

Zielińska, Martyna, Aleksandrowicz, Jakub, Zarankiewicz, Natalia, Kuchnicka, Julia, Kosz, Katarzyna, Kuchnicka, Aleksandra, Sapuła, Klaudia, Remjasz, Klaudia, Siedlecki, Wojciech, Fabiś, Mateusz. Male breast cancer - a review on risk factors, tumor characteristics, diagnostics and treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):25-32. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.003> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.09.003> <https://zenodo.org/record/7025278>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 26.08.2022.

Male breast cancer - a review on risk factors, tumor characteristics, diagnostics and treatment

1. Martyna Zielińska: 0000-0001-8886-8274; martynazielinska52268@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
2. Jakub Aleksandrowicz: 0000-0002-4534-9682; jakub.aleksandrowicz01@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
3. Natalia Zarankiewicz: 0000-0001-9203-3376; natalia.zarankiewicz@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
4. Julia Kuchnicka: 0000-0003-0409-5695; julia.kuchnicka@me.com
Szpital Specjalistyczny w Brzezinach
5. Katarzyna Kosz: 0000-0001-6848-0598; kasiakosz19@icloud.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
6. Aleksandra Kuchnicka: 0000-0001-8481-7592; kuchnickaola@gmail.com
Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
7. Klaudia Sapuła: 0000-0003-2436-0150; klaudiaa.em@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
8. Klaudia Remjasz: 0000-0002-0879-7515; remjaszklaudia@gmail.com
Absolwent Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
9. Wojciech Siedlecki: 0000-0002-9917-5411; wojciechsied@gmail.com
1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
10. Mateusz Fabiś: 0000-0002-7150-1852; mateusz.fabis@stud.umed.lodz.pl
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Abstract

Introduction and purpose:

Male breast cancer (MBC) is estimated to less than 1% of all breast cancer cases worldwide. A lifetime risk of developing MBC amounts to 1:1000. The data on breast cancer in men is limited. This review aims to analyze information on risk factors, diagnostics and treatment in men suffering from breast cancer.

Material and method:

This review was based on available data collected in PubMed and published in the years 2001-2022. The research was done by looking through keywords as follows: “breast cancer”, “male breast cancer”, “risk factors” and “treatment”.

Results:

Male breast cancer usually manifests as a painless, retroareolar mass in the breast. Risk factors include advanced age, hormonal imbalance, exposure to radiation and a positive family history. A significant risk increase in MBC development occurs in BRCA2, CHEK2, PALB2 and ATM genes mutations. G2 ductal carcinoma with no special type is most often diagnosed. Dominating subtype is luminal A cancer, while HER2 protein overexpression is extremely rare. Radical mastectomy or breast conserving therapy remain surgical therapeutic options. The most preferred endocrine therapy is tamoxifen. The choice of chemotherapy in men is based on the same criteria as in women.

Conclusions:

Delayed diagnosis and tumor characteristics are associated with a much worse prognosis for men compared to women. Therefore, further clinical research is crucial in order to improve the diagnostic possibilities and treatment targeted at men with this type of cancer.

Keywords: breast cancer; male breast cancer; risk factors; treatment

Wprowadzenie

Rak piersi (breast cancer; BC) jest najczęstszym typem nowotworu złośliwego wśród kobiet. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia z 2018 roku, każdego roku rozpoznawane jest 2,1 miliona nowych przypadków raka piersi na świecie [1]. Częstość występowania tego

nowotworu u mężczyzn jest niewielka i stanowi jedynie 1% wszystkich rozpoznawanych przypadków. Ryzyko zachorowania na BC w ciągu całego życia u mężczyzny wynosi około 1:1000 [2]. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie informacji dotyczących występowania, czynników ryzyka, diagnostyki i leczenia raka piersi u mężczyzn (male breast cancer; MBC). MBC rozpoznawany jest głównie w wieku powyżej 65 lat [3]. Objawia się typowo jako bezbolesna, wyczuwalna masa w okolicy otoczki brodawki sutkowej [4]. Rzadkość występowania oraz brak świadomości na temat rozwoju tego typu nowotworu w populacji męskiej prowadzi do opóźnionego postawienia diagnozy, co z kolei wiąże się z rozpoznaniem choroby w bardziej zaawansowanym stadium [5].

