

39 例男性乳腺癌患者预后因素分析

范东伟^{1,2}, 姚昌洋^{1,2}, 李焯赫^{1,2}, 姚廷敬¹

(1. 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤外科, 安徽 蚌埠 233004;

2. 蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠 233003)

摘要:目的 探讨单一机构一定时间段内收治的男性乳腺癌患者病理特征及其预后分析。方法 整理收集 2007 年 1 月 1 日—2012 年 1 月 1 日期间就诊于蚌埠医学院第一附属医院的男性乳腺癌病例, 回顾性分析其临床特点及病理类型, 及其相关因素对患者预后的影响。采用 Kaplan-Meier 法进行生存率估计, 对于组间生存率的比较采用 Log-rank 检验, 同时采用 Cox 比例风险回归模型进行预后因素的分析。结果 根据单因素分析结果显示, 影响男性乳腺癌患者 5 年无病生存率的因素有: 年龄分层 ($P=0.017$)、淋巴结转移情况 ($P=0.006$)、雌激素受体 (ER) 表达情况 ($P=0.002$)、孕激素受体 (PR) 表达情况 ($P=0.003$) 以及肿瘤大小 ($P=0.025$)。年龄分层 ($P=0.027$)、淋巴结转移情况 ($P=0.022$)、ER 表达情况 ($P=0.001$)、PR 表达情况 ($P=0.001$) 以及肿瘤直径大小 ($P=0.031$) 是影响男性乳腺癌患者总生存率的因素。根据多因素分析结果, 年龄分层 ($HR=0.197, 95.0\%$ 置信区间: $0.057 \sim 0.680, P=0.010$) 与男性乳腺癌患者无病生存率相关。年龄分层 ($HR=0.191, 95.0\%$ 置信区间: $0.054 \sim 0.680, P=0.011$) 以及淋巴结转移情况 ($HR=1.841, 95.0\%$ 置信区间: $0.638 \sim 5.308, P=0.049$) 是男性乳腺癌患者的总生存率影响因素。结论 男性乳腺癌发病率较低, 预后较差, 在现阶段缺乏有效的治疗手段, 提高早期检出率, 争取早发现早治疗, 是促进其良好预后的一大措施。

关键词: 男性乳腺癌; 预后; 无病生存率; 总生存率

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.020

Analysis on the prognostic factors of 39 male patients with breast cancer

FAN Dongwei^{1,2}, YAO Changyang^{1,2}, LI Xuanhe^{1,2}, YAO Tingjing¹

(1. Department of Oncological Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004; 2. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233003, China)

Abstract: Objective To investigate the pathological characteristics and prognosis of male breast cancer patients admitted to a single institution for a certain period of time. **Methods** A retrospective method was adopted in this study to analyze the clinicopathologic features and survival conditions of 39 cases of male breast cancer patients, who were diagnosed and treated in the first affiliated hospital of Bengbu medical college from January 1st 2007 to January 1st 2012. The Kaplan-Meier method was employed to estimate the survival rate. The Log-rank test was adopted to compare the survival between two groups, and the Cox regression model was used to analyze the prognostic factors. **Results** According to the univariate analysis, the factors affecting the 5-year disease-free survival rate of male patients with breast cancer were age stratification ($P=0.017$), lymph node metastasis ($P=0.006$), estrogen receptor expression ($P=0.002$), Progesterone receptor expression ($P=0.003$) and tumor size ($P=0.025$). The factors affecting the total productivity of male breast cancer patients were age stratification ($P=0.027$), lymph node metastasis ($P=0.022$), estrogen receptor expression ($P=0.001$), progesterone receptor expression ($P=0.001$) and tumor diameter ($P=0.031$). According to multivariate analysis, age stratification ($HR=0.197, 95.0\%$ confidence interval: $0.057-0.680, P=0.010$) was associated with disease-free productivity in male breast cancer patients. ($HR=1.841, 95.0\%$ confidence interval: $0.638-5.308, P=0.049$) were the factors affecting the overall productivity of male breast cancer patients. **Conclusions** Male breast cancer has a low incidence rate and poor prognosis. We can improve the prognosis by improving the positive rate of male breast cancer through early diagnosis and treatment.

