

雄激素受体及 p53 在男性乳腺癌中的表达及临床意义的研究

唐瑞骏^{1,2} 唐珍玲¹ 冯振博¹ 通讯作者

1. 广西医科大学第一附属医院 广西南宁 530021

2. 桂林市中医医院 广西桂林 541002

【摘要】目的: 分析男性乳腺癌 (Male Breast Cancer, MBC) 的临床病理特征, 研究雄激素受体 AR 及 p53 的表达情况, 探索该肿瘤的预后及影响因素。**方法:** 收集 2004 年 2 月~2019 年 12 月经病理科确诊为男性乳腺癌的患者作为研究对象。**结果:** 33 例患者中 AR 呈阳性表达率为 90.90%。AR 阳性表达多见于肿物大小 $\leq 5\text{cm}$ 、AJCC 分期 0、I-II 期、无转移或复发患者, 但差异无统计学意义 ($p>0.05$)。p53 在 PR 阳性组突变率明显低于阴性组, $p<0.05$, 差异有统计学意义; 在 ER 阴性、三阴性患者中突变率高, 但差异无统计学意义 ($p>0.05$)。单因素生存分析: AR 及复发/转移是 MBC 患者 OS 的影响因素 (均 $P<0.001$)。**结论:** 临床诊断中, 要对上述因子的变化加强重视, 做到疾病早识别、早诊断早治疗, 以最大程度改善患者预后。

【关键词】 男性乳腺癌; AR; p53; 临床病理特征; 生存分析

【Abstract】 Objective: To analyze the clinicopathological characteristics of male breast cancer (MBC), to study the expression of androgen receptor AR and p53, and to explore the prognosis and influencing factors of this tumor. Methods: The patients who were diagnosed with MBC from February 2004 to December 2019 were collected as the research objects. Results: The positive expression rate of AR in 33 patients was 90.90%. There was no significant difference in AR positive expression among patients ($p>0.05$). The mutation rate of p53 in the PR positive group was significantly lower than that in the negative group, $p<0.05$, the difference was statistically significant; the mutation rate in ER-negative and triple-negative patients was high, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$). AR and recurrence/metastasis are the influencing factors of OS in MBC patients ($p<0.001$). Conclusion: In clinical diagnosis, it is necessary to pay more attention to the changes of the above factors, to achieve early identification of the disease, early diagnosis and early treatment, in order to maximize the prognosis of patients.

【Keyword】 male breast cancer; androgen receptor; P53

【中图分类号】 R249 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1674-9321(2021)01-0295-02

近年来, 随着我国“两癌”筛查的广泛普及, 医疗水平显著地提升及女性健康意识不断提高, 女性乳腺癌 (Female Breast Cancer, FBC) 的诊治取得巨大进步; 而男性乳腺癌 (Male Breast Cancer, MBC) 因其低发病率, 导致该人群的诊断、治疗及预后评估仍然参照女性乳腺癌的诊疗规范。数据显示男性乳腺癌作为一种罕见疾病, 占有所有乳腺恶性肿瘤的 0.5%-1%, 在男性恶性肿瘤中占比也 $< 1\%$ ^[1]。

1 材料与方法

1.1 研究对象的来源 收集 2004 年 2 月~2019 年 12 月期间经病理科确诊为男性乳腺癌的患者作为研究对象。

1.2 方法 所有病例均由两位高年资病理诊断医师阅片诊断。用免疫组织化学法对 33 例 MBC 进行 ER、PR、HER2、Ki67、AR、p53 检测, 并设阳性和阴性对照同时进行实验。

1.3 标准 使用 10% 作为 AR 临界值, 肿瘤细胞有明显核着色, 当 $\geq 10\%$ 定为阳性, $< 10\%$ 定为阴性^[2]。p53 采用 3 级评分标准, 其中细胞核完全未着色或 $\geq 50\%$ 的细胞核着色定为 EN、EP, 突变型; 处于 EN 与 EP 间的核着色状态定为 NE, 野生型^[3]。

