okołonnerwową ( $p = 1,000$ ), inwazją do tkanek skóry ( $p = 1,000$ ), zajęciem sutka ( $p = 1,000$ ), dodatnim ER ( $p = 1,000$ ), dodatnim PR ( $p = 0,218$ ), ekspresją Her2 ( $p = 0,523$ ), obecnością DCIS ( $p = 1,000$ ), indeksem Ki67 ( $p = 0,685$ ), grupą typu luminalnego A ( $p = 0,700$ ), grupą typu luminalnego B ( $p = 0,691$ ), grupą potrójnie ujemną ( $p = 1,000$ ). W innym niedawnym badaniu przeprowadzonym przez Scatena i wsp. [22], ekspresja AR wahała się 10–98% w 44 zarejestrowanych przypadkach MBC, a większość przypadków wykazywała umiarkowany do wysokiego poziom. W przypadkach ER+/PgRhigh, poziomy AR dodatnio korelowały z innymi receptorami steroidowymi, wskazując na znaczenie hormonalnego sprzężenia zwrotnego, ale w grupie ER+/PgRlow status AR odwrotnie korelował ze stopniem histologicznym i stanem węzłów chłonnych, wskazując na potencjalnie korzystną biologiczną rolę AR w tej podgrupie.

### Gen kodujący CYP17

Innym genem, który może być powiązany z rakiem piersi u mężczyzn, jest CYP17. Enzym cytochromu P450c17a, który jest niezbędny do produkcji estrogenów i androgenów, jest kodowany przez ten gen [23]. Konieczne są jednak dalsze przesłanki, aby udowodnić związek między mutacjami CYP17 a MBC, ponieważ niektóre ostatnie badania wskazują, że polimorfizmy w tych genach mogą nie być związane z ryzykiem raka piersi [24].

### Zespół Cowdena

Liczne hamartomy charakteryzują zespół Cowdena, autosomalny dominujący syndrom podatności na raka, który jest związany z mutacjami linii zarodkowej w genie supresorowym nowotworu PTEN. Fackenthal i wsp. postulowali, że zespół mutacji genu PTEN przyczynia się do powstawania i wczesnego występowania MBC po zbadaniu dwóch przypadków zespołu Cowdena z MBC [25].

### CHEK2

W odpowiedzi komórek na uszkodzenia DNA pośredniczy kinaza CHEK2, która działa również jako punkt kontrolny cyklu komórkowego. Funkcja kinazy CHEK2 jest eliminowana przez mutację skracającą białko 1100delC w eksonie 10, a mutacja ta została powiązana ze zwiększonym ryzykiem MBC [26], chociaż niektóre badania nie były w stanie wykazać tego związku [27].

## EPIDEMIOLOGICZNE CZYNNIKI RYZYKA

W literaturze powiązano szereg epidemiologicznych czynników ryzyka z MBC, w tym zmienne żywieniowe, zaburzenia jąder, łagodne nieprawidłowości piersi, narażenie zawodowe i stany związane z wysokim poziomem estrogenów [28–30].

### Podwyższony poziom estrogenów

Ponieważ czynniki ryzyka związane z estrogenami zostały znacząco powiązane z etiologią FBC, zbadano podwyższony poziom

estrogenów w różnych chorobach i powiązano następujące czynniki hiperestrogenne z MBC:

- otyłość;
- transpłciowość;
- nowotwór prostaty po leczeniu;
- marskość wątroby.

### Zaburzenia jąder

Wyższe ryzyko wystąpienia MBC wiąże się z szeregiem anomalii jąder, w tym wnetrostwem, zapaleniem jąder po nagminnym zapaleniu przyusznic (śwince), urazem jąder, stanem po orchidektomii i wrodzoną przepukliną pachwinową. Niedostateczna produkcja androgenów jest często powiązana z problemami z jądrami, co może zwiększać ryzyko MBC.

### Żywieniowe czynniki ryzyka

W ostatnich badaniach zwrócono uwagę na zmienne żywieniowe, takie jak spożycie mięsa i alkoholizm [31], jako możliwe czynniki ryzyka MBC. W podobny sposób istnieją sprzeczne doniesienia łączące dietę bogatą w owoce i warzywa ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na raka piersi u obu płci [32]. Podczas gdy niektóre badania nie wykazały żadnego statystycznie istotnego związku, inne badania wykazały efekt zapobiegawczy spożywania owoców i warzyw [32, 33]. Odkryto, że przewlekły alkoholizm zwiększa ryzyko MBC od 2 do 6 razy [31].

