

基于SEER数据库构建和验证男性乳腺癌预后模型



苏小涵^{1,2}, 谭巧^{1,2}, 曾姣^{1,2}, 程攀科³, 侯令密^{1,2}

1. 川北医学院附属医院甲状腺乳腺外科 (四川南充 637001)
2. 四川省医学影像重点实验室 (四川南充 637000)
3. 四川省医学科学院/四川省人民医院/电子科技大学附属医院/心血管病研究所·心血管内科 (成都 610072)

【摘要】目的 探究男性乳腺癌 (male breast cancer, MBC) 患者的预后因素, 构建 MBC 患者生存预后列线图并预测 3 年和 5 年生存率。方法 纳入监测、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 癌症登记数据库的 MBC 患者, 同时纳入川北医学院附属医院、遂宁市中心医院和德阳市人民医院的 MBC 患者, 获取患者完整的临床基线资料及生存信息。以 SEER 数据库中患者数据作为训练集, 3 家医院中的患者数据作为验证集, 通过单因素和多因素 Cox 回归分析确定与总生存期 (overall survival, OS) 相关的独立预后因素, 并构建预测 MBC 患者 3 年及 5 年生存率的列线图, 运用校准曲线、一致性指数 (CI)、受试者工作特征曲线 (ROC) 和决策分析曲线来评估模型的准确程度和实际应用价值。结果 共纳入 3 387 名 MBC 患者, 其中训练集 3 307 例, 验证集 80 例。通过对训练集进行单因素和多因素 Cox 回归分析后发现, 诊断年龄、组织学分级、T 分期、N 分期、M 分期、孕激素受体状态、手术、化疗和放疗是影响 MBC 患者 OS 的独立预后因素。将这些因素纳入并构建列线图模型并进行验证, 训练集 CI 为 0.711, 验证集 CI 为 0.787。训练集中, 3 年 OS 的 AUC 为 0.744, 5 年 OS 的 AUC 为 0.720; 验证集中, 3 年 OS 的 AUC 为 0.835, 5 年 OS 的 AUC 为 0.858。ROC 曲线表明模型区分能力较好, 校准曲线显示模型预测性能良好, 决策分析曲线表明模型的临床应用价值较高。结论 开发的列线图为预测 MBC 患者的预后提供了一种可靠且实用的方法, 有助于个性化治疗决策, 改善患者的治疗效果。

【关键词】男性乳腺癌; 列线图; SEER 数据库; 预后

Construction and validation of a prognostic model for male breast cancer based on the SEER database

SU Xiaohan^{1,2}, TAN Qiao^{1,2}, ZENG Jiao^{1,2}, CHENG Panke³, HOU Lingmi^{1,2}

1. Department of Breast and Thyroid Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637001, Sichuan Province, China
2. Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging, Nanchong 637000, Sichuan Province, China
3. Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Disease, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202401099

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (32000967); 四川省自然科学基金面上项目 (2022NSFSC0775)

通信作者: 侯令密, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: houlingmi@163.com

610072, China

Corresponding author: HOU Lingmi, Email: houlingmi@163.com

【Abstract】Objective To explore the prognostic factors of male breast cancer (MBC) patients, and construct a survival prognostic nomogram for MBC patients, and predict the 3-year and 5-year overall survival rates. **Methods** Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) cancer registry database were included, along with MBC patients from the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Suining Central Hospital, and Deyang People's Hospital. Clinical baseline data and survival information of the patients were obtained. The data of patients from the SEER database served as the training cohort, and the data of patients from 3 hospitals as the validation cohort. Independent prognostic factors for the overall survival (OS) of MBC patients were determined by univariate and multivariate Cox regression analysis. A nomogram predicting 3-year and 5-year survival rates for MBC patients was constructed based on the independent prognostic factors, and its accuracy and practical application value were assessed using calibration curves, the concordance index (C-index), receiver operating characteristic curves (ROC), and decision curve analysis (DCA). **Results** A total of 3,387 MBC patients were included, 3,307 patients were in training cohort and 80 patients were in validation cohort. After univariate and multivariate Cox regression analysis of the training set, it was found that diagnostic age, histological grade, TNM stage, progesterone receptor status, surgery, chemotherapy, and radiotherapy were the independent prognostic factors for MBC. These factors were incorporated into the nomogram model and validated, with a C-index of 0.711 for the training set and 0.787 for the external validation set. In the training set, the nomogram showed an AUC of 0.744 for 3-year OS and an AUC of 0.720 for 5-year OS; in the validation set, the nomogram showed an AUC of 0.835 for 3-year OS and an AUC of 0.858 for 5-year OS. The ROC curve indicated good discriminative ability of the model, the calibration curve showed good predictive performance, and the DCA curve indicated high clinical utility of the model. **Conclusion** The nomogram provides a reliable and practical method for predicting the prognosis of MBC patients, aiding in personalized treatment decisions and thereby improving patient outcomes.