Keywords: male breast cancer; prognosis; disease-free survival; overall survival rate

男性乳腺癌临床上是一种比较罕见的疾病, 约占全部乳腺癌的 $0.5\% \sim 1\%$, 且在各种男性癌症中

占比 $<1\%$, 全球男性乳腺癌的年平均发病率约为十万分之一^[1]。正因为其发病率较低所以一直未能受到重视, 造成男性乳腺癌患者往往就诊时间较晚, 就诊时肿瘤大多已达中晚期, 故治疗效果欠佳, 预后较差。目前男性乳腺癌缺乏特异的治疗手段,

治疗上参照女性乳腺癌的治疗方法,但逐渐有证据表明,两者的临床特征以及病理特征并不完全相符,所以男性乳腺癌在其诊断以及治疗上较难达成统一意见^[2]。本研究通过回顾分析蚌埠医学院第一附属医院 39 例男性乳腺癌病例及随访资料,旨在探讨男性乳腺癌的病理特征及可能影响男性乳腺癌预后的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入 39 例 2007 年 1 月 1 日—2012 年 1 月 1 日期间就诊于蚌埠医学院第一附属医院的男性乳腺癌病例,均有明确病理诊断及临床资料(表 1)。纳入患者年龄为 39~82 岁,平均年龄 65.7 岁,其中年龄分层 <60 岁 20 例,≥60 岁 19 例;有吸烟史者 28 例,无吸烟史者 11 例;有淋巴结转移 16 例,无淋巴结转移 23 例;病理类型均有病理学诊断,其中 32 例为浸润性导管癌,4 例为黏液癌,2 例为导管内乳头状癌,1 例为神经内分泌癌;

雌激素受体(ER)表达阳性 35 例,阴性 4 例;孕激素受体(PR)表达阳性 36 例,阴性 3 例;肿瘤直径 <2 cm 21 例,2~5 cm 15 例,≥5 cm 3 例;本研究纳入的男性乳腺癌病例均采用手术治疗,治疗方式采用乳腺癌根治术的有 5 例,其余 34 例采用乳腺癌改良根治术。并且所有纳入病例均获得随访资料。所有患者均签署了知情同意。本研究得到了蚌埠医学院第一附属医院伦理委员会批准。

1.2 调查方法 根据患者入院资料,归类患者术前相关信息,如是否吸烟、饮酒、年龄等。手术治疗后根据术后病理明确其肿瘤大小、病理类型、是否有淋巴结转移及转移情况,采用免疫组化法检测 ER 和 PR 表达水平,阳性细胞数占比 10% 以上为阳性表达。术后 5 年每月进行 1 次电话随访,即包括患者恢复情况,近来一般检查情况及患者自述健康状况,如有不适及时就诊。5 年内每 3 个月进行 1 次门诊随访。39 例均获得随访,其中死亡病例为 20 例。

表 1 39 例男性乳腺癌临床特征及单因素对预后影响的分析

因素	例数	5 年无病生存率/%	χ^2 值	P 值	5 年总生存率/%	χ^2 值	P 值
年龄/岁			5.657	0.017		4.879	0.027
<60	20	65.0			65.0		
≥60	19	26.0			26.3		
吸烟/例							
是	28	46.4	0.207	0.649	46.4	0.435	0.510
否	11	45.5			45.5		
淋巴结转移/例							
有	16	18.8	7.432	0.006	18.8	5.277	0.022
无	23	65.2			65.2		
病理类型							
浸润性导管癌	32	46.9	0.057	0.811	46.9	0.165	0.685
其他	7	42.9			42.9		
ER							
阳性	35	51.4	9.663	0.002	51.4	11.459	0.001
阴性	4	25.0			25.0		
PR							
阳性	36	50.0	8.979	0.003	50.0	10.236	0.001
阴性	3	33.3			33.3		
肿瘤大小/cm							
<2	21	47.6	2.985	0.025	47.6	2.324	0.031
2~<5	15	53.3			53.3		
≥5	3	33.3			33.3		
治疗方式							
乳腺癌根治术	5	40.0	0.173	0.678	40.0	0.158	0.691
乳腺癌改良根治术	34	50.0			50.0		

表2 39例男性乳腺癌无病生存率多因素Cox回归分析结果

因素	B	SE	Wald	df	P值	HR	95.0% CI	
							下限	上限
年龄分层	-1.623	0.631	6.605	1	0.010	0.197	0.057	0.680
淋巴结转移	0.787	0.519	2.300	1	0.129	2.198	0.794	6.081
ER	-1.527	1.146	1.774	1	0.083	0.247	0.023	2.054
PR	-1.421	1.518	0.876	1	0.349	0.241	0.012	4.733
肿瘤大小	-0.928	0.989	0.881	1	0.348	0.395	0.057	2.747

