

男性乳腺癌与女性乳腺癌的预后影响因素探讨

李玉胜, 许磊, 孙岩峰, 孔祥歆, 金功圣

[摘要] **目的:**探讨男性乳腺癌(MBC)和女性乳腺癌(FBC)临床表现及病理特点的同异并对影响预后的因素及治疗方法进行分析。**方法:**对25例MBC病人及配对的50例FBC病人进行分析,采用SPSS 21.0版软件进行统计学处理,Kaplan-Meier法计算生存率,生存率的比较用Log-rank检验,多因素分析用Cox风险比例回归模型。**结果:**MBC病人5年生存率为40%,FBC病人为62%。单因素分析显示,肿瘤大小、淋巴结状态以及TNM分期和MBC病人5年生存率有关($P < 0.05$);肿瘤大小、淋巴结状态、TNM分期以及辅助内分泌治疗和FBC病人5年生存率有关($P < 0.05$)。Cox回归多因素分析显示,TNM分期、肿瘤大小是影响FBC 5年生存率的独立因素。**结论:**TNM分期及肿瘤大小是影响FBC 5年生存率的独立预后因素。

[关键词] 乳腺肿瘤;预后因素;5年生存率

[中图分类号] R 737.9

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.05.013

Comparative analysis of the prognostic factors between male breast cancer and female breast cancer

LI Yu-sheng, XU Lei, SUN Yan-feng, KONG Xiang-xin, JIN Gong-sheng

(Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:**To compare the clinical manifestations and pathological features between male breast cancer(MBC) and female breast cancer(FBC), and explore the prognostic factors and treatment protocols of patients. **Methods:**The clinical data between 25 MBC patients and 50 matched FBC patients were analyzed using SPSS 21.0 software. The survival rates of all cases were calculated using Kaplan-Meier method, and compared using Log-rank test. The multivariate analysis was performed using Cox risk proportional regression model. **Results:**The 5-year survival rate of the MBC group and FBC group were 40% and 62%, respectively. The results of single factor analysis showed that size of tumor, lymph node metastasis and TNM staging were related to the 5-year survival rate in male group($P < 0.05$), and the size of tumor, lymph node metastasis, TNM staging and adjuvant endocrine therapy were related to the 5-year survival rate in FBC group($P < 0.05$). The results of Cox regression analysis showed that the TNM staging and the size of tumor were the dependent influencing factor of the 5-year survival rates in FBC group. **Conclusions:**The TNM staging and the size of tumor are the dependent influencing factor of the 5-year survival rates in FBC group.

[Key words] breast neoplasms; prognostic factor; 5-year survival rate

目前关于男性乳腺癌(MBC)的临床描述以及

治疗方法大多是从女性乳腺癌(FBC)病人的治疗结果中推断出来的。在缺乏对MBC治疗的大型随机对照试验的情况下,这种由已知推未知的方法表面上看起来是不错的选择,但在实际临床工作中我们

[收稿日期] 2016-07-06 [修回日期] 2019-02-22

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤外科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 李玉胜(1991-),男,住院医师。

- [10] SIESTO G, ORNAGHI S, IEDÀ N, et al. Robotic surgical staging for endometrial and cervical cancers in medically ill patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(3):593.
- [11] 江玉娥, 丘媚妮, 陈海英, 等. 腹腔镜在改良保留盆腔自主神经早期宫颈癌广泛性子官切除术患者中的应用价值[J]. *中国药物经济学*, 2015, 12(1):118.
- [12] VISSER L, DE GRAAF IM, MOL BW. Combination of foley bulb and vaginal misoprostol compared with vaginal misoprostol alone for cervical ripening and labor induction; a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(1):156.
- [13] 朱彦玲, 彭素蓉, 张红, 等. 115例局部晚期宫颈癌术前腔内放疗与化疗联合的近期疗效比较[J]. *江苏医药*, 2013; 39(10):60.