### Narażenie zawodowe

Zadania narażające pracowników na wysokie temperatury, nocne oświetlenie, fale elektromagnetyczne, chemikalia (takie jak wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, tlenki azotu, nitrozaminy i opary metali) oraz paliwa (takie jak benzyna i produkty spalania pojazdów) zostały powiązane z MBC [34], ale nadal nie ma rozstrzygających dowodów na poparcie tych twierdzeń.

## HISTOPATOLOGIA I IMMUNOHISTOCHEMIA

Inwazyjny rak przewodowy jest najczęstszym rodzajem raka piersi u mężczyzn, co stanowi ponad 90% wszystkich przypadków raka piersi mężczyzn [35], podczas gdy u kobiet częstość występowania histologii przewodowej wynosi 70–75%. Inne mniej powszechne warianty obejmują raka rdzeniastego, brodawkowatego i zrazikowego. Ze względu na brak wiedzy i stygmatyzację związaną z MBC, rak przewodowy *in situ* (DCIS) u mężczyzn jest rzadką chorobą, która stanowi zaledwie 5% MBC. W rezultacie diagnozy pacjentów są opóźnione, a ich wyniki gorsze. Jeśli chodzi o ekspresję genów kodujących receptory hormonalne w MBC, około 90% wykazuje ekspresję receptora estrogenowego (ER), a 81% receptora progesteronowego, co stanowi więcej niż w porównaniu z pacjentkami. FOXP1 należy do rodziny czynników transkrypcyjnych typu *winged-helix* lub *forkhead*, które są zaangażowane w proliferację komórek i transformację nowotworową. W retrospektywnym badaniu cech kliniczno-patologicznych 73 przypadków MBC w populacji chińskiej stwierdzono, że AR i FOXP1 wykazują wysoką ekspresję w MBC [34].

Ge i wsp. [36] przeprowadzili badanie mające na celu klasyfikację podtypów molekularnych raka piersi u mężczyzn na podstawie

profilu ekspresji immunomarkerów oraz ocenę ich związku z cechami kliniczno-patologicznymi i wzorcami ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i jądrowego czynnika kappaB (NF-kappaB). Stwierdzono, że podtypy luminalne A (83%) i B (17%) były głównymi podtypami raka piersi u mężczyzn. Podtypy podstawne i HER2+/ER- nie zostały zidentyfikowane w tej grupie. Wszystkie raki wykazywały ekspresję ER, a 67% z nich było PR+. Wysokie stopnie atypii jądrowej występowały częściej w podtypie luminalnym B (71%) niż w podtypie luminalnym A (34%). Raki podtypu luminalnego B wykazywały ekspresję EGFR (42%) i NF-kappaB (57%) częściej niż raki podtypu luminalnego A (odpowiednio 17% i 37%).

## CECHY KLINICZNE

Najczęstszą metodą wykrywania MBC jest przypadkowe zauważenie jednostronnego, bezbolesnego wybrzuszenia lub zgrubienia w piersi, które przypomina to, co dzieje się u kobiet [29, 35]. Ból, wgłębienie lub marszczenie skóry, wydzielina z brodawki sutkowej, wciągnięcie brodawki sutkowej oraz zmiany w jej obrębie lub skórze piersi, takie jak owrzodzenie, łuszczenie lub zaczerwienienie, to inne możliwe cechy kliniczne. Mężczyźni mają zazwyczaj mniejsze piersi niż kobiety, co sprawia, że masy są łatwiejsze do wykrycia. Ważne jest, aby zadawać pytania dotyczące pracy pacjenta, wcześniejszej historii medycznej, historii raka piersi w rodzinie oraz tego, czy kiedykolwiek był narażony na promieniowanie lub estrogen.

