

71例男性乳腺癌患者临床与预后分析

刘东颖 谢广茹 陈明

【摘要】 目的 探讨男性乳腺癌(MBC)患者临床病理特征及其预后。**方法** 回顾性分析天津医科大学附属肿瘤医院2002年3月至2012年3月71例MBC患者的临床病理及生存资料。**结果** MBC患者年龄43~84($M=62$)岁,中位年龄大于同期女性乳腺癌(FBC)患者($t=6.355$, $P=0.000$),与同期FBC例数之比为0.42%(71:16 796);MBC病理类型以浸润性导管癌($\chi^2=29.875$, $P=0.000$)、临床分期以>ⅢA($\chi^2=13.377$, $P=0.037$)多见。MBC患者雌激素受体阳性率明显高于FBC患者,而人类表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性率明显低于FBC患者($\chi^2=3.741$, $P=0.048$; $\chi^2=12.845$, $P=0.002$)。单因素和多因素分析发现MBC患者预后比FBC患者差($P=0.004$, $P=0.046$)。MBC患者的HER-2表达水平是影响其预后的重要因素($\chi^2=4.219$, $P=0.040$)。**结论** MBC与FBC的临床特征及预后均存在显著差异。HER-2阳性可能对MBC的预后及治疗有重要意义。

【关键词】 乳腺肿瘤,男性;激素受体;人类表皮生长因子受体-2

Analysis on the clinical and prognostic features of 71 male patients with breast cancer LIU Dong-ying¹, XIE Guang-ru¹, CHEN Ming². 1 Department of Integrated Medicine, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China; 2 Department of Internal Medicine, Tianjin Nankai Hospital
Corresponding author: CHEN Ming, Email: cmtjnk@sina.com

【Abstract】 Objective Male breast cancer (MBC) is a rare disease, with clinical and prognostic features still controversial. The aim of this study was to discuss the clinical characteristics and prognosis of MBC. **Methods** Clinical data related to 71 MBC patients was reviewed. **Results** The ratio of MBC to female breast cancer (FBC) was 42 : 10 000. Age related to the diagnosis of MBC ranged from 43 to 84 years with the median age as 62 years old, older than the FBC patients ($t=6.355$, $P=0.000$). The percentage of invasive ductal carcinoma in MBC patients was much higher than in FBC patients ($\chi^2=29.875$, $P=0.000$). The positive rate of estrogen receptor (ER) was significantly higher than those in FBC patients and the positive rates of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) were less frequently ($\chi^2=3.741$, $P=0.048$ and $\chi^2=12.845$, $P=0.002$) seen. Data from the univariate and multivariate analysis showed that the 3-, 5- and 10-year survival rates of MBC were 82.6%, 74.0% and 47.4% respectively, significantly higher than those in FBC patients ($P=0.004$, $P=0.046$). Patients with positive HER-2 showed worse prognosis than HER-2 negative patients in MBC patients ($\chi^2=4.219$, $P=0.040$). **Conclusion** There were significant clinic-pathologic and prognostic differences between FBC and MBC patients. The HER-2 positivity seemed to be an important factor for the prognosis and treatment of patients with MBC.

【Key words】 Male breast neoplasia; Hormone receptor; Human epidermal growth factor receptor-2

男性乳腺癌(MBC)发病率较低,目前对其临床特征、治疗方法及预后尚无统一认知^[1]。因此较大样本的病例研究对准确了解其临床及预后特点,从而指导治疗具有重要意义。本研究对天津医科大学

附属肿瘤医院2002年3月至2012年3月收治的71例MBC患者临床病理特征及预后进行回顾性分析。

对象与方法

1. 研究对象:71例MBC患者年龄43~84($M=62$)岁。首诊主要症状为无痛性乳晕及其周围肿块,其次为乳头溢液。左、右乳出现肿块分别为36例和35例。同期收治女性乳腺癌(FBC)患者共计16 796例,MBC与FBC例数之比为0.0042:1。随机抽取