【Keywords】 Male breast cancer; Nomogram; SEER database; Prognosis

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一，男性乳腺癌（male breast cancer, MBC）仅占乳腺癌的 1%，但其发病率呈逐年上升趋势^[1]。中华医学会外科学分会开展的一项多中心研究报告中国 MBC 约占总体乳腺癌群体的 0.31%^[2]，其数据主要来自小规模单中心回顾性研究，或是从随机前瞻性研究或女性乳腺癌（female breast cancer, FBC）的临床经验推断而来^[3]。然而，FBC 和 MBC 之间存在显著的生物学差异^[4-6]。与 FBC 相比，MBC 确诊时，患者通常年龄较大，肿瘤组织学分级较高，TNM 分期较晚，预后更差^[7]。目前，MBC 的预后因素尚不明确，可能与多种因素相关，包括诊断年龄、组织学分级、

病理类型、TNM 分期、雌激素受体（estrogen receptor, ER）状态、孕激素受体（progesterone receptor, PR）状态、表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor-2, HER2）状态、是否手术与手术干预方式、是否化疗和是否放疗等^[8]。在过去 30 年里，MBC 的乳腺癌特异性生存率并未显著提高，随着时间的推移，总生存期（overall survival, OS）的变化与人群寿命增长趋势保持一致^[9]。既往研究大多基于小样本，缺乏大规模人群研究来验证临床病理特征在预测 MBC 患者生存结局中的作用。因此，研究 MBC 的临床特征和独特的生物学特性、预测 MBC 患者的生存结局尤为重要。

目前,列线图已成为预测癌症患者生存的广泛使用工具,具有可视化、准确性、可靠性和实用性等优点^[10]。因此,本研究旨在通过 SEER 数据库和真实世界数据对 MBC 患者的临床和病理特征及预后结果进行全面评估。此外,本研究开发了列线图预后预测模型,为迅速且精确地预测患者的生存预后提供了有效工具。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过 SEER*Stat 软件(版本 8.4.0.1)提取 SEER 数据库中诊断年份为 2000 年 1 月至 2018 年 12 月的 MBC 病例数据,该数据库汇总了美国 18 个癌症注册中心的临床数据,涵盖了大约 30% 的美国人口。同时,回顾性收集川北医学院附属医院、遂宁市中心医院和德阳市人民医院诊断年份为 2010 年 1 月至 2018 年 12 月的 MBC 病例数据。

纳入标准:①病理确诊为乳房恶性肿瘤(ICD-O-38 500/3);②性别为男性;③乳腺癌是第一原发肿瘤。排除标准:①患者病历基本信息缺失,包括人口统计学信息(如年龄、种族、婚姻信息等)、手术方法、肿瘤分级、ER 状态、PR 状态、HER2 状态、放疗及化疗情况、生存状况、生存时间缺失等;②诊断信息来源于尸检或死亡证明。

SEER 数据库的数据为开放获取,不涉及患者隐私,提取过程无需进行医学伦理审查。本研究已由川北医学院附属医院伦理委员会审批通过(批号:2022ER164-1),分中心采用伦理备案或通过所在医院的伦理委员会批准;所有患者均签署知情同意书。

1.2 数据收集

提取以下信息:诊断年龄、性别、种族、组织学分级、T 分期、N 分期、M 分期、TNM 分期、ER 状态、PR 状态、HER2 状态、是否手术、手术方式、肿瘤大小、是否化疗、是否放疗、随访时间及生存结局等资料。采用第 6 版 AJCC 乳腺癌 TNM 分期系统对病例进行分期。OS 从诊断日期至因任何原因死亡的日期计算。

1.3 列线图的构建与评估

以 SEER 数据库提取的患者数据作为训练集,分析 MBC 患者的独立预后因素并建立预测模型,以 3 家医院患者数据作为验证集,评估模型的预

测效果。

运用校准曲线(calibration curve)、一致性指数(concordance index, CI)、受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)和决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的准确性和实际应用价值。

校准曲线常用于评价预测模型的准确性,在一个理想的校准曲线中,预测结果和实际结果相符合,校准曲线与 45° 对角线重合,表明预测模型的预测性能良好。CI 是指研究队列中真实结果与模型预测结果相符合的患者占患者总数的比例,用于估计预测结果与实际结果相一致的的概率,其值范围在 0.5~1.0 之间,数值越高模型区分能力越强。ROC 曲线是评价医学预测模型识别效能的常用工具。AUC 代表了模型在灵敏度和特异性方面的表现,其值通常介于 0.5~1.0 之间,AUC 值越接近 1,ROC 曲线越向左上角贴合,表示预测模型的区分能力越强。DCA 可衡量预测模型在临床上的实际效益,广泛应用于临床研究分析中,纵坐标代表患者净获益情况,横坐标代表阈概率,即独立危险因素的干预情况,能够展现模型临床净获益,反映其在不同时间节点上的卓越性能和显著的临床应用潜力。