## EWALUACJA

Podobnie jak w przypadku FBC, diagnoza MBC jest stawiana na podstawie potrójnej oceny, która obejmuje (I) ocenę kliniczną, (II) obrazowanie: mammografię lub ultrasonografię oraz (III) biopsję rdzeniową. Mammografia ma czułość 92% i swoistość 90%, jednak czasami ma ograniczenia, ponieważ męskie piersi różnią się objętością. W celu uzyskania najdokładniejszej diagnozy preferowana jest biopsja rdzeniowa pod kontrolą USG, a nie aspiracja cienkoigłowa [35].

Niedawno przeprowadzono badania mające na celu ocenę roli wielogenowych testów panelowych (MGPT) w ocenie MBC. Pritzlaff i wsp. [37] poddali 715 przypadków MBC badaniu MGPT, a ich wskaźnik wykrywalności wyniósł 18,1%, gdy testowano je pod kątem wariantów w 16 genach podatności na raka piersi. Doszli oni do wniosku, że wszystkim pacjentom z MBC, niezależnie od wieku diagnozy, historii choroby wielu pierwotnych nowotworów lub historii rodzinnej MBC, należy zaoferować MGPT. Fostira i wsp. [38] po ocenie użyteczności klinicznej MGPT, poprzez badanie pacjentów z MBC pochodzących z populacji o znanych efektach założycielskich, stwierdzili jednak, że narzędzie to może mieć ograniczone korzyści dla MBC i ich rodzin.

## UTAJONY RAK PIERSI (OBC)

Rodzaj raka piersi znany jako utajony rak piersi (OBC) nie ma żadnych widocznych nieprawidłowości w piersi (tj. w badaniu fizykalnym lub badaniach obrazowych, takich jak USG i mammografia, nie stwierdza się pierwotnej zmiany nowotworowej w żadnej z piersi). OBC występuje dość rzadko u mężczyzn i jest histolo-

gicznie podobny do raka piersi z przerzutami. Początkowym objawem w większości przypadków udokumentowanych w literaturze są przerzuty do pachowych węzłów chłonnych [39–41].

W 2018 r. Terada i wsp. [41] zaproponowali, że ektopowa tkanka gruczołowa widoczna w pachowych węzłach chłonnych jest przyczyną OBC (ALN). Znaleźli oni szereg czynników, które potwierdzają ich koncepcję. Po pierwsze, ostatnie postępy w obrazowaniu radiologicznym doprowadziły niektórych ekspertów do przekonania, że pierwotny guz piersi jest nie tylko niewykryty, lecz także całkowicie nieistniejący w OBC. Po drugie, zauważono, że ektopowe tkanki obecne w ALN mogą prowadzić do proliferacyjnych zmian piersi. Wreszcie, zgodnie z immunohistochemią, w OBC występuje wiele podtypów komórkowych, w tym zwykły rak piersi, a rokowanie jest porównywalne z rakiem piersi w stadium II. Mastektomia i naświetlanie całej piersi (WBRT), które są obecnie stosowane u pacjentów z OBC, mogą nie być konieczne, jeśli hipoteza Terady i wsp. [41] zostanie potwierdzona.

## CHOROBA OBUSTRONNA

Obustronny MBC występuje bardzo rzadko i stanowi zaledwie 1,5–2% wszystkich MBC [42–44]. Częstość występowania metachronicznego MBC jest wyższa (2/3) niż synchronicznego MBC (1/3).

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Typowe różnice [45], o których klinicysta powinien pamiętać podczas oceny MBC, obejmują:

- ginekomastię;
- martwicę tkanki tłuszczowej;
- chłoniaka;
- tłuszczaka;
- mięsaka;
- ropień.

## STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA

Protokół oceny stopnia zaawansowania MBC wykorzystuje metodę oceny stopnia zaawansowania guza, węzłów i przerzutów (TMN) i jest klasyfikowany podobnie jak w przypadku FBC. Niestety, ze względu na częste opóźnienia w identyfikacji raka piersi u mężczyzn, 40% wszystkich przypadków wykrywa się w stadium III lub IV choroby w momencie początkowej diagnozy [45, 46].

## PROWADZENIE LECZENIA

Istnieje bardzo niewiele dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących leczenia MBC, dlatego obecne wytyczne dotyczące leczenia pochodzą z badań nad rakiem piersi u kobiet [45, 46]. Metody terapeutyczne obejmują następujące elementy:

### Interwencje chirurgiczne

Opcje chirurgiczne powinny być zindywidualizowane w zależności od stopnia zaawansowania choroby, rozważań dotyczących rekonstrukcji, obciążenia psychicznego i przeżycia pacjenta.