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.02.019

作者单位:300060 天津医科大学附属肿瘤医院中西医结合科 天津市“肿瘤防治”重点实验室(刘东颖、谢广茹);天津市南开医院内科(陈明)

通信作者:陈明, Email: cmtjnk@sina.com

FBC患者415例作为对照。71例MBC患者中以浸润性导管癌为最常见病理类型(53例, 74.6%), 其他病理类型包括原位导管癌和乳头状癌各5例, 6例黏液腺癌, 2例特殊类型癌。

2. 调查方法: 每6~12个月进行一次门诊随访(包括体格、实验室及影像学检查)。71例患者均获得随访($M=54.0$ 个月), 其中16例已死亡。66例MBC患者采用免疫组化法检测雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)表达水平, 阳性细胞数达10%以上者诊断为受体阳性表达。其中ER(+)58例, PR(+)53例; 48例ER(+)/PR(+), 3例ER(-)/PR(-), 5例ER(-)/PR(+), 10例ER(+)/PR(-)。采用免疫组化联合荧光原位杂交法(FISH)检测人类表皮生长因子受体-2(HER-2)表达水平。其中肿瘤组织免疫组化评分>3+或FISH阳性者为HER-2阳性; 肿瘤组织免疫组化评分为2+者需FISH检测进一步确认; 免疫组织评分为1+/0或FISH阴性者为HER-2阴性。64例患者接受HER-2检测, 11例HER-2(+), 其中2例为ER(-)/PR(-)/HER-2(-)。

3. 统计学分析: 采用 t 检验比较连续变量, χ^2 检验比较分类变量。生存率以Kaplan-Meier法计算, 以Log-rank检验比较组间生存率。利用Cox回归分析进行预后多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。数据统计均在SPSS 17.0软件上完成。

结 果

1. 一般情况: 由表1可见, MBC患者的中位年龄大于FBC患者, 差异有统计学意义($P=0.000$); MBC患者的病理类型多为浸润性导管癌, 且无浸润性小叶癌, 而415例FBC中有23例为浸润性小叶癌($P=0.000$); MBC患者临床分期>ⅢA的病例多于FBC, 差异有统计学意义($P=0.037$); MBC患者ER阳性率明显高于FBC患者($P=0.048$), 而HER-2阳性率明显低于FBC患者($P=0.002$)。

2. MBC的预后分析: MBC患者3、5、10年生存率分别为82.7%、74.0%和47.4%, FBC患者生存率分别为92.3%、87.1%和75.4%, 两者差异有统计学意义($\chi^2=8.205, P=0.004$), MBC患者预后比FBC患者差(图1)。将所有患者的临床病理因素纳入Cox回归模型进行多因素预后分析, 除临床分期和HER-2表达外, 性别仍然是影响预后的独立因素, 男女性患者预后的相对危险度(OR)为1.912, $P=0.046$ (表2)。

对MBC患者的临床病理特征进行预后单因素

表1 MBC与FBC的临床特征

临床特征	MBC (n=71)	FBC (n=415)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)	62(43~84)	53(25~87)	6.355	0.000
病理类型 ^a			29.875	0.000
浸润性导管癌	53(74.6)	120(28.9)		
浸润性小叶癌	0(0.0)	23(5.5)		
其他	18(25.4)	272(65.5)		
肿瘤大小(cm) ^b			4.031	0.133
<2	35(49.3)	163(39.3)		
2~	30(42.3)	228(54.9)		
>5	6(8.4)	24(5.8)		
淋巴结转移 ^c			0.015	0.902
无	35(49.3)	224(54.0)		
有	36(50.7)	191(46.0)		
临床分期 ^d			13.377	0.037
I	12(16.9)	66(15.9)		
IIA	23(32.3)	177(42.6)		
IIB	14(3.4)	110(26.5)		
IIIA	11(15.4)	38(9.1)		
IIIB	8(11.2)	16(3.8)		
IIIC	1(1.4)	2(0.4)		
IV	2(2.8)	6(1.4)		
ER ^{e,f}			3.741	0.048
(-)	8(12.1)	90(22.6)		
(+)	58(87.9)	308(77.4)		
PR ^{e,f}			1.909	0.167
(-)	13(19.7)	112(28.1)		
(+)	53(80.3)	286(71.9)		
HER-2 ^{e,f}			12.845	0.002
(-)	53(82.8)	244(61.0)		
(+)	11(17.2)	156(39.0)		
手术治疗 ^g			1.339	0.512
根治切除	17(23.9)	127(30.6)		
改良根治	48(67.6)	253(61.0)		
局部切除	6(8.5)	35(8.4)		