1.4 统计学分析

计数资料采用频数和率($n, %$)表示,使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较训练集和验证集之间的临床病理特征分布。采用单因素 Cox 比例风险回归模型进行预后相关因素分析,单因素分析中 $P < 0.05$ 的参数进入多因素 Cox 比例风险回归模型进行独立预后因素分析,并计算校正风险比(HR)及其 95% 置信区间(95%CI)。根据多因素 Cox 回归模型结果, $P < 0.05$ 的变量被认为是与 OS 相关的独立预后因素。采用 Kaplan-Meier 法绘制 OS 独立预后因素的生存曲线,使用 Log-rank 检验分析预后差异。本研究中的所有统计分析均使用 R 软件(版本 4.2.1)进行,显著性水平定义为双侧 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入 3 387 例患者,其中训练集

3 307 例, 验证集 80 例, 患者的基线特征如表1 所示。患者诊断时的中位年龄为 68 (IQR: 22~99) 岁; 中位随访时间为 38 (IQR: 2~138) 个月; 大多数肿瘤大小为 20~50 mm; 乳腺癌发生于左侧 (1 791 例, 52.9%) 和右侧 (1 596 例, 47.1%) 的比例几乎相等。大多数 MBC 患者的组织学亚型为浸润性导管癌 (2 875 例, 84.9%), 最常见的组织学分级为 2 级 (1 809 例, 53.4%)。在 MBC 患者中, 大多数为 ER 阳性、PR 阳性和 HER2 阴性,

分别占 97.4%、91.3%、87.1%。治疗方面, 95.3% 的 MBC 患者接受了手术治疗, 37.5% 接受了化疗, 28.8% 接受了放疗。

2.2 列线图构建

单因素 Cox 回归模型显示年龄、婚姻状况、肿瘤大小、组织学类型、组织学分级、T 分期、N 分期、M 分期、AJCC 分期、PR 状态、手术、化疗、放疗与 MBC 患者预后相关, 将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Cox 回归模

表1 MBC患者的基线特征 (n, %)

Table 1. Baseline characteristics of MBC patients (n, %)

特征	训练集 (n=3 307)	验证集 (n=80)	总计 (n=3 387)	χ^2 值	P值
年龄 (岁)				1.472	0.225
≤60	893 (27.0)	27 (33.8)	920 (27.2)		
>60	2 414 (73.0)	53 (66.3)	2 467 (72.8)		
种族					<0.001 [#]
白人	2 661 (80.5)	0 (0)	2 661 (78.6)		
黑人	470 (14.2)	0 (0)	470 (13.9)		
其它*	176 (5.3)	80 (100)	256 (7.6)		
婚姻状况					<0.001 [#]
单身	470 (14.2)	0 (0)	470 (13.9)		
已婚	2 334 (70.6)	80 (100)	2 414 (71.3)		
其它	503 (15.2)	0 (0)	503 (14.9)		
肿瘤大小 (mm)				20.131	<0.001
<20	1 353 (40.9)	13 (16.3)	1 366 (40.3)		
20~50	1 676 (50.7)	59 (73.8)	1 735 (51.2)		
>50	278 (8.4)	8 (10.0)	286 (8.4)		
偏侧				1.730	0.188
左	1 755 (53.1)	36 (45.0)	1 791 (52.9)		
右	1 552 (46.9)	44 (55.0)	1 596 (47.1)		
组织学类型					0.013 [#]
浸润性导管癌	2 815 (85.1)	60 (75.0)	2 875 (84.9)		
浸润性小叶癌	32 (1.0)	3 (3.8)	35 (1.0)		
其它	460 (13.9)	17 (21.3)	477 (14.1)		
组织学分级					<0.001 [#]
1	407 (12.3)	2 (2.5)	409 (12.1)		
2	1 746 (52.8)	63 (78.8)	1 809 (53.4)		
3	1 154 (34.9)	15 (18.8)	1 169 (34.5)		
T分期				30.215	<0.001
T1	1 529 (46.2)	16 (20.0)	1 545 (45.6)		
T2	1 456 (44.0)	45 (56.3)	1 501 (44.3)		
T3	85 (2.6)	6 (7.5)	91 (2.7)		
T4	237 (7.2)	13 (16.3)	250 (7.4)		

续表1

特征	训练集 (n=3 307)	验证集 (n=80)	总计 (n=3 387)	χ^2 值	P值
N分期					0.011 [#]
N0	1 893 (57.2)	49 (61.3)	1 942 (57.3)		
N1	994 (30.1)	18 (22.5)	1 012 (29.9)		
N2	277 (8.4)	4 (5.0)	281 (8.3)		
N3	143 (4.3)	9 (11.3)	152 (4.5)		
M分期				198.082	<0.001
M0	3 250 (98.3)	59 (73.8)	3 309 (97.7)		
M1	57 (1.7)	21 (26.3)	78 (2.3)		
AJCC分期				195.869	<0.001
I	1 241 (37.5)	13 (16.3)	1 254 (37.0)		
II	1 450 (43.8)	35 (43.8)	1 485 (43.8)		
III	559 (16.9)	12 (15.0)	571 (16.9)		
IV	57 (1.7)	20 (25.0)	77 (2.3)		
ER状态				79.229	<0.001
阴性	72 (2.2)	15 (18.8)	87 (2.6)		
阳性	3 235 (97.8)	65 (81.3)	3 300 (97.4)		
PR状态				17.861	<0.001
阴性	277 (8.4)	18 (22.5)	295 (8.7)		
阳性	3 030 (91.6)	62 (77.5)	3 092 (91.3)		
HER2状态				33.776	<0.001
阴性	2 899 (87.7)	52 (65.0)	2 951 (87.1)		
阳性	408 (12.3)	28 (35.0)	436 (12.9)		
手术				9.443	0.001
否	149 (4.5)	10 (12.5)	159 (4.7)		
是	3 158 (95.5)	70 (87.5)	3 228 (95.3)		
化疗				9.960	0.001
否	2 081 (62.9)	36 (45.0)	2 117 (62.5)		
是	1 226 (37.1)	44 (55.0)	1 270 (37.5)		
放疗				4.566	0.024
否	2 345 (70.9)	66 (82.5)	2 411 (71.2)		
是	962 (29.1)	14 (17.5)	976 (28.8)		