## Zmodyfikowana mastektomia radykalna (MRM)

Jest to podstawa leczenia chirurgicznego, ponieważ większość MBC występuje w lokalizacji zatoczkowej, ma agresywną biologię i tendencję do występowania w późniejszym stadium. Oszczędzenie brodawki sutkowej jest również trudne ze względu na lokalizację guza.

## Operacje oszczędzające piersi (BCS)

BCS, takie jak lumpektomia, są ogólnie uważane za możliwe do wykonania w przypadku choroby, która jest wczesna lub oddalona od kompleksu brodawka-otoczek. Rodzaj zabiegu chirurgicznego nie ma wpływu na przeżycie specyficzne dla raka piersi, zgodnie z Cloyd i wsp. [47]. Odkryli oni jednak, że mężczyźni z rakiem piersi rzadziej niż kobiety otrzymują uzupełniającą chemio-radioterapię po BCS lub ocenie węzłów chłonnych [48].

## Postępowanie w przypadku dołu pachowego

Ocena węzłów chłonnych pachowych jest istotną częścią postępowania. Wykazano, że biopsja węzła wartowniczego (SLNBX) jest wiarygodną i skuteczną metodą oceny, jeśli węzły chłonne są klinicznie ujemne (niewyczuwalne palpacyjnie, o normalnej wielkości i wyglądzie w badaniach obrazowych) [49].

Jeśli dalsza analiza za pomocą aspiracji cienkoigłowej lub biopsji ujawni obecność raka w klinicznie dodatnich węzłach, przeprowadza się wycięcie w obrębie dołu pachowego lub zmniejszenie stopnia zaawansowania za pomocą terapii neoadjuwantowej [50].

## Radioterapia

Wszyscy pacjenci z MBC powinni zostać poddani ocenie przez radio-terapeutów onkologicznych, ponieważ ostatnie badania sugerują, że radioterapia adjuwantowa jest skuteczna, a zatem zalecana w przypadku MBC w stadium I–III [51]. Gennari i wsp. [51] zalecili bardziej agresywną radioterapię adjuwantową w przypadku MBC większego niż 1 cm lub u każdego pacjenta z dodatnimi węzłami chłonnymi ze względu na rzekomą łatwość, z jaką MBC z powodu mniejszej objętości piersi rozprzestrzenia się na ścianę klatki piersiowej.

## Terapia hormonalna

Większość pacjentów jest kandydatami do terapii hormonalnej ze względu na niemal powszechną ekspresję (80%) ER w MBC, chociaż przestrzeganie zaleceń jest czynnikiem, który działa jako największa przeszkoda. Tamoksifen (inhibitor kompetycyjny ER, który blokuje sygnalizację estrogenową) jest zalecany przez 5 lat z możliwością wydłużenia czasu do 10 lat. Niemieckie badanie [52] przeprowadzone prospektywnie przeanalizowało 448 ER-dodatnich MBC i wykazało, że wskaźnik zgonów, przeżycia wolnego od choroby i nawrotów był znacznie gorszy u pacjentów, którzy nie otrzymali adjuwantowego tamoksifenu (22% vs. 14%) przy medianie obserwacji wynoszącej 39 miesięcy. Częstość nawrotów i śmiertelność w grupie pacjentów bez leczenia i leczonych tamoksifenem wynosiły odpowiednio 18,2% i 11,2%. Najczęstszym miejscem przerzutów w tej serii były kości. Po dostosowaniu statystycznym do czynników zakłócających stwierdzono, że tamoksifen zmniejszał częstość nawrotów o 68% (współczynnik ryzyka HR = 0,32; 95% przedział ufności, CI: 0,14–0,74).

Tab. I. Czynniki ryzyka dla raka piersi u mężczyzn [43].