注: ^a 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); ^b 例数有缺失

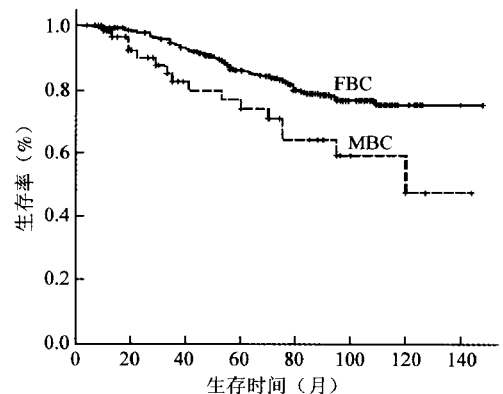


图1 MBC与FBC患者的预后分析

分析, 仅HER-2表达是影响预后的重要因素(表3)。HER-2表达阴性者3、5、10年生存率显著低于阳性者, 差异有统计学意义($P=0.040$)(图2)。

MBC 患者中,分期较晚、有淋巴结转移、肿瘤体积较大者虽然生存率较低,但组间差异却无统计学意义(表 3)。可能是由于 71 例患者中仅 16 例达到死亡终点所致。

表 2 影响乳腺癌患者预后的多因素分析

因素	OR 值(95%CI)	χ^2 值	P 值
年龄	0.996(0.970 ~ 1.024)	0.071	0.789
性别(男/女)	1.832(1.007 ~ 3.512)	3.991	0.046
病理类型(浸润性导管癌/其他)	0.688(0.296 ~ 1.599)	0.754	0.385
肿瘤大小(cm)		0.919	0.632
<2	0.709(0.281 ~ 1.790)	0.530	0.467
2~	0.583(0.164 ~ 2.074)	0.694	0.405
>5	1		
淋巴结转移(无/有)	1.692(0.478 ~ 5.986)	0.666	0.414
分期		7.627	0.019
I	0.269(0.099 ~ 0.729)	6.658	0.010
II	0.583(0.348 ~ 0.978)	4.177	0.041
III	0.302(0.140 ~ 0.653)	9.250	0.002
IV	1		
ER(-/+)	1.014(0.629 ~ 1.635)	0.003	0.955
PR(-/+)	1.034(0.554 ~ 1.931)	0.011	0.917
HER-2(-/+)	0.547(0.057 ~ 0.139)	4.340	0.037
手术治疗		1.820	0.401
根治切除	0.806(0.442 ~ 1.470)	1.828	0.477
改良根治	1.002(0.846 ~ 1.162)	0.593	0.672
局部切除	1		

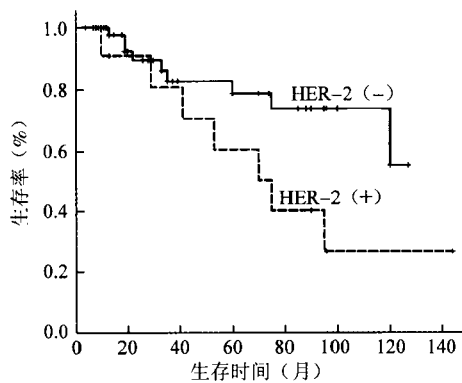


图 2 HER-2 表达对 MBC 患者预后的影响

讨 论

据报道,欧美国家 MBC 与 FBC 患者例数之比约为 1%,非洲 MBC 的发病率则较高,约占所有乳腺癌的 3.9%^[1]。对美国居住的黑色人种进行的流行病学调查发现,MBC 发病率仍高于白色人种,因此不同人种间基因背景的差异对 MBC 有关键作用^[2]。而在亚洲地区,乳腺癌的性别比率却明显低于世界平均水平,本研究其比率约为 0.42%,与包括我国及日本在内的亚洲国家报道一致^[1,3]。