注：*其他人种包括美洲印第安人/土著人、亚洲人/太平洋岛民；ER状态为雌激素受体状态；PR状态为孕激素受体状态；HER2状态为人表皮生长因子受体2状态；[#]为Fisher确切概率分析结果。

型，结果显示年龄、组织学分级、T分期、N分期、M分期、PR状态、是否手术、是否放疗、是否化疗是OS的独立预后因素，详见表2。

通过Kaplan-Meier曲线绘制MBC患者独立预后因素的生存曲线(图1)，经Log-rank检验表明 $P < 0.05$ 。如图1所示，患者年龄在60岁以上，具有更高的组织学分级、更晚的T分期、N分期、M分期，则预示预后较差；PR阳性患者较阴性患者预后更好，且化疗、放疗和手术均改善了MBC患者的生存和预后。构建列线图预测模型，

结果表明，手术对预后的影响最为显著，其次是年龄、分级、TNM分期、PR、化疗和放疗(图2)。同时本研究建立了基于网络的计算器(<https://suxiaohan.shinyapps.io/DynNomappforMBC/>)，通过汇总每个变量的分数，可预测MBC患者3年和5年生存率。

2.3 列线图验证

训练集CI为0.711，验证集为0.787，表明该模型应用于美国人群或中国人群均显示出了良好的区分能力。内部和外部校准曲线表明该模型准

表2 MBC患者OS的单因素和多因素Cox回归分析

Table 2. Univariate and multivariate analyses of variables associated with OS for MBC patients

特征	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
年龄 (岁)		<0.001		<0.001
≤60	1.00		1.00	
>60	2.25 (1.83, 2.76)	<0.001	2.27 (1.83, 2.81)	<0.001
种族		0.837	-	
白人	1.00		-	
黑人	1.24 (1.02, 1.51)	0.028	-	
其他*	0.64 (0.42, 0.99)	0.043	-	
婚姻状况		0.036		0.514
单身	1.00		1.00	
已婚	0.63 (0.52, 0.77)	<0.001	0.58 (0.47, 0.71)	<0.001
其它	1.21 (0.95, 1.52)	0.118	0.99 (0.77, 1.26)	0.908
肿瘤大小 (mm)		<0.001		0.735
<20	1.00		1.00	
20~50	1.67 (1.42, 1.96)	<0.001	1.03 (0.71, 1.50)	0.877
>50	1.54 (1.17, 2.02)	0.002	0.84 (0.60, 1.19)	0.311
偏侧		0.685	-	
左	1.00		-	
右	0.98 (0.91, 1.06)	0.685	-	
组织学类型		0.032		0.127
浸润性导管癌	1.00		1.00	
浸润性小叶癌	0.76 (0.32, 1.84)	0.543	0.67 (0.28, 1.63)	0.378
其它	0.79 (0.63, 0.98)	0.036	0.79 (0.63, 0.99)	0.043
组织学分级		<0.001		<0.001
1	1.00		1.00	
2	1.19 (0.91, 1.55)	0.197	1.03 (0.79, 1.34)	0.839
3	1.82 (1.40, 2.37)	<0.001	1.60 (1.22, 2.11)	<0.001
T分期		<0.001		<0.001
T1	1.00		1.00	
T2	1.71 (1.45, 2.01)	<0.001	1.63 (1.03, 2.57)	0.036
T3	2.89 (2.00, 4.19)	<0.001	2.46 (1.43, 4.23)	0.001
T4	3.03 (2.38, 3.87)	<0.001	2.01 (1.24, 3.26)	0.004
N分期		<0.001		0.012
N0	1.00		1.00	
N1	1.19 (1.01, 1.40)	0.044	1.30 (1.05, 1.61)	0.016
N2	1.56 (1.23, 2.00)	<0.001	1.35 (0.90, 2.02)	0.143
N3	1.81 (1.34, 2.46)	<0.001	1.20 (0.76, 1.89)	0.440
M分期		<0.001		0.007
M0	1.00		1.00	
M1	6.11 (4.00, 9.35)	<0.001	2.35 (1.27, 4.36)	0.007
AJCC分期		<0.001		0.193
I	1.00		1.00	
II	1.41 (1.17, 1.69)	<0.001	0.82 (0.59, 1.14)	0.234
III	2.24 (1.82, 2.75)	<0.001	1.33 (0.80, 2.21)	0.267
IV	8.63 (5.54, 13.45)	<0.001	6.68 (5.93, 12.98)	0.342