CZNNIK RYZYKA	
Zespół Klinefeltera	×50
Niezstąpione jądra	×12
Wrodzona przepuklina pachwinowa lub usunięcie jednego lub dwóch jąder	×2.5
Radioterapia dla ginekostatii	×7
Marskość wątroby	×4
Rodzinna historia choroby	×2.5
Otyłość	×2.3
Ginekostastia	×1

Inhibitory aromatazy (AI), obierające za cel obwodową konwersję androgenów do estrogenów, wykazały niespójne wyniki w MBC i dlatego są obecnie przepisywane w nawracających zmianach przerzutowych. Skuteczność anastrozolu została uznana za niezbyt obiecującą przez Giordano i wsp. [53]. Zagouri i wsp. uważają jednak, że AI z analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub bez nich mogą stanowić skuteczną i bezpieczną opcję leczenia dla pacjentów z rakiem piersi mężczyzn z dodatnim receptorem hormonalnym, z przerzutami, leczonych wstępnie [54].

## Edukacja zdrowotna

W celu zgłaszania przypadków MBC we wczesnych stadiach choroby i ograniczenia rezygnacji pacjentów przed aktywnym leczeniem lub w trakcie obserwacji, istnieje potrzeba podniesienia świadomości na temat tego schorzenia [55]. Podobnie jak to miało miejsce w przypadku kobiet, co przyniosło znaczne korzyści, należy zachęcać mężczyzn do samobadania piersi (MSBE), szczególnie tych, którzy są narażeni na wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi.

## KIERUNKI NA PRZYSZŁOŚĆ

Pomimo ostatnich postępów i ulepszeń w naukach medycznych MBC ma znacznie niższą przeżywalność niż FBC. Najnowsze statystyki wskazują na blisko 60% wyższą śmiertelność w porównaniu do kobiet [56]. Według badań zmienne, w tym długotrwałe stosowanie terapii opartej na FBC i niedostateczne stosowanie leków adjuwantowych, powodują ogólny wzrost śmiertelności z powodu MBC [57].

Wiele dobrze zorganizowanych badań klinicznych rozpoczęło niedawno rekrutację obu płci, co zostało zdecydowanie poparte przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*). Jest nadzieja, że ta fundamentalna zmiana w podejściu pomoże zmniejszyć obecne różnice w jakości opieki [58], ponieważ mężczyznom z rakiem piersi przez dziesięciolecia odmawiano możliwości udziału w badaniach klinicznych w przeciwieństwie do kobiet.

## PODSUMOWANIE

Rak piersi mężczyzn (MBC) jest stosunkowo rzadkim schorzeniem, stanowiącym mniej niż 1% wszystkich zdiagnozowanych raków piersi, ale jego częstość występowania wzrosła w ostatnich dziesięcioleciach. MBC jest nadal słabo poznany i ma znacznie niższą przeżywalność z około 60% nadwyżką śmiertelności

w porównaniu z rakiem piersi kobiet. Diagnoza MBC stanowi wyzwanie nie tylko ze względu na brak badań przesiewowych, ograniczoną świadomość i edukację, lecz także ogólną skłonność mężczyzn do opóźniania opieki. Leczenie jest podyktowa-

ne badaniami przeprowadzonymi na populacji kobiet i obejmuje chirurgię, radioterapię, chemioterapię i terapię hormonalną. Istnieje potrzeba dedykowanych badań, aby w pełni wyjaśnić różne aspekty związane z tą chorobą.