Czynniki ryzyka

Yousef A. podkreśla znaczenie mutacji w genie *BRCA2* jako najważniejszego spośród poznanych czynników ryzyka rozwoju MBC. Wśród pozostałych czynników wymienia się przede wszystkim zaawansowany wiek, nierównowagę hormonalną, narażenie na promieniowanie oraz dodatni wywiad rodzinny [6]. Otyłość oraz związane z nią zaburzenia metaboliczne prowadzą do zmniejszenia poziomu androgenów oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co skutkuje zwiększeniem poziomu krążących we krwi estrogenów. Ponadto, wśród pacjentów z rozpoznaniem zespołem Klinefeltera (XXY) zaobserwowano 50-krotnie większe ryzyko rozwoju MBC w porównaniu do zdrowych mężczyzn (XY) [5].

Czynniki genetyczne

Rozwój MBC związany jest z występowaniem różnych mutacji genowych. Wśród mężczyzn z rozpoznaniem rakiem piersi rozpowszechnienie mutacji w genie *BRCA1* wynosi 0-7%, natomiast mutacje w genie *BRCA2* występują aż w 4-40% przypadków [7,8]. U nosicieli mutacji w genie *PALB2* ryzyko raka piersi jest zwiększone 7-krotnie [9]. Z kolei 4,5-krotnie większe ryzyko MBC obserwuje się w przypadku obecności mutacji 1100delC w genie *CHEK2* [10].

Grupa polskich naukowców pod przewodnictwem Marka Szwiec badała częstość występowania mutacji w 6 genach (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *NBN* oraz *RECQL*) wśród 165 mężczyzn z rakiem piersi w Polsce. Średni wiek diagnozy u mężczyzn włączonych do badania wynosił 62 lata, u większości z nich zdiagnozowano raka przewodowego (89.6%),

obecność receptorów estrogenowych (91.4%) oraz progesteronowych (82.7%). U około 1/3 pacjentów potwierdzono dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka piersi i/lub jajnika (31.5%). Częstość występowania poszczególnych mutacji genetycznych przedstawia się następująco: *CHEK2* - 8.5%, *PALB2* - 2.4%, *BRCA2* - 1.2%, *BRCA1* - 0.6%, *NBN* - 0.6%, *RECQL* - 0. Mutacje zostały zidentyfikowane u 20% mężczyzn zdiagnozowanych przed 50 r.ż. oraz u 12.9% pacjentów powyżej 50 r.ż. Autorzy powyższej pracy rekomendują badanie obecności mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* oraz *CHEK2* u wszystkich mężczyzn z rakiem piersi w Polsce [11].

Wyniki badania przeprowadzonego przez Chamseddine i wsp. podsumowują wpływ mutacji w genach *ATM*, *BRCA2*, *CHEK2* oraz *PALB2* na zwiększone ryzyko rozwoju MBC. Podkreślono także, iż obecność mutacji w genie *BRCA1* może nie wpływać na ryzyko raka piersi u mężczyzn [12].

Diagnostyka

Diagnostyka obrazowa opiera się przede wszystkim na wykonaniu mammografii u pacjentów powyżej 25 r.ż. oraz ultrasonografii (USG) w przypadku młodszych pacjentów. Jeśli wyniki powyższych, preferowanych badań pozostawiają wątpliwości, diagnostykę można uzupełnić odpowiednio o celowane USG (>25 r.ż.) lub dodatkową mammografię (<25 r.ż.). Ponadto, metody obrazowania takie jak tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MRI) czy pozytonowa tomografia emisyjna (PET) mogą ułatwić postawienie diagnozy lub zaplanowanie odpowiedniego leczenia [5].

Biopsja gruboigłowa lub biopsja aspiracyjna cienkoigłowa umożliwiają ocenę wyczuwalnych palpacyjnie zmian zlokalizowanych w piersi. Najczęściej rozpoznawanym typem raka piersi u mężczyzn jest rak przewodowy G2 bez specjalnego typu. W porównaniu do raka piersi u kobiet, w przypadku mężczyzn liczniej występują raki brodawkowate (zarówno in situ, jak i inwazyjne). Należy podkreślić jednak, iż raki brodawkowate u mężczyzn mają korzystne rokowanie [5]. Według badania przeprowadzonego przez Methamem i wsp. dominującym podtypem raka piersi jest rak luminalny A (68.2%), rzadziej występują raki luminalne B (27.3%) oraz raki potrójnie ujemne (4.5%) [13]. Abreu i wsp. jako najczęstszy podtyp wymieniają raki luminalne A (89%), raki luminalne B stanowią 7%, raki potrójnie ujemne - 4%. Nadekspresja białka HER2 występuje w mniej niż 1% przypadków [3].

Obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) raportuje się w około 20% wszystkich przypadków BC. Przerzuty MBC do OUN są rzadkie, mogą manifestować się

jednak nagłym początkiem i szybką progresją objawów, takich jak pogorszenie poziomu świadomości czy nadciśnienie wewnątrzczaszkowe [14]. Sugeruje się, iż płeć męska jest niezależnym czynnikiem ryzyka gorszego rokowania oraz krótszych współczynników przeżycia w przypadku obecności przerzutów do OUN [15]. Autorzy badań nad MBC podkreślają również konieczność zachowania czujności w przypadku pojawienia się nietypowych zmian chorobowych u pacjentów z dodatnim wywiadem onkologicznym. Przykładowo, obecność czerwonych guzków w jamie ustnej może być jedną z manifestacji MBC, szczególnie u starszych pacjentów [5,16]. Ponadto, Zhao i wsp. wykazali częstsze zajęcie węzłów chłonnych w przypadku BC u mężczyzn niż u kobiet (44.1% vs. 34.2%, $P = 0.006$) [17].

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w MBC opiera się przede wszystkim na schematach opracowanych dla raka piersi u kobiet. Terapia MBC we wczesnym stadium zaawansowania obejmuje leczenie operacyjne, radioterapię (RTH), chemioterapię (CTH) i leczenie hormonalne. Mężczyźni poddawani są zazwyczaj zmodyfikowanej mastektomii radykalnej z limfadenektomią pachową lub biopsją węzła wartowniczego. Adjuwantowa radioterapia jest liczniej wykonywana w przypadku mężczyzn niż kobiet, ze względu na późniejszą diagnozę i częstsze zajęcie brodawki sutkowej lub skóry [18].

Batani i wsp. przeprowadzili analizę 8445 przypadków MBC w I i II stopniu zaawansowania choroby. W zaprezentowanych wynikach wykazali, że najczęściej wykonywana była mastektomia radykalna (61.2%), zabieg oszczędzający pierś z następczą RTH (breast conserving therapy, BCT) przeprowadzono u 18.2% pacjentów, mastektomię radykalną z następczą RTH - u 12.4%, mastektomię oszczędzającą - u 8.2%. Dowiedziono, iż 10-letnie przeżycie było najwyższe w przypadku BCT (73.8%), gorsze wyniki otrzymano dla mastektomii radykalnej (58%), mastektomii radykalnej z następczą RTH (56.3%) oraz mastektomii oszczędzającej (56.3%) [19]. Z kolei wyniki badania opublikowanego przez Saunder i wsp., porównujące ogólne przeżycie wśród pacjentów leczonych za pomocą mastektomii radykalnej i mastektomii oszczędzającej, nie wykazały istotnych różnic [20].

Ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania CTH w MBC, wybór odpowiedniego schematu powinien opierać się na tych samych kryteriach, co w przypadku kobiet. Preferowanym leczeniem hormonalnym u pacjentów ER+ jest stosowanie selektywnego modulatora receptorów estrogenowych - tamoxifenu. Tamoxifen jest także pierwszą linią

leczenia w przypadku zaawansowanej choroby z obecnymi przerzutami odległymi. Inhibitory aromatazy (w połączeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący) oraz fulwestrant stanowią dodatkowe opcje terapeutyczne, gdy nastąpi nawrót choroby podczas leczenia tamoxifenem [18].

Rokowanie

Rokowanie w raku piersi u mężczyzn jest gorsze w porównaniu do kobiet. Czynniki wpływające na gorsze prognozy to między innymi: rozpoznanie choroby w bardziej zaawansowanym stadium, wyższy stopień złośliwości nowotworu, częstsze rozpoznawanie guzów z dodatnimi receptorami estrogenowymi, progesteronowymi oraz androgenowymi [5].