续表2

特征	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
ER状态		0.182	-	
阴性	1.00		-	
阳性	0.72 (0.45, 1.17)	0.182	-	
PR状态		0.003		0.002
阴性	1.00		1.00	
阳性	0.69 (0.55, 0.88)	0.003	0.69 (0.54, 0.88)	0.002
HER2状态		0.078	-	
阴性	1.00		-	
阳性	1.21 (0.98, 1.50)	0.078	-	
手术		<0.001		<0.001
否	1.00		1.00	
是	0.17 (0.13, 0.21)	<0.001	0.25 (0.19, 0.32)	<0.001
放疗		0.011		0.005
否	1.00		1.00	
是	0.80 (0.68, 0.95)	0.011	0.76 (0.63, 0.92)	0.005
化疗		<0.001		<0.001
否	1.00		1.00	
是	0.67 (0.57, 0.78)	<0.001	0.53 (0.44, 0.63)	<0.001

注：*其他人种包括美洲印第安人/土著人、亚洲人/太平洋岛民；ER状态为雌激素受体状态；PR状态为孕激素受体状态；HER2状态为人表皮生长因子受体2状态；-：不适用。

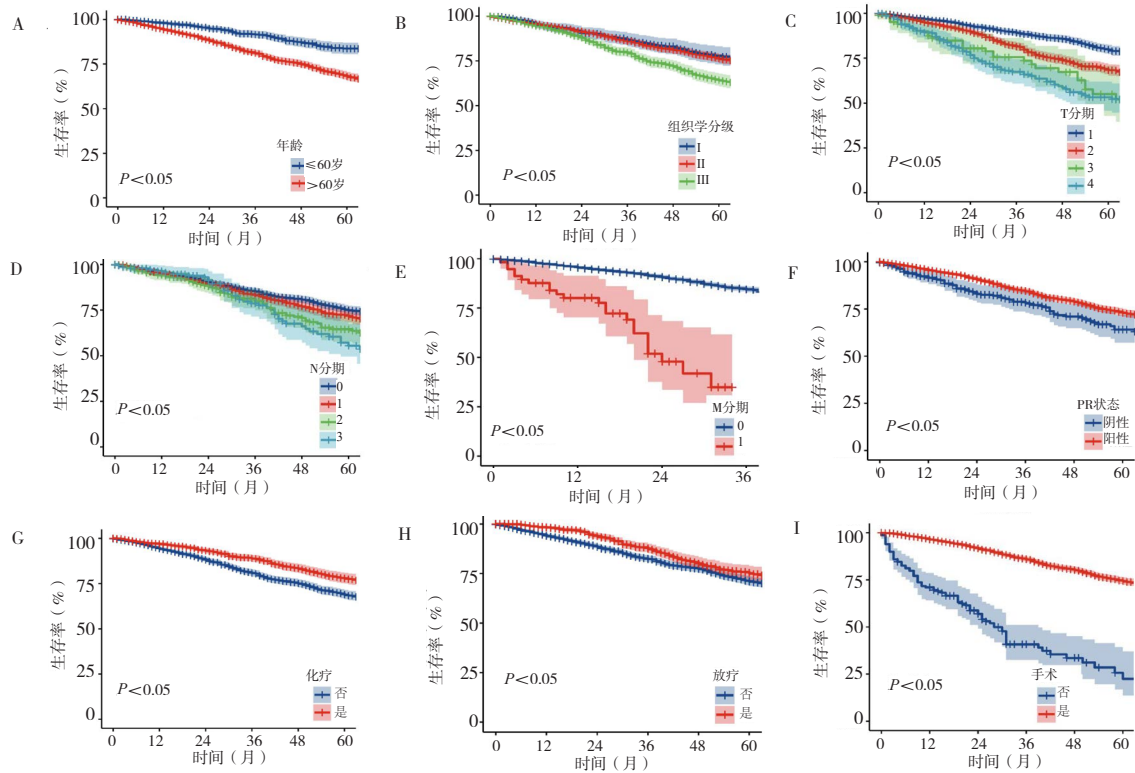


图1 SEER数据库3 307名MBC患者独立预后因素的生存曲线

Figure 1. Survival curve analysis of the independent prognostic factors of 3 307 MBC patients in SEER database

法：A-I分别为年龄、组织学分级、T分期、N分期、M分期、PR状态、化疗、放疗、手术不同分组的生存曲线；PR：孕激素受体。

确性良好(图3)。训练集和验证集对应ROC曲线如图4所示。3年OS的AUC训练集为0.744,验证集为0.835;5年OS的AUC训练集为0.720,验证集为0.858。本研究对训练集和验证集的3年

和5年OS进行了决策曲线分析(图5),结果表明,该模型在3年和5年时均显示出了相对较高的临床净效益。特别是在验证集中,净效益更为显著,表明该模型具有更优越的临床应用价值。