## PIŚMIENNICTWO

- Ionescu S., Nicolescu A.C., Marincas M., Madge O.L., Simion L.: An Update on the General Features of Breast Cancer in Male Patients-A Literature Review. *Diagnostics (Basel)*, 2022; 12(7): 1554. doi: 10.3390/diagnostics12071554.
- Abdelwahab Yousef A.J.: Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol.*, 2017; 44(4): 267–272. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.11.002.
- Fox S., Speirs V., Shaaban A.M.: Male breast cancer: an update. *Virchows Arch.*, 2022; 480(1): 85–93. doi: 10.1007/s00428-021-03190-7.
- Fentiman I.S.: Male breast cancer is not congruent with the female disease. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 2016; 101: 119–124. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.017.
- Friedman L.S., Gayther S.A., Kurosaki T. et al.: Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet.*, 1997; 60(2): 313–319.
- Hill A., Yagmur Y., Tran K.N. et al.: Localized male breast carcinoma and family history. An analysis of 142 patients. *Cancer.*, 1999; 86(5): 821–825. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990901)86:5<821::aid-cnrcr18>3.0.co;2-i.
- Johnson K.C., Pan S., Mao Y.: Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994–1998. *Eur J Cancer Prev.*, 2002; 11(3): 253–263. doi: 10.1097/00008469-200206000-00009.
- Ewertz M., Holmberg L., Tretli S., Pedersen B.V., Kristensen A.: Risk factors for male breast cancer—a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncol.*, 2001; 40(4): 467–471. doi: 10.1080/028418601750288181.
- Calip G.S., Kidd J., Bernhisel R. et al.: Family history of breast cancer in men with non-BRCA male breast cancer: implications for cancer risk counseling. *Breast Cancer Res Treat.*, 2021; 185(1): 195–204. doi: 10.1007/s10549-020-05922-w.
- Couch F.J., Farid L.M., DeShano M.L. et al.: BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet.*, 1996; 13(1): 123–125. doi: 10.1038/ng0596-123.
- Haraldsson K., Loman N., Zhang Q.X. et al.: BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res.*, 1998; 58(7): 1367–1371.
- Ibrahim M., Yadav S., Ogunleye F., Zakalik D.: Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer.*, 2018; 18(1): 179. doi: 10.1186/s12885-018-4098-y.
- Mikaelsdottir E.K., Valgeirsdottir S., Eyfjord J.E., Rafnar T.: The Icelandic founder mutation BRCA2 999del5: analysis of expression. *Breast Cancer Res.*, 2004; 6(4): R284–290. doi: 10.1186/bcr785.
- Ottini L., Masala G., D'Amico C. et al.: BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res.*, 2003; 63(2): 342–347. PMID: 12543786.
- Maksimovic S.: Bilateral breast carcinoma in patients with Klinefelter syndrome: report of case. *Med Arh.*, 2010; 64(4): 250–252. PMID: 21246928.
- Brinton L.A.: Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.*, 2011; 100(6): 814–818. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02131.x. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21241366.
- Tischkowitz M.D., Hodgson S.V., Fentiman I.S.: 19. Male breast cancer: aetiology, genetics and clinical management. *Int J Clin Pract.*, 2002; 56(10): 750–754. PMID: 12510948.
- Gilbert S.F., Soliman A.S., Iniesta M. et al.: Androgen receptor polyglutamine tract length in Egyptian male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.*, 2011; 129(2): 575–581. doi: 10.1007/s10549-011-1510-6. Epub 2011 Apr 20.
- Syrjälkoski K., Hyytinen E.R., Kuukasjärvi T. et al.: Androgen receptor gene alterations in Finnish male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 2003; 77(2): 167–170. doi: 10.1023/a:1021369508561. PMID: 12602915.
- Song Y.N., Geng J.S., Liu T. et al.: Long CAG repeat sequence and protein expression of androgen receptor considered as prognostic indicators in male breast carcinoma. *PLoS One.*, 2012; 7(12): e52271. doi: 10.1371/journal.pone.0052271. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23272232.
- Ucak R., Tanik C., Kaya C., Bozkurt E., Kabukcuoglu F.: Relationships between androgen receptor expression and clinicopathological parameters in male breast cancer. *Ann Ital Chir.*, 2021; 10: S0003469X21034643. PMID: 35734806.