1.4 随访 通过查阅门诊或者住院病历资料和电话等方式对所有病例进行随访, 随访截止时间 2020 年 5 月 1 日。随访时间为 5~194 个月, 中位随访时间 36 月。8 例死亡, 其中 4 例因乳腺癌死亡, 死亡率 12.1%。

1.5 统计分析 使用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。计数资料用率与构成比描述, 组间比较采用 Fisher 精确概率法; 采用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析, 并用 Log-rank 法进行差异的显著性检验, $p<0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 AR 的表达情况 33 例患者中有 30 例 AR 呈阳性表达 (90.90%), 3 例呈阴性表达。肿物 $\leq 5\text{cm}$ 共 27 例, AR 阳性表达 26 例 (96.3%), $> 5\text{cm}$ 共 6 例, AR 阳性表达 4 例 (66.7%) ($p=0.078$);

AJCC 分期 0、I-II 期共 21 例, AR 阳性 21 例 (100%), III-IV 期 12 例, AR 阳性表达 9 例 (75%) ($p=0.070$); 无转移或复发共 17 例, AR 表达 17 例 (100%), 有复发或转移共 16 例, AR 阳性表达 13 例 (81.3%) ($p=0.053$)。

2.2 p53 的表达情况 对 33 例 MBC 的 p53 表达情况进行分析, 年龄 < 60 岁的共 17 例, 出现 p53 突变 3 例 (17.6%), 年龄 ≥ 60 岁的 16 例, 出现 p53 突变 2 例 (12.5%) ($P=1.000$); 肿物大小分析, $\leq 5\text{cm}$ 的共 27 例, 出现 p53 突变 4 例 (14.8%), $> 5\text{cm}$ 的共计 6 例, 出现 p53 突变 1 例 (16.7%) ($P=1.000$); 组织学分级 I 级 6 例, 出现 p53 突变 0 例, 组织学分级 II 级 17 例, 出现 p53 突变 2 例 (11.8%), 组织学分级 III 级 10 例, 出现 p53 突变 3 例 (30%) ($P=0.358$); 通过 N 分期, 0 期 15 例, 出现 p53 突变 1 例 (6.7%), I 期 12 例, 出现 p53 突变 2 例 (16.7%), 2 期 6 例, 出现 p53 突变 2 例 (33.3%), 3 期 0 例, 出现 p53 突变 0 例 (0) ($P=0.231$); 根据 AJCC 分期, 0 期 2 例, 出现 p53 突变 0 例, I-II 期 19 例, 出现 p53 突变 2 例 (10.5%), III-IV 12 例, 出现 p53 突变 3 例 (25%) ($P=0.535$); ER 阳性共计 30 例, 出现 p53 突变 3 例 (10%), 阴性共计 3 例, 出现 p53 突变 2 例 (66.7%) ($P=0.053$); PR 阳性共计 27 例, 出现 p53 突变 2 例 (7.4%), 阴性共计 6 例, 出现 p53 突变 3 例 (50%) ($P=0.031$); HER2 阳性共计 2 例, 出现 p53 突变 0 例, 阴性 31 例, 出现 p53 突变 5 例 (16.1%) ($P=1.000$); Ki67 高表达 24 例, 出现 p53 突变 5 例 (20.8%), 低表达 9 例, 出现 p53 突变 0 例 ($P=0.290$); AR 阳性 30 例, 出现 p53 突变 5 例 (16.7%), 阴性 3 例, 出现 p53 突变 0 例 ($P=1.000$); 分子分型 Luminal 型 30 例, 出现 p53 突变 3 例 (10%), 三阴性 3 例, 出现 p53 突变 2 例 (66.7%) ($P=0.053$); 出现转移或者复发 5 例, 出现 p53 突变 1 例 (20%), 未出现转移或者复发的 28 例, 出现 p53 突变 4 例 (14.3%) ($P=1.000$)。

2.3 生存分析 33 例 MBC 的中位生存时间为 3 年, 5 年总生存率分别为 90.6%、76.0%。单因素分析 (下转第 298 页)