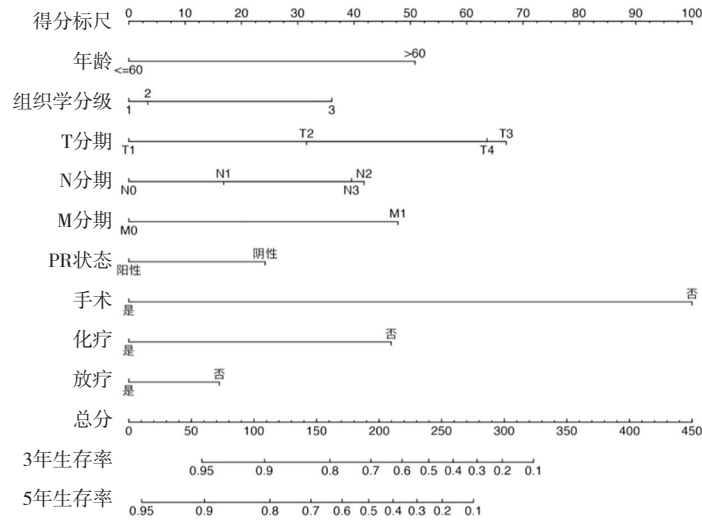


图2 MBC患者3年和5年生存率预测列线图

Figure 2. Nomogram predicting 3-year and 5-year survival rate of patients with MBC

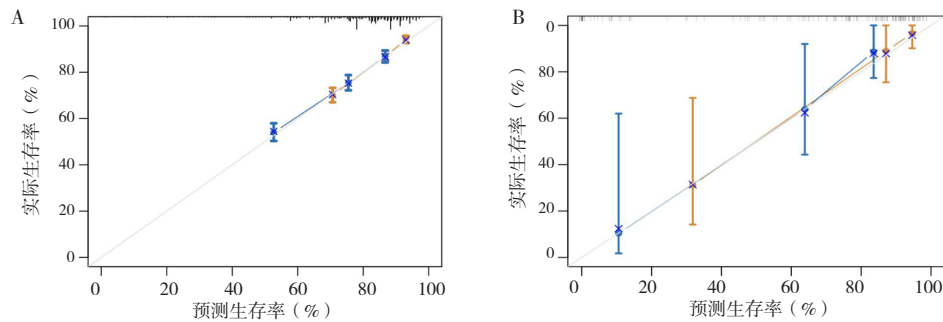


图3 MBC患者校准曲线

Figure 3. The calibration curves for predicting the survival of MBC patients

注: A为训练集3年和5年的校准图, B为验证集3年和5年的校准图, 灰色实线为45°参考线, 黄色和蓝色分别代表3年和5年校准曲线。

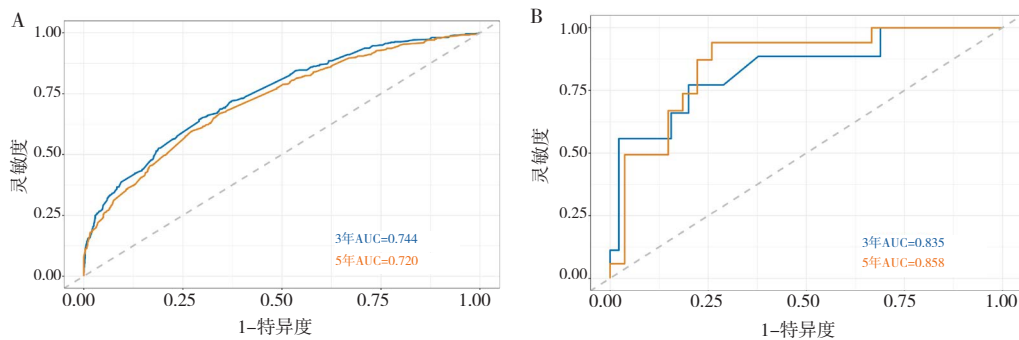


图4 训练集和验证集3年和5年OS的ROC曲线

Figure 4. ROC curves for prediction of 3-year and 5-year overall survival in the training cohort and external validation cohort

注: A为训练集ROC曲线, B为验证集ROC曲线, 蓝色曲线和橙色曲线分别代表3年和5年OS ROC曲线。

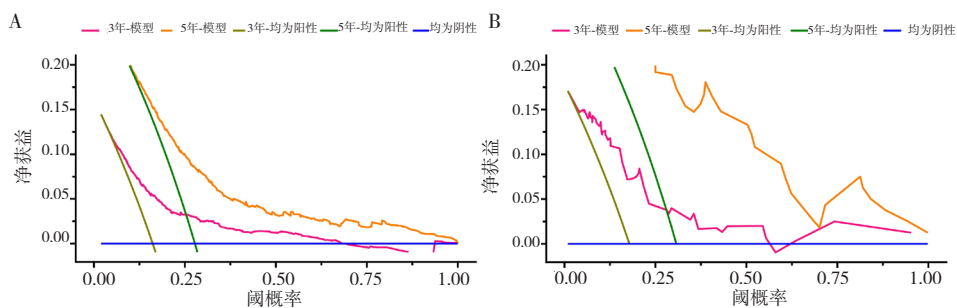


图5 训练集和验证集3年和5年OS的DCA曲线

Figure 5. Decision curve analysis curves of 3-year and 5-year overall survival in the training cohort and external validation cohort