MBC 发病年龄一般在 20 ~ 90 岁,与 FBC 相比

表 3 MBC 的预后分析

因素	例数	生存率(%)			χ^2 值	P 值
		3 年	5 年	10 年		
病理类型					0.061	0.970
浸润性导管癌	53	82.8	77.3	28.3		
其他	18	83.1	71.3	57.6		
肿瘤大小(cm)					4.851	0.088
<2	35	89.0	78.6	67.3		
2~	30	77.4	77.4	55.3		
>5	6	66.7	50.0	16.7		
淋巴结转移					3.656	0.056
无	35	91.2	79.8	53.2		
有	36	56.0	56.0	29.9		
临床分期					4.622	0.202
I	12	75.0	58.3	50.0		
II	8	87.2	81.4	53.1		
III	1	80.0	80.0	80.0		
IV	2	50.0	50.0	0.0		
ER					1.114	0.291
(-)	8	51.4	51.4	51.4		
(+)	58	87.0	76.1	52.7		
PR					1.876	0.121
(-)	13	80.0	66.7	35.6		
(+)	53	83.3	76.1	52.7		
HER-2					4.219	0.040
(-)	53	82.7	78.8	55.4		
(+)	11	80.8	60.6	26.9		
手术治疗					0.973	0.615
根治切除	17	93.3	74.7	0.0		
改良根治	48	79.3	75.7	63.4		
局部切除	6	100.0	50.0	0.0		

发病年龄较大,本研究中 MBC 患者的中位年龄比 FBC 患者大 9 岁,与国内外报道一致^[4,5]。但与 FBC 不同,随年龄增加,MBC 的发病率逐渐升高。且 MBC 的发病高峰仅在 60 ~ 65 岁之间,并不出现 FBC 发病率较高的两个年龄段(45 ~ 50 岁及绝经后 5 ~ 10 年)^[6]。MBC 患者在首次就诊时临床病理分期较晚,本组 MBC 患者中 > III A 期的病例较 FBC 明显多见。MBC 的病理类型主要以浸润性导管癌为主,该类型可占 MBC 的 70%,而男性乳腺中缺乏小叶结构,浸润性小叶癌在 MBC 中所占比率明显低于 FBC^[7]。本研究中浸润性导管癌和浸润性小叶癌所占比率分别为 74.6%和 0.0%,与报道一致^[8-10]。国内外研究发现 MBC 中 ER 和 PR 的阳性率明显高于 FBC,其表达水平接近于绝经后妇女;而且随着发病年龄的增长,MBC 患者中这两种受体的表达率也会明显升高^[11]。本组 MBC 患者的 ER 和 PR 阳性率也明显高于同期对照组 FBC。FBC 中 ER 和 PR 水平的表达与激素治疗疗效及良好的预后相关,而在 MBC

患者中,ER和PR阳性对治疗及预后的意义目前尚无定论^[11]。

HER-2阳性是FBC一个重要的预后因素及治疗靶点,而该指标在MBC中的意义却存在争议。但已有研究证实,HER-2的过表达与较高的组织学分级及较晚的临床病理特征相关^[12]。本研究发现HER-2阳性患者的3、5、10年生存率明显低于HER-2阴性患者。有研究认为FBC患者HER-2阳性率为25.0%~30.0%,而MBC患者的HER-2阳性率在1.7%~23.4%^[8,9,13]。本研究HER-2表达在MBC患者中的阳性率为17.2%,也明显低于对照组FBC患者。