Wnioski

Rak piersi to niezwykle rzadki typ nowotworu w populacji męskiej. Badania genetyczne powinny dotyczyć wszystkich pacjentów z diagnozą MBC. Opóźniona diagnoza oraz charakterystyka guzów wiążą się ze znacznie gorszym rokowaniem w przypadku mężczyzn niż kobiet. W związku z powyższym, konieczne jest zaangażowanie w prowadzenie dalszych, pogłębionych badań wśród mężczyzn z rakiem piersi, w celu poprawienia możliwości diagnostycznych oraz opracowania schematów leczenia skierowanych do mężczyzn z tym typem nowotworu.

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation, Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018, 2018
2. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38 (16): 1849-1863. DOI: 10.1200/JCO.19.03120
3. Abreu MH, Afonso N, Abreu PH et al. Male breast cancer: Looking for better prognostic subgroups. *Breast* 2016; 26: 18–24. DOI: 10.1016/j.breast.2015.12.001
4. Nofal MN, Yousef AJ. The diagnosis of male breast cancer. *Neth. J. Med.* 2019; 77: 356–359.

5. Ionescu S, Nicolescu AC, Marincas M et al. An update on the general features of breast cancer in male patients - a literature review. *Diagnostics* 2022; 12, 1554. DOI: 10.3390/diagnostics12071554
6. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin. Oncol.* 2017; 44: 267–272. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2017.11.002
7. Kwiatkowska E, Teresiak M, Lamperska KM, Karczewska A, Breborowicz D, Stawicka M, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer patients in the polish population. *Hum Mutat.* 2001; 17(1): 73. DOI: 10.1002/1098-1004(2001)17:1<73::AID-HUMU12>3.0.CO;2-O
8. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002; 4(1): R2. DOI: 10.1186/bcr419
9. Rizzolo P, Zelli V, Silvestri V, Valentini V, Zanna I, Bianchi S, et al. Insight into genetic susceptibility to male breast cancer by multigene panel testing: results from a multicenter study in Italy. *Int J Cancer.* 2019; 145(2): 390–400. DOI: 10.1002/ijc.32106
10. Hallamies S, Pelttari LM, Poikonen-Saksela P, Jekunen A, Jukkola-Vuorinen A, Auvinen P, et al. CHEK2 c.1100delC mutation is associated with an increased risk for male breast cancer in Finnish patient population. *BMC Cancer.* 2017; 17(1):620. DOI: 10.1186/s12885-017-3631-8
11. Szwiec M, Tomiczek-Szwiec J, Kluźniak W, Wokołorczyk D et al. Genetic predisposition to male breast cancer in Poland. *BMC Cancer* 2021; 21: 975. DOI: 10.1186/s12885-021-08718-3
12. Chamseddine RS, Wang C, Yin K et al. Penetrance of male breast cancer susceptibility genes: A systematic review. *Breast Cancer Res. Treat.* 2022; 191: 31–38. DOI: 10.1007/s10549-021-06413-2
13. Methamem M, Ghadhab I, Hidar S, Briki R. Breast cancer in men: A serie of 45 cases and literature review. *Pan Afr. Med. J.* 2020; 36: 1–10. DOI: 10.11604/pamj.2020.36.183.22574
14. Tahrir Y. Bertal A, Mawhoub S et al. A cerebellopontine angle metastasis of a male breast cancer: Case report. *Ann. Med. Surg.* 2022; 75, 103421. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103421
15. Leone JP, Leone BA, Zwenger AO et al. The prognostic significance of metastatic pattern in stage IV male breast cancer at initial diagnosis: A population-based study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021; 187: 237–244. DOI: 10.1007/s10549-020-06052-z

16. de Almeida Freire N, de Andrade BAB, Silva Canedo NH et al. Oral and maxillofacial metastasis of male breast cancer: Report of a rare case and literature review. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2019, 127: 18–22. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.05.006
17. Zhao J, Wang B, Zhao J, Mao Y et al. Male breast cancer: A closer look at patient and tumor characteristics and factors associated with survival. *Thoracic Cancer* 2020; 11: 3107-3116. DOI: 10.1111/1759-7714.13611
18. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 173(1): 37–48. DOI: 10.1007/s10549-018-4921-9
19. Betani SB, Davidson AJ, Arora M et al. Is breast conserving therapy appropriate for male breast cancer patients? A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(7): 2144–2153. DOI: 10.1245/s10434-019-07159-4
20. Sauder CAM, Bateni SB, Davidson AJ et al. Breast Conserving Surgery Compared with Mastectomy in Male Breast Cancer: A Brief Systematic Review. *Clin. Breast Cancer* 2020; 20: 309–314. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.12.004