注：A为训练集3年和5年OS的DCA曲线；B为验证集3年和5年OS的DCA曲线；纵坐标代表患者净获益情况，横坐标代表阈概率，即独立预后因素的干预情况，蓝色实线代表所有患者不进行任何干预，临床获益为零，浅绿色实线和深绿色实线分别代表3年和5年所有患者均进行干预的情况，粉色实线和橙色实线分别代表3年和5年的列线图预测模型。

3 讨论

MBC 发病率相对较低，在临床中常被忽视，评估 MBC 的独立预后因素对于预测患者预后至关重要。列线图作为一种工具，可用于个性化预测特定时间点的生存率。与传统的预测方法相比，列线图具有更高的准确性、更广泛的适用性和更易于实施的优势。

对 MBC 研究较少、关注度较低，导致了患者诊断年龄和诊断阶段更晚，且在首次就诊时常伴有远处转移。研究表明，年龄、肿瘤大小、根治性乳房切除术和内分泌治疗是影响 MBC 的预后因素。多项研究已证明年龄是预后的重要指标^[11]。本研究也发现 MBC 患者中高龄与更高的模型评分和较差的预后相关，这与既往 FBC 研究结果一致，未来仍需进一步探讨不同年龄阶段与预后之间的关系。有研究表明，与 FBC 患者相比，MBC 患者的激素受体（hormone receptor, HR）水平显著升高^[12]，但其对于预后的影响尚不明确^[13]。MBC 患者的分子分型大多属于 HR+/HER2-，HR 阳性的 MBC 患者应至少进行 5 年的他莫昔芬治疗^[14]，复发风险高且能耐受他莫昔芬治疗的患者，建议再接受 5 年他莫昔芬治疗^[15]。王鑫等研究结果显示，在 HR 阳性的乳腺癌患者中，芳香化酶抑制剂依从性较他莫昔芬相对较好^[16]，可能与芳香化酶抑制剂较他莫昔芬副作用更小有关。另有研究表明，他莫昔芬的重要次代谢产物恩多昔芬具有与他莫昔芬相似的药理作用，但恩多昔芬的疗效更好，不良反应发生率更低^[17]，有望成为治疗乳腺癌的新药。在本研究中，PR 状态被确定为

MBC 患者的独立预后因素，与 PR+ 患者相比，PR- 患者的风险评分显著升高，表明生存预后更差，与 Chen 等研究结果一致^[18]。既往研究表明，HER2 的过表达是一个高风险因素，HER2 阳性代表预后更差^[19-20]，但本研究结果显示 HER2 过表达与 MBC 患者 OS 之间无显著关联，这一发现可能源于研究中转移性乳腺癌患者样本量较小，因此统计功效不足以检测出潜在效应。由于 MBC 患者大多为 HR+/HER2-，阿贝西利联合氟维司群方案二线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌具有明显的经济优势，对于晚期 MBC 患者治疗具有参考意义^[21]。另有研究表明，手术、化疗和放疗均可有效缓解与癌症相关的症状并延长患者的生存时间和改善预后^[22-23]，与本研究结果一致。

本研究通过 SEER 数据库和真实世界多个中心的 MBC 患者数据，探讨了 MBC 患者的临床和病理特征以及预后的影响因素，开发了一个包括诊断年龄、组织学分级、TNM 分期、PR 状态、手术、化疗和放疗等变量在内的 OS 列线图预测模型，通过 CI、ROC 曲线和校准曲线验证了其区分能力和可靠性。最后，使用 DCA 评估了该模型的临床应用价值和实用性。结果表明，该列线图模型能够准确预测 MBC 患者的预后，并为临床治疗决策提供科学依据。

本研究也存在一定局限性。首先，由于 SEER 数据库中数据性质的限制，列线图模型无法包括如复发、转移、体重指数及吸烟饮酒史等其他信息，在一定程度上限制了对数据的全面分析，未来需纳入更多变量进一步优化模型。其次，本研究建模是基于美国人口数据，美国与中国人

口之间潜在的种族差异可能会影响该模型在中国人口中的准确性，但校准曲线显示该模型适用于中国人群。此外，由于 MBC 发病率低，多中心纳入的 MBC 患者样本量仍较小，未来还需扩大样本量进一步验证。

综上所述，本研究基于 SEER 数据库构建了一个预后模型，该模型作为一个易用且稳定的工具，能有效预测 MBC 患者的 OS。然而，鉴于该数据源自美国乳腺癌患者的回顾性研究，未来仍需开展更广泛的多中心研究，以确保该模型在更大范围的临床应用中的有效性和普适性。