瘤为肺癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌、鼻咽癌、胃癌、直肠癌、结肠癌、食管癌、多系统转移癌。肺癌位居首位,该恶性肿瘤的发生多与吸烟、空气污染有关。从现阶段来看,我国吸烟人数逐年上涨,且日趋年轻化,而吸烟的年龄越早,患肺癌的几率就越高^[5]。同时,在我国工业化快速发展下,空气污染逐年加剧,导致人们在生活中吸入的有害物质增多,进而增加肺癌发生概率。

本次研究还发现,经统计,2015年~2020年首次诊治的恶性肿瘤患者共4278例,其中男性患者2405例,占比56.22%;女性患者1873例,占比43.78%。同时,在不同年龄段中,以41-80岁为高发群体。可见,男性患恶性肿瘤的概率较女性高,这可能与男性多存在吸烟、喝酒等不良生活习惯、生活压力大和工作环境差等密切相关。41-80岁为恶性肿瘤高发群体,主要是因为,随着年龄的增长,人体的各项机能逐渐减弱,机体抵抗能力低,患恶性肿瘤概率增加,同时,当处于中老年群体时,以往不良生活习惯、心理压力造成的影响也逐渐显现,故在该年龄段发生的恶性肿瘤相对较高。在恶性肿瘤的防治工作中,可将男性、中老年群体作为高危人群,加强定期检查的宣传工作,同时倡导人们养成良好的生活、饮食习惯,积极治理环境污染。

(上接第293页)

整夜睡眠过程成人觉醒时间低于5%,NREM睡眠时间为75%-80%,NREM第1期(S1)为5%-10%,本研究观察到OSAHS患者无论是老年人还是中青年人都存在严重的睡眠结构紊乱,即浅睡眠增多,深睡眠减少,觉醒时间以及觉醒次数增多、睡眠效率降低。

患者的睡眠呼吸紊乱指数越大则对患者睡眠结构影响越大,影响患者睡眠结构中的慢波睡眠(3+4)期,慢波睡眠对人的睡眠很重要,充分的慢波睡眠对人恢复体力起到重要作用,若慢波睡眠缺乏可能引起脑功能障碍导致白天嗜睡、记忆力下降以及个性改变^[4]。本组患者AHI与慢波睡眠(3+4)期有显著性差异($P<0.05$),呼吸暂停引起浅睡眠到深睡眠,再到觉醒增加,频繁觉醒致睡眠效率降低,睡眠片段化引发疾病,与文献报道一致^[5]。

夜间最低血氧饱和度与阻塞性呼吸暂停最长时、阻塞性呼吸暂停平均时间、低通气平均时间呈负相关,夜间血氧饱和度越低,阻塞的程度越重,呼吸暂停时间、低通气时间长,对中枢神经刺激作用引起白天更易出现嗜睡,注意力不集中等症,甚至有精神神经症状。

综上,老年人较中青年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合

(上接第295页)

结果提示,AR阳性患者3年、5年总生存率分别为100%、92.3%;阴性患者3年、5年总生存率均为0%($p<0.001$);p53野生型患者3年、5年总生存率均为88.6%;p53突变型表达患者3年、5年总生存率分别为100%、66.7%($p=0.767$);有复发转移患者3年、5年总生存率分别为60%、40%;无复发或转移患者3年、5年总生存率均为100%($p<0.001$)。

3 讨论

男性乳腺癌是罕见疾病,在已知的研究报告中,男性与女性患者在流行病学、遗传生物学上存在一定的差异。该研究中,所有的病例都有乳房肿块病史,部分伴有破溃及乳头溢血;MBC的中位年龄为59岁,与其他报道相比较,中位诊断年龄偏小^[4];肿物大小以 $\leq 5\text{cm}$ 最为常见。我们的数据显示浸润性导管癌是最常见的组织学类型;就诊时AJCC分期常为II期及III期,这些与国外研究结论基本一致。该组病例中浸润性导管癌为主要病理类型,但没有浸润性小叶癌。数据显示,MBC的激素受体以阳性表型最常见,分子分型中Luminal A型和Luminal B型占绝大多数,Ki67、ER、PR也高表达,而HER2过表达型和三阴性少见。此外,随访数据显示,患者3年、5年总生存率分别为90.6%、76.0%;分析预后影响因素发现AR及复发转移与患者OS有相关性。虽然AR引起了研究者的广泛关注,但它在BC中的作用并未被完全揭示。