表3 39例男性乳腺癌总生存率多因素Cox回归分析结果

因素	B	SE	Wald	df	P值	HR	95.0% CI	
							下限	上限
年龄分层	-1.655	0.648	6.528	1	0.011	0.191	0.054	0.680
淋巴结转移	0.610	0.540	1.275	1	0.049	1.841	0.638	5.308
ER	-1.664	1.156	2.071	1	0.150	0.189	0.020	1.827
PR	-1.572	1.497	1.102	1	0.294	0.208	0.011	3.907
肿瘤大小	-0.968	0.933	1.077	1	0.299	0.380	0.061	2.363

1.3 统计学方法 使用SPSS22.0进行数据统计学处理及分析,分类变量行 χ^2 检验。多因素预后分析采用Cox比例风险回归模型,组间生存率比较时采用Log-rank检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 单因素对男性乳腺癌患者预后影响的分析

单因素分析见表1,影响男性乳腺癌患者5年无病生存率的因素有:年龄分层($P=0.017$)、淋巴结转移情况($P=0.006$)、ER表达情况($P=0.002$)、PR表达情况($P=0.003$)以及肿瘤大小($P=0.025$)。

影响5年总生存率的因素见表1:年龄分层($P=0.027$)、淋巴结转移情况($P=0.022$)、ER表达情况($P=0.001$)、PR表达情况($P=0.001$)以及肿瘤直径大小($P=0.031$)均影响男性乳腺癌患者总生存率。

2.2 多因素对男性乳腺癌患者预后影响的分析

根据多因素分析结果,见表1~3所示,年龄分层($HR=0.197,95.0\%$ 置信区间:0.057~0.680, $P=0.010$)与男性乳腺癌无病生存率相关。年龄分层($HR=0.191,95.0\%$ 置信区间:0.054~0.680, $P=0.011$)以及淋巴结转移情况($HR=1.841,95.0\%$ 置信区间:0.638~5.308, $P=0.049$)是男性乳腺癌患者的总生存率影响因素。

3 讨论

本研究中共纳入男性乳腺癌病例39例,同期本院收治乳腺癌共4396例,男性乳腺癌占比

0.87%,符合男性乳腺癌的总体发病趋势。39例男性乳腺癌患者平均年龄为65.7岁,与吴雅媛等^[3]统计男性乳腺癌平均55岁的患病年龄相比有所推迟,这可能与本院所处地区相关。我院地处安徽北部地区,经济水平欠发达,尤其农村地区对疾病认识不到位,导致延误就诊,从而就诊时间普遍推迟。据研究报道^[4],国内男性乳腺癌病理类型中,浸润性乳头状癌占男性乳腺癌比例为2.6%~5.0%,非特殊型浸润性导管癌占男性乳腺癌比例约为90%,导管原位癌占7%~11%,而本研究中非浸润性导管癌为32例,占82.1%,4例为黏液癌,占10.3%,2例为导管内乳头状癌,占5.1%,1例为神经内分泌癌,占2.6%。总体病理类型与男性乳腺癌的流行病学特征相仿,但亦有地区特点,比如黏液癌占比例相对增高,但因病例总数较少,缺乏一定统计学意义,尚不能得出结论。

男性乳腺癌的发病危险因素包括家族史及激素水平等。Korde等^[5]研究表明,在男性乳腺癌患者中,有15%~20%的患者具有乳腺癌或卵巢癌的家族史。男性体内雌激素的水平、男性乳腺的发育以及肥胖等均会增加男性患乳腺癌的风险^[6]。而本研究中,通过对39例男性乳腺癌免疫组化结果分析,其中雌激素及孕激素表达水平与患者预后具有相关性。长期接触高温环境、烷基酚类化合物、长时间暴露于磁场或辐射等同样增加男性患乳腺癌风险^[7]。本研究中吸烟是否为男性乳腺癌患者预后影响因素尚不明确,样本量较小,不能做出判

定。而淋巴结转移情况明显与预后相关。

目前男性乳腺癌缺乏特异的治疗手段,治疗上参照女性乳腺癌治疗方法,采用以手术为主的联合内分泌治疗、放疗、化疗的综合治疗。对于早期乳腺癌患者,主张采用手术治疗,手术方式以改良根治术为主^[8]。纳入研究的 39 例男性乳腺癌患者治疗上 5 例采取乳腺癌根治术,34 例采用乳腺癌改良根治术,改良根治术所占比例为 87.2%。改良根治术手术方式主要是切除乳腺并对淋巴结进行清扫,是目前早期乳腺癌较为推广使用的术式,但在男性乳腺癌患者中,也有一部分选择乳腺癌保乳治疗。Zaenger 等^[9]通过研究表明,保乳术与乳房切除术治疗男性乳腺癌其 5 年生存率无明显差异,但尚缺乏实验论证,这也给了广大临床及科研工作者一个提示,在患者相同获益情况下,是否能够选择更能够提高患者术后生活质量的治疗方式。