- [14] 李军, 游丹, 周炳秀, 等. 保留盆腔自主神经的广泛性子官切除术研究进展[J]. *江西中医药大学学报*, 2015, 8(3):106.
- [15] 丁慧, 孔祥. 腹腔镜下保留盆腔自主神经广泛性子官切除术的应用进展[J]. *山东医药*, 2015, 10(7):97.
- [16] WALLWIENER M, TARAN FA, ROTHMUND R, et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH) versus total laparoscopic hysterectomy (TLH): an implementation study in 1 952 patients with an analysis of risk factors for conversion to laparotomy and complications, and of procedure-specific reoperations[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(6):1329.

(本文编辑 刘梦楠)

发现在病因和治疗方面不能简单地把 MBC 这种激素敏感性的肿瘤认为是和绝经后 FBC 相似的一种疾病。目前有许多研究比较了男女乳腺癌致病的高危因素、治疗方法以及影响预后的因素,但大都样本量较小,说服力不足。本文将本院 2009 年 1 月至 2013 年 9 月收治的 25 例 MBC 及同期 50 例 FBC 进行配对分析,并结合国内外最新文献,比较分析 MBC 和 FBC 病人临床表现、病理特点以及预后因素的异同,以期给 MBC 病人的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

25 例 MBC 病人,依照年龄、诊断时间和临床分期相似的匹配条件,按 1:2 比例,选取同期收治的 50 例 FBC 病人组成配对资料。对 MBC 和 FBC 病人的相关病历资料进行回顾性分析,包括发病年龄、发现肿块到就诊时间、家族史、既往史、肿瘤大小、淋巴结状态(即有无转移)、肿瘤 TNM 分期、雌激素受体/孕激素受体(ER/PR)状态、手术方式、术后辅助治疗及病人 5 年生存情况。

1.2 方法

分子分型及分类标准:肿瘤临床分期根据美国癌症联合委员会(AJCC)乳腺癌 TNM 分期;肿瘤的 ER/PR 状态判定根据 2015 年美国国立综合癌症网络(NCCN)乳腺癌临床实践指南(第 2 版)。

1.3 随访

通过查看门诊复查记录和电话回访方式进行随访,随访截至 2016 年 6 月。预后评价指标为 5 年生存情况。总生存时间(OS)定义为手术至病人因任何原因引起死亡的时间。

1.4 统计学方法

采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,生存率的比较用 Log-rank 检验,多因素分析用 Cox 风险比例回归模型。

2 结果

2.1 病人特征

MBC 病人的年龄 43~78 岁,60 岁以上占 40%。FBC 病人年龄 43~79 岁,60 岁以上占 40%。MBC 病人从发现肿块到就诊时间的跨度在 1~36 个月,中位时间为 8 个月;FBC 病人从发现肿块到就诊时间的跨度为 1~7 个月,中位时间为 2 个月。MBC 病人 5 年生存率为 40%(见图 1),随访时间 8~89 个月,中位时间 41 个月。FBC 病人 5 年生存率为 62%,随访时间 13~39 个月,中位时间 43 个月。两者 5 年生存率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。MBC 病人中有高血压或糖尿病 6 例(24%),其中 1 例病人已行“糖尿病足截肢术”;吸烟史 4 例(16%),饮酒史 5 例(20%),肿瘤家族史 1