p53是众所周知的基因组守护者,国内外的各项前瞻或回顾研究都认为p53的突变与患者预后不好有关。本次研究结果显示,33例MBC患者中p53的突变率为15.2%。表明p53的突

综上所述,2015年~2020年恶性肿瘤人数逐年增多,应将41-80岁作为高危人群,并加强高危人群定期检查宣教,加强恶性肿瘤防治宣传,以提升人们的健康意识,促使其积极定期检查,进而提高恶性肿瘤早期诊断率。

参考文献

- [1] 翟运开.河南省某三甲医院恶性肿瘤住院患者病例分析[J].中国卫生统计,2020,37(05):736-739.
- [2] 赵斌,陈飒,南媛.1999~2018年陕西省肿瘤医院恶性肿瘤住院病例回顾性研究[J].现代预防医学,2020,47(03):194-198.
- [3] 赵雨辰.某三甲综合性医院2006年~2015年恶性肿瘤死亡病例分析[J].江苏卫生事业管理,2019,30(03):135-138.
- [4] 欧倩婷,张柔玲,马金火,等.广州市某医院2013~2018年恶性肿瘤死亡病例流行特征分析[J].现代医院,2019,19(04):90-94.
- [5] 邓春宏,王雅琦,万智巍.2016年~2018年江西省某县恶性肿瘤流行病学特征分析[J].中国病案,2020,21(03):51-54.

征(OSAHS)患者睡眠结构更加紊乱,可为临床诊治提供依据。

参考文献

- [1] Epstein, L.J, Kristo, D Strollo, P.J.Jr, Friedman, N, Malhotra, A, Patil, S.P, Ramar, K, Rogers, R, Schwab, R.J, Weaver, E.M, et al. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J. Clin. Sleep Med. 5, 263 - 276.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2011,35(1):9-12.
- [3] 孙楷,聂洪玉,徐东兰.新症患者中阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的筛查及危险因素分析[J].中国呼吸与危重症监护杂志,2019,18(1):26-30
- [4] Zhang X,Wang Y,Li S,et al.Early detection of cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome;an event related potential study,Neurosci Lett,2002;325(2):99
- [5] 朱优力等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与年龄、身高、体重及睡眠结构的相关性分析[J].陕西医学杂志,2005,34(5):593

变与否和MBC患者OS无相关性。该结果的出现可能与病例数少,病人选择上存在偏倚有关。由于MBC的样本量及相关研究过少,大多研究仍基于FBC的参考,而MBC和FBC可能存在分子和临床情况的区别,使p53和MBC的OS之间不相关。另外,用IHC方法检测p53的表达情况,可能低估了p53阳性结果。

本研究的主体对象是MBC患者,所搜集的病例数偏少,在统计分析上可能存在偏倚,需继续追加病例延续研究、证实结论。加强公众对该疾病的科学认识,患者的早发现、早诊断、早治疗是影响治疗的关键。

参考文献

- [1] Siegel RL,Miller K D,Jemal A.Cancer statistics,2018[J].Ca A Cancer Journal for Clinicians,2018,68(1):7-30.
- [2] Park S,Koo JS,Kim MS,et al.Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers[J].Ann Oncol,2011,22(8):1755-1762.DOI:10.1093/annonc/mdq678.
- [3] Kastelein F,Biermann K,Steyerberg EW,et al.Aberrant P53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus[J].Gut,2013,62(12):1676-1683.
- [4] Hong JH,Ha KS,Jung YH,et al.Clinical Features of Male Breast Cancer: Experiences from Seven Institutions Over 20 Years[J].Cancer Research and Treatment,2016,48(4):1389-1398.