- Scatena C., Scarpitta R., Innocenti L. et al.: Androgen receptor expression inversely correlates with histological grade and N stage in ER<sup>+</sup>/PgR<sup>low</sup> male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 2020; 182(1): 55–65. doi: 10.1007/s10549-020-05682-7. PMID: 32436149.
- Gudmundsdottir K., Thorlacius S., Jonasson J.G. et al.: CYP17 promoter polymorphism and breast cancer risk in males and females in relation to BRCA2 status. *Br J Cancer.*, 2003; 88(6): 933–936. doi: 10.1038/sj.bjc.6600839. PMID: 12644832.
- Rizzolo P., Silvestri V., Valentini V. et al.: Evaluation of CYP17A1 and CYP11B1 polymorphisms in male breast cancer risk. *Endocr Connect.*, 2019; 8(8): 1224–1229. doi: 10.1530/EC-19-0225. PMID: 31336362.
- Fackenthal J.D., Marsh D.J., Richardson A.L. et al.: Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet.*, 2001; 38(3): 159–164. doi: 10.1136/jmg.38.3.159. PMID: 11238682.
- Wasielewski M., den Bakker M.A., van den Ouweland A. et al.: CHEK2 1100delC and male breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat.*, 2009; 116(2): 397–400. doi: 10.1007/s10549-008-0162-7. PMID: 18759107.
- Syrjälkoski K., Kuukasjärvi T., Auvinen A., Kallioniemi O.P.: CHEK2 1100delC is not a risk factor for male breast cancer population. *Int J Cancer.*, 2004; 108(3): 475–476. doi: 10.1002/ijc.11384. PMID: 14648717.
- Zheng G., Leone J.P.: Male Breast Cancer: An Updated Review of Epidemiology, Clinicopathology, and Treatment. *J Oncol.*, 2022; 2022: 1734049. doi: 10.1155/2022/1734049. PMID: 35656339.
- Konduri S., Singh M., Bobustuc G., Rovin R., Kassam A.: Epidemiology of male breast cancer. *Breast.*, 2020; 54: 8–14. doi: 10.1016/j.breast.2020.08.010. PMID: 32866903.
- Ahmed Abdelsalam K.E., Asad M., Ahmed M.A.I. et al.: A Case Control Study on Serum Levels of Potential Biomarkers in Male Breast Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health.*, 2021; 18(9): 4852. doi: 10.3390/ijerph18094852. PMID: 34062830.
- Guénel P., Cyr D., Sabroe S. et al.: Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control.*, 2004; 15(6): 571–580. doi: 10.1023/B:CACO.0000036154.18162.43. PMID: 15280636.
- Zhang C.X., Ho S.C., Chen Y.M. et al.: Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women. *Int J Cancer.*, 2009; 125(1): 181–188. doi: 10.1002/ijc.24358. PMID: 19358284.
- Aune D., Chan D.S., Vieira A.R. et al.: Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.*, 2012; 134(2): 479–493. doi: 10.1007/s10549-012-2118-1. PMID: 22706630.
- Zhou R., Yu L., Zhou S. et al.: Male breast carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical characterization study. *Int J Clin Exp Pathol.*, 2014; 7(10): 6852–6861. PMID: 25400768.
- Yalaza M., İnan A., Bozer M.: Male Breast Cancer. *J Breast Health.*, 2016; 12(1): 1–8. doi: 10.5152/tjbh.2015.2711. PMID: 28331724.
- Ge Y., Sneige N., Eltorkey M.A. et al.: Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Breast Cancer Res.*, 2009; 11(3): R28. doi: 10.1186/bcr2258. Epub 2009 May 14. PMID: 19442295.
- Pritzlaff M., Summerour P., McFarland R. et al.: Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. *Breast Cancer Res Treat.*, 2017; 161(3): 575–586. doi: 10.1007/s10549-016-4085-4. PMID: 28008555.
- Fostira F., Saloustros E., Apostolou P. et al.: Germline deleterious mutations in genes other than BRCA2 are infrequent in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 2018; 169(1): 105–113. doi: 10.1007/s10549-018-4661-x. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29335925.
- He M., Liu H., Jiang Y.: A case report of male occult breast cancer first manifesting as axillary lymph node metastasis with part of metastatic mucinous carcinoma. *Medicine (Baltimore).*, 2015; 94(25): e1038. doi: 10.1097/MD.0000000000001038. PMID: 26107674.
- Xu R., Li J., Zhang Y., Jing H., Zhu Y.: Male occult breast cancer with axillary lymph node metastasis as the first manifestation: A case report and li-