此外,内分泌治疗也是男性乳腺癌患者的一种重要治疗手段,但男性乳腺癌的内分泌治疗虽然参考女性乳腺癌实施,但和女性乳腺癌的内分泌治疗相比较仍有差别^[10]。Sousa 等^[11]通过研究推荐在激素受体阳性的复发、转移男性乳腺癌患者中,内分泌治疗可作为一线治疗方案。目前内分泌治疗药物主要包括:抗雌激素药物如来曲唑、抗雄激素药物如比卡鲁胺、促性腺激素释放激素类似物以及抗 HER-2 单克隆抗体曲妥珠单抗等。来曲唑为非甾体类药物,其作用机制主要是竞争性抑制芳香化酶的活性位点^[12]。促性腺激素释放激素是一种由下丘脑所分泌的神经激素,该激素在脊椎动物的生殖调控方面起重要作用。Zagouri 等^[13]根据临床实验揭示抗雌激素类药物与促性腺激素释放激素类似物联合应用,男性乳腺癌患者的无进展生存期以及总生存期较单独使用抗雌激素类药物临床获益显著提高。对于纳入研究的 39 例男性乳腺癌患者,因内分泌治疗数据缺失较大,故不具有统计学价值,分析结果未一一列出。同时,本文在统计学方法及数据处理上,使用 SPSS22.0 进行数据统计学处理及分析,分类变量行 χ^2 检验。使用 Kaplan-Meier 法对患者单因素预后进行分析,多因素预后分析则采用 Cox 比例风险回归模型,因本研究期间本院符合条件能够纳入研究对象的男性乳腺癌病例数有限,故在多因素预后分析上采用 Cox 比例风险回归模型具有一定局限性。虽然样本数量远大于协变量,但未能达到 10~15 倍的推荐样本量,这也为后来大家进一步探讨多因素对男性乳腺癌预

后影响提供经验。

分析以上研究内容及文献资料,影响男性乳腺癌患者预后的因素较多,但大多数危险因素缺乏实验及数据验证,例如虽然吸烟与许多肿瘤具有相关性,但其是否与男性乳腺癌的发生以及预后相关就有待进一步论证^[14]。在男性乳腺癌的诊断上也缺乏特定的标准,虽然男性乳腺癌与女性乳腺癌在很多方面类似,但终究还是有差别,通过研究论证,制定一套男性乳腺癌诊疗及分期标准,将更有助于男性乳腺癌的诊疗。根据多因素分析结果可以得出,年龄分层是影响男性乳腺癌患者无病生存率的主要因素,而影响男性乳腺癌总生存率的因素主要是年龄分层及淋巴结转移情况。鉴于此,对于男性乳腺癌做到早诊断、早治疗有望改善患者预后情况,提高男性乳腺癌患者生存率^[15-16]。总之,男性乳腺癌发病率较低,由于针对男性乳腺癌的循证医学研究缺乏,对于男性乳腺癌的认识亟待扩展。因此,希望通过此研究,提高广大临床及科研从业者对男性乳腺癌的重视,提高男性乳腺癌诊疗方法及手段,努力改善其预后。

参考文献

- [1] LY D, FORMAN D, FERLAY J, et al. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(8):1918-1926.
- [2] JOHANSSON I, KILLANDER F, LINDERHOLM B, et al. Molecular profiling of male breast cancer-lost in translation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 53:526-535.
- [3] 吴雅媛, 王彤, 刘红. 男性乳腺癌 125 例患者的临床病理特征与生存分析[J]. *肿瘤*, 2012, 32(10):805-810.
- [4] 刘新丽, 刘芳芳, 郑屹, 等. 男性乳腺癌临床病理特征及预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(23):1521-1526.
- [5] KORDE LA, ZUJEWSKI JA, KAMIN L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations [J]. *Journal of Clin Oncol*, 2010, 28(12):2114-2122.
- [6] BRINTON LA, COOK MB, MCCORMACK V, et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(3):465.
- [7] GRUNDY A, HARRIS SA, DEMERS PA, et al. Occupational exposure to magnetic fields and breast cancer among canadian men [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(3):586-596.
- [8] 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.
- [9] ZAENGER D, RABATIC BM, DASHER B, et al. Is Breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(2):101-104.
- [10] 陈熹微, 侯新燕. 乳腺癌相关危险因素对乳腺实质影响的研究现状[J]. *医学综述*, 2016, 22(21):4218-4221.