本研究预后分析发现,MBC患者与FBC患者相比预后更差,与国内外报道一致^[14]。Mahon^[15]认为MBC较差的预后是由于其发病年龄较大及首诊时较晚的临床病理分期所致,而Cutuli等^[16]却认为男性乳腺组织较薄,即使较小的肿物也紧邻皮肤及胸大肌筋膜,这一解剖特点使得MBC更易于浸润转移,因而病情进展较快、预后较差。Foerster等^[9]证实即使在年龄、分期等临床病理特征配对之后,MBC患者的预后仍比FBC患者差。MBC和FBC的临床特征及预后均存在显著差异^[16,17]。HER-2阳性这一指标可能对MBC的预后及治疗有着重要的意义,但还需进行多中心、大样本的研究。

参 考 文 献

- [1] Anonymous. Cancer incidence in five continents. Volume IX. IARC Sci Publ, 2010, 56(1): 102.
- [2] Doyen J, Italiano A, Largillier R, et al. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol*, 2010, 21(6): 1243-1245.
- [3] Liukkonen S, Saarto T, Maenpaa H. Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981-2006. *Acta Oncologica*, 2010, 49(3): 322-327.
- [4] Tawil AN, Boulos FI, Chakhachiro ZI, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of male breast cancer: a single center experience. *Breast J*, 2012, 18(1): 65-68.
- [5] Liu T, Tong Z, He L, et al. Clinicopathological characteristics and survival analysis of 87 male breast cancer cases. *Breast Care (Basel)*, 2011, 6(6): 446-451.
- [6] Tao P, Hu YY, Huang Y, et al. Risk factors of breast cancer in Asian women: a Meta-analysis. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(2): 164-169. (in Chinese)
陶苹, 胡耀月, 黄源, 等. 亚裔女性乳腺癌危险因素 Meta 分析. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(2): 164-169.
- [7] Hu Z, Li X, Feng MH, et al. Breast neoplasms risk factor assessment and prediction Mathematical model. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(10): 1073-1077. (in Chinese)
胡政, 李想, 冯茂辉, 等. 乳腺癌风险评估与预测的模型及应用. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(10): 1073-1077.
- [8] Arslan UY, Okstuzoglu B, Ozdemir N, et al. Outcome of non-metastatic male breast cancer: 118 patients. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 554-560.
- [9] Foerster R, Foerster FG, Wulff V, et al. Matched-pair analysis of patients with female and male breast cancer: a comparative analysis. *BMC Cancer*, 2011, 11: 335.
- [10] Korde LA, Zujewski JA, Kamin L. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2114-2122.
- [11] Fogh S, Hirsch AE, Langmead JP, et al. Use of tamoxifen with postsurgical irradiation may improve survival in estrogen and progesterone receptor-positive male breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11(1): 39-45.
- [12] Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, et al. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer*, 2007, 109: 1471-1477.
- [13] Liu TT, Tong ZS, Zhang L, et al. Clinicopathological characteristics and survival analysis of 81 male breast cancer patients. *J Pract Oncol*, 2010(5): 564-568. (in Chinese)
刘婷婷, 佟仲生, 张丽, 等. 81例男性乳腺癌临床特征及生存分析. *实用肿瘤杂志*, 2010(5): 564-568.
- [14] Anderson WF, Jatoi I, Tse J. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 232-239.
- [15] Mahon SM. Article focuses on often-ignored male breast cancer. *Clin J Oncol Nurs*, 2010, 14(2): 132.
- [16] Cutuli B, Le Nir CC, Serin D. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 73(3): 246-254.
- [17] Ge GX, Gao ZH, Yang HJ. Clinical analysis of 166 aged women breast cancer. *Chin J Geriatr*, 2006, 25(4): 266-268. (in Chinese)
葛国祥, 高志海, 杨宏俊. 老年女性乳腺癌166例临床分析. *中华老年医学杂志*, 2006, 25(4): 266-268.

(收稿日期:2012-11-19)

(本文编辑:张林东)