- terature review. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96(51): e9312. doi: 10.1097/MD.00000000000009312. PMID: 29390502; PMCID: PMC5758204.
41. Terada M., Adachi Y., Sawaki M. et al.: Occult breast cancer may originate from ectopic breast tissue present in axillary lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat.*, 2018; 172(1): 1–7. doi: 10.1007/s10549-018-4898-4. PMID: 30030707.
  42. Sun W.Y., Lee K.H., Lee H.C. et al.: Synchronous bilateral male breast cancer: a case report. *J Breast Cancer.*, 2012; 15(2): 248–251. doi: 10.4048/jbc.2012.15.2.248. PMID: 22807945.
  43. Hoque H.M., Kothari A., Hamed H., Fentiman I.S.: Synchronous bilateral breast cancer in a patient with Klinefelter's syndrome. *Int J Gen Med.*, 2010; 3: 19–21. PMID: 20463819.
  44. Yaman E., Ozturk B., Coskun U. et al.: Synchronous bilateral breast cancer in an aged male patient. *Onkologie.*, 2010; 33(5): 255–258. doi: 10.1159/000305715. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20502060.
  45. Fentiman I.: Male breast cancer: a review. *Ecancermedicalscience.*, 2009; 3: 140. doi: 10.3332/ecancer.2009.140. Epub 2009 Mar 20. PMID: 22276005.
  46. Sabih Q.A., Young J., Takabe K.: Management of Male Breast Cancer: The Journey so Far and Future Directions. *World J Oncol.*, 2021; 12(6): 206–213. doi: 10.14740/wjon1418. Epub 2021 Dec 8. PMID: 35059080.
  47. Cloyd J.M., Hernandez-Boussard T., Wapnir I.L.: Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol.*, 2013; 20(5): 1545–1550.
  48. Cloyd J.M., Hernandez-Boussard T., Wapnir I.L.: Poor compliance with breast cancer treatment guidelines in men undergoing breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.*, 2013; 139(1): 177–182.
  49. Albo D., Ames F.C., Hunt K.K. et al.: Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: a role for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat.*, 2003; 77(1): 9–14. doi: 10.1023/a:1021173902253. PMID: 12602900.
  50. Chen L., Chantra P.K., Larsen L.H. et al.: Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics.*, 2006; 26(4): 993–1006. doi: 10.1148/rg.264055116. PMID: 16844928.
  51. Gennari R., Curigliano G., Jereczek-Fossa B.A. et al.: Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? (Review). *Int J Oncol.*, 2004; 24(3): 663–670. PMID: 14767551.
  52. Eggemann H., Brucker C., Schrauder M. et al.: Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer.*, 2020; 123(1): 33–37. doi: 10.1038/s41416-020-0857-z. PMID: 32367072.
  53. Giordano S.H., Valero V., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N.: Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol.*, 2002; 25(3): 235–237. doi: 10.1097/0000421-200206000-00006. PMID: 12040279.
  54. Zagouri F., Sergentanis T.N., Koutoulidis V. 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. doi: 10.1038/bjc.2013.255. PMID: 23722469.
  55. White J., Kearns O., Dodwell D. et al.: Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res.*, 2011; 13(5): 219. doi: 10.1186/bcr2930. PMID: 22017761.
  56. Wang F., Shu X., Meszoely I. et al.: Overall Mortality After Diagnosis of Breast Cancer in Men vs Women. *JAMA Oncol.*, 2019; 5(11): 1589–1596. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2803. PMID: 31536134.
  57. Xu S., Yang Y., Tao W. et al.: Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 2012; 136(2): 495–502. doi: 10.1007/s10549-012-2286-z. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23065002.
  58. Corti C., Crimini E., Criscitiello C., Trapani D., Curigliano G.: Adjuvant treatment of early male breast cancer. *Curr Opin Oncol.*, 2020; 32(6): 594–602. doi: 10.1097/CCO.0000000000000678. PMID: 32852309.

Spis treści: <https://ppch.pl/issue/15596>

Liczba stron: 7 Tabele: 1 Ryciny: – Piśmiennictwo: 58

Prawa autorskie: Some right reserved: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Published by Index Copernicus Sp. z o. o.

Konflikt interesów: The authors declare that they have no competing interests.



The content of the journal „Polish Journal of Surgery” is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Autor do korespondencji: Mohammed AlFehaid (ORCID: 0000-0002-6246-7429); Department of Surgery, Unaizah College of Medicine and Medical Sciences, Qassim University, Kingdom of Saudi Arabia; E-mail: m.alfehaid@qu.edu.sa

Cytowanie pracy: AlFehaid M.: Male Breast Cancer (MBC) – A Review; *Pol Przegl Chir* 2023; 95 (6): 1–7; DOI: 10.5604/01.3001.0016.3174