例(4%)。FBC 病人中有脑卒中史病人 1 例(2%),该病人长期卧床,就诊时肿块已侵犯皮肤;有饮酒、抽烟史 0 例;有肿瘤家族史的病人 3 例(6%)。

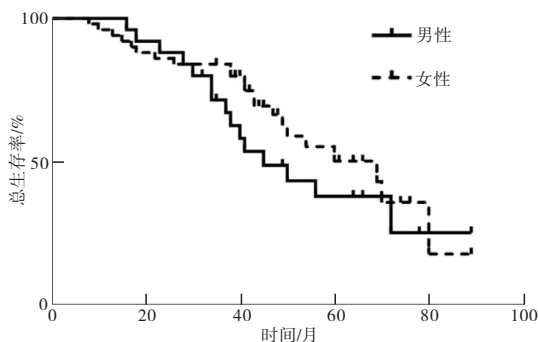


图1 2009-2013年蚌埠地区MBC及配对FBC病人生存曲线

2.2 肿瘤特征及治疗方式

MBC 病人中有 14 例(56%)左乳癌,11 例(44%)右乳癌。肿瘤侵犯皮肤 9 例(36%),腋窝淋巴结阳性有 13 例(52%),TNM 分期为 I 期和 II 期病人共 13 例(52%),III 期及以上占 12 例(48%),分子分型为 luminal A 型者有 22 例(88%),luminal B 型有 3 例(12%),未见三阴性及人类表皮生长因子受体 2(HER2)过表达型乳腺癌病人。FBC 病人中有 33 例(66%)左乳癌,17 例(34%)右乳癌,肿瘤 > 5 cm 有 7 例(14%),腋窝淋巴结阳性病人有 21 例(42%),TNM 分期为 I 期和 II 期病人共 35 例(70%),III 期及以上占 15 例(30%),分子分型为 luminal A 型者有 36 例(72%),luminal B 型有 9 例(18%),三阴性病人有 3 例(6%),HER2 过表达者有 2 例(4%)。MBC 病人中有 23 例(92%)采取了根治性手术,2 例(8%)行非根治性手术,术后辅助治疗中,有 13 例(52%)病人行术后辅助化疗,6 例(24%)行辅助放疗,4 例(16%)行内分泌治疗。FBC 病人中有 45 例(90%)行根治性手术,5 例(10%)行非根治性手术,术后辅助治疗中有 38 例(72%)行辅助化疗,21 例(42%)行辅助放疗,43 例(86%)行内分泌治疗。

2.3 病人预后及影响因素分析

收集的 25 例 MBC 病人中,其 5 年生存率为 40%。匹配的 50 例 FBC 病人其 5 年生存率为 62%。对影响预后的因素进行单因素分析结果显示,其中肿瘤大小、淋巴结状态以及 TNM 分期是影响 MBC 病人的独立预后因素,差异有统计学意义($P < 0.05$),病人的年龄、肿瘤位置以及手术方式和术后辅助治疗与病人 5 年生存率之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。影响 FBC 病人 5 年生存率的独立因素分别为肿瘤大小、淋巴结状态、TNM 分期以及辅助内分泌治疗,差异有统

计学意义($P < 0.05$) (见表 1)。将单因素分析显示对 MBC 和 FBC 病人预后影响因素进行 Cox 回归多因素分析,结果提示肿瘤大小和 TNM 分期是影响 FBC 5 年 OS 预后的独立危险因素 (见表 2)。

表 1 影响 MBC 与 FBC 病人预后的单因素分析 [n ; 百分率 (%)]

临床特征	MBC			FBC		
	n	5 年生存率/%	P	n	5 年生存率/%	P
年龄/岁						
≤60	15	8(53)	>0.05	30	18(60)	>0.05
>60	10	2(20)		20	13(65)	
肿瘤位置						
左乳	14	6(43)	>0.05	33	20(61)	>0.05
右乳	11	4(36)		17	11(64)	
肿瘤大小/cm						
≤5	16	9(53)	<0.05	43	30(70)	<0.05
>5	9	1(13)		7	1(14)	
淋巴结状态						
有	13	9(69)	<0.05	21	3(14)	<0.05
无	12	1(8)		29	28(97)	
AJCC 分期						
I + II	13	9(69)	<0.05	35	29(83)	<0.05
III + IV	12	1(8)		15	2(13)	
分子分型						
luminal A 型	22	9(41)	>0.05	36	24(67)	>0.05
luminal B 型	3	1(33)		9	7(78)	
手术方式						
根治术	23	9(39)	>0.05	45	29(64)	>0.05
非根治术	2	1(50)		5	2(40)	
辅助化疗						
有	13	5(38)	>0.05	38	29(83)	>0.05
无	12	5(41)		12	2(18)	
辅助放疗						
有	6	2(33)	>0.05	21	13(62)	>0.05
无	19	8(42)		29	18(62)	
辅助内分泌治疗						
有	4	1(25)	>0.05	43	29(63)	<0.05
无	21	9(43)		7	2(57)	