参考文献

- Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173(1): 37–48. DOI: [10.1007/s10549-018-4921-9](https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9).
- 宋爱琳, 欧江华. 中国男性乳腺癌临床诊治实践指南(2023 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(2): 139–143. [Song AL, Ou JH. Chinese guidelines for clinical diagnosis and treatment of male breast cancer (2023 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2023, 43(2): 139–143.] DOI: [10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.02.04](https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.02.04).
- Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(8): 678–687. DOI: [10.7326/0003-4819-137-8-200210150-00013](https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-8-200210150-00013).
- Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG international male breast cancer program[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(2): 405–417. DOI: [10.1093/annonc/mdx651](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx651).
- Leone JP, Hassett MJ, Leone J, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in male breast cancer compared with female breast cancer[J]. *Cancer*, 2022, 128(21): 3796–3803. DOI: [10.1002/cncr.34448](https://doi.org/10.1002/cncr.34448).
- Chatterji S, Krzoska E, Thoroughgood CW, et al. Defining genomic, transcriptomic, proteomic, epigenetic, and phenotypic biomarkers with prognostic capability in male breast cancer: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(2): e74–e85. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00633-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00633-7).
- Yao N, Shi W, Liu T, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis for male breast cancer compared to female breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 220. DOI: [10.1038/s41598-021-04342-0](https://doi.org/10.1038/s41598-021-04342-0).
- Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1434–1443. DOI: [10.1093/annonc/mdt025](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt025).
- Leone JP, Freedman RA, Leone J, et al. Survival in male breast cancer over the past 3 decades[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2023, 115(4): 421–428. DOI: [10.1093/jnci/djac241](https://doi.org/10.1093/jnci/djac241).
- Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e173–e180. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)71116-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71116-7).
- 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): djt465 DOI: [10.1093/jnci/djt465](https://doi.org/10.1093/jnci/djt465).
- Chai X, Sun MY, Jia HY, et al. A prognostic nomogram for overall survival in male breast cancer with histology of infiltrating duct carcinoma after surgery[J]. *Peer J*, 2019, 7: e7837. DOI: [10.7717/peerj.7837](https://doi.org/10.7717/peerj.7837).
- Pegoraro RJ, Nirmul D, Joubert SM. Cytoplasmic and nuclear estrogen and progesterone receptors in male breast cancer[J]. *Cancer Research*, 1982, 42(11): 4812–4814. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7127316/>.
- Eggemann H, Altmann U, Costa SD, et al. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(2): 337–341. DOI: [10.1007/s00432-017-2539-7](https://doi.org/10.1007/s00432-017-2539-7).
- Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al. Management of male breast cancer: ASCO Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1849–1863. DOI: [10.1200/JCO.19.03120](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03120).
- 王鑫, 吴其佑, 连至炜, 等. HER2 阳性乳腺癌患者选择靶向治疗的影响因素分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(1): 7–13. [Wang X, Wu QY, Lian ZW, et al. Analysis of influential factors in selecting targeted therapy for HER2-positive breast cancer patients[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2023, 23(1): 7–13.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7108936139>.
- 豆妮娜, 袁欣, 王帅兵, 等. 他莫昔芬代谢产物 endoxifen 的研究进展[J]. *中国药师*, 2022, 25(5): 867–872. [Dou NN, Yuan X, Wang SB, et al. Research progress in tamoxifen metabolite endoxifen[J]. *China Pharmacist*,

- 2022, 25(5): 867–872.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008–049X.2022.05.021.
- 18 Chen SY, Liu Y, Yang J, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in male patients with breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 361. DOI: 10.3389/fonc.2019.00361.
- 19 Vaz–Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node–negative breast cancer: a multi–institutional study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(20): 2142–2150. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.1608.
- 20 Ignatov T, Eggemann H, Burger E, et al. Management of small T1a/b breast cancer by tumor subtype[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163(1): 111–118. DOI: 10.1007/s10549–017–4168–x.
- 21 赵曦, 闫茜, 李宁, 等. 阿贝西利联合氟维司群二线治疗 HR+/HER2– 晚期乳腺癌的成本–效果分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(11): 1259–1266. [Zhao X, Yan Q, Li N, et al. Cost–effectiveness analysis of abexil combined with fluevestrant in second–line treatment of HR+/HER2–advanced breast cancer[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(11): 1259–1266.] DOI: 10.19960/j.issn.1005–0698.202311009.
- 22 Wang Z, Shao H, Xu Q, et al. Establishment and verification of prognostic nomograms for young women with breast cancer bone metastasis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 840024. DOI: 10.3389/fmed.2022.840024.
- 23 Zhang LP, Lin H, Wang AJ. Development and validation of a nomogram to predict survival for advanced male breast cancer[J]. *Andrologia*, 2022, 54(8): e14479. DOI: 10.1111/and.14479.

稿日期: 2024 年 01 月 23 日 修回日期: 2024 年 03 月 19 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 苏小涵, 谭巧, 曾姣, 等. 基于SEER数据库构建和验证男性乳腺癌预后模型[J]. 医学新知, 2024, 34(6): 611–621. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202401099
Su XH, Tan Q, Zeng J, et al. Construction and validation of a prognostic model for male breast cancer based on the SEER database[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(6): 611–621. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202401099