表 2 FBC 病人预后多因素分析结果

影响因素	B	SE	P	OR	95% CI
肿瘤大小	1.366	0.610	0.025	3.920	1.185 ~ 12.966
TNM 分期	2.328	0.592	0.000	10.261	3.216 ~ 32.737

3 讨论

MBC 占有所有乳腺癌的比例不足百分之一,同时占男性恶性肿瘤的比例也不足百分之一^[1]。MBC

的年发病率不足十万分之一。MBC 的发病率随着年龄的增长呈稳定的线性增长,而 FBC 在 50 岁左右出现发病高峰,随后发病率开始下降。在美国, MBC 的平均诊断年龄比 FBC 病人要晚 5 ~ 10 年。相对于 FBC 病人来说, MBC 病人往往发病年龄较晚而且常常处于疾病的中晚期(依据肿块较大以及腋窝淋巴结转移情况判断),本组配对研究中发现 MBC 病人局部晚期率为 36%,明显高于女性配对组的 14%。考虑一方面由于 MBC 病人对于男性患乳腺癌的认识存在误区(即男性不会患乳腺癌),导致病人不予重视,延误就诊时机;另一方面男性乳腺腺体组织菲薄,癌肿组织突破腺体后易累及皮肤或向深部侵犯胸大肌及沿乳腺深部淋巴管发生远处转移。男性乳腺肿瘤组织学往往级别较低而且 ER、PR 阳性率较高。MBC 病人年龄分布层次以及体内激素状态类似于绝经后的激素受体(ER、PR)阳性的 FBC 病人,但实际工作中我们发现两者之间存在着较大差异^[2]。

MBC 病人最主要的特点是激素敏感^[3]。在美国国家癌症研究所的 SEER 的数据库发现,在 1973 - 2005 年期间,5 494 例 MBC 病人中有 92% 的病人 ER 阳性,但 838 805 例 FBC 病人中只有 78% 的病人 ER 阳性^[4]。本组研究中 luminal A 型者有 22 例(88%), luminal B 型有 3 例(12%)。MBC 的主要病理类型以浸润性导管癌为主,乳头状癌在 MBC 病人中也相对常见,但是很少见小叶性癌^[4]。

目前关于研究男性乳腺疾病最佳诊断方法的数据是非常有限。在一个由 20 例男性构成的以乳腺肿块为首发症状后来证实为乳腺癌的研究组里,有 13 例行乳腺钼靶检查,其中 6 例肿块不清,5 例可疑肿块以及 2 例可以很清晰观测到的肿块。在这个研究组中,14 例应用乳腺超声检查的病人有 13 例发现了明显的肿块,这说明超声也许对男性病人来说是很重要的检查手段^[5]。另有一些小型的研究发现细针穿刺可以用于男性病人来区分良性和恶性肿瘤。对于男性病人来说,磁共振的功用尚不清楚。

目前大多数病人采用的是乳腺癌改良根治术。普遍观点认为,对于男性来说乳房切除术后留下的畸形不构成美容问题,但是对一些人来说局部乳房肿瘤切除更为合适和可取。年龄较大的病人往往更倾向于采用乳房肿块切除术加或者不加放疗,尽管这种方式还没有被研究透彻^[6-7]。

从 MBC 病人的肿瘤特点来看,肿瘤以浸润性导管癌居多且级别一般不超过 II 级,同时表面受体以

ER、PR 阳性,HER2 阴性为主。参照 FBC 的分级分类标准,这往往提示着 MBC 病人有着一种良好的预后。但是在本研究中我们发现,MBC 病人 5 年生存率为 40%,FBC 病人的 5 年生存率为 62%。一方面我们考虑对于 MBC 的分级、分类完全参照 FBC 可能目前来看并不是一个严谨的标准。另一方面我们注意到 MBC 病人的发病年龄往往较 FBC 推迟 10 年左右,部分病人的死亡是由于非肿瘤因素所致,如心脑血管意外等其他基础疾病^[8-9]。所以就本研究而言,不能单纯地认为 FBC 的 5 年生存率优于 MBC 病人,这同时也是本研究所存在的一个局限。在接下来的研究中,我们准备收集更多的病例资料,剔除其他干扰因素,进一步比较两者之间生存率之间的差异。

MBC 和 FBC 在病因方面有着本质的不同,前者更多地由于 BRCA2 基因突变导致以及由性别决定的不同的单核苷酸多态性^[10]。更深入地来说,在 MBC 中 miRNA 的表达信号通路不同于低表达的信号通路。在分子分型上,MBC 表现出来的主要差异在于其以 luminal A 型为主,很少见基底型和 HER2 过表达型。在临床表现上 MBC 病人往往局部晚期率较高,部分病人在就诊时癌肿已侵犯皮肤或发生远处转移。肿瘤的大小、淋巴结状态以及 TNM 分期和 MBC 的预后有着重要关系^[11]。但 MBC 病人就诊时往往年龄较大并处在疾病的中晚期,这给病人的治疗带来消极的影响。在治疗方面,手术方式的选择和辅助化疗似乎并未对病人的预后产生显著影响,但越来越多的证据显示出辅助放疗及辅助内分泌治疗能给 MBC 带来获益。但他莫昔芬的不良反应用如情绪的变化、性欲缺失、体质量增加以及热潮红等导致了约 1/5 的病人退出内分泌的治疗。尽管 AI 类药物比他莫昔芬在绝经后 ER 阳性 FBC 中更具有治疗优势,但越来越多地证据显示 AI 类药物在 MBC 的辅助、新辅助以及姑息治疗方面并未体现出明显优势^[12]。乳腺癌是一个和女性有着极大相关性的疾病,“女性疾病”的误解给男性带来的心理问题主要集中在角色认知方面,羞耻感带来的焦虑、抑郁可能进一步加重恶性肿瘤相关社会功能障碍。另一方面,MBC 也许在探索乳腺癌复杂的生物学进程和病理学机制中起到积极地促进作用,因为它可以

消除许多存在于 FBC 病人中的混杂性因素(例如生殖因素和高发病率),提供了一个相对简单的环境来研究乳腺癌^[13]。

[参 考 文 献]

- [1] VERMEULEN MA, SLAETS L, CARDOSO F, *et al.* Pathological characterisation of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 57: S13.
- [2] NDOM P, UM G, BELL EM, *et al.* A meta-analysis of male breast cancer in Africa[J]. *Breast*, 2012, 21(3): 237.
- [3] KORDE LA, ZUJEWSKI JA, KAMIN L, *et al.* Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2114.
- [4] ANDERSON WF, JATOI I, TSE J, *et al.* Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 232.
- [5] DOYLE S, STEEL J, PORTER G. Imaging male breast cancer[J]. *Clin Radiol*, 2011, 66(11): 1079.
- [6] ZAGOURI F, SERGENTANIS TN, CHRYSIKOS D, *et al.* Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 149(1): 269.
- [7] DIETZ JR, PARTRIDGE AH, GEMIGNANI ML, *et al.* Breast cancer management updates: young and older, pregnant, or male[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(10): 3219.
- [8] CONTRACTOR KB, KAUR K, RODRIGUES GS, *et al.* Male breast cancer: is the scenario changing[J]. *World J Surg Oncol*, 2008, 6(1): 58.
- [9] WOLFF AC, HAMMOND MEH, SCHWARTZ JN, *et al.* Guideline summary: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for human epidermal growth factor receptor HER2 testing in breast cancer[J]. *J Oncol Pract*, 2007, 3(1): 48.
- [10] PINTO R, PILATO B, OTTINI L, *et al.* Different methylation and microRNA expression pattern in male and female familial breast cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(6): 1264.
- [11] LEHMANN U, STREICHERT T, OTTO B, *et al.* Identification of differentially expressed microRNAs in human male breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 109.
- [12] RUGO HS, RUMBLE RB, MACRAE E, *et al.* Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 3069.
- [13] LORDACHE I, UNC O, LILIANA S, *et al.* Male breast cancer-actuality of our days[J]. *Ars Medica Tomitana*, 2015, 20(3): 159.

(本 文 编 辑 刘 璐)