

· 临床研究 ·

雄激素受体在三阴性乳腺癌的表达及其预后意义

智英辉, 尼 杰, 田秀芳, 张 敏, 只向成[△]

(天津医科大学附属肿瘤医院乳腺科 300060)

摘要:目的 探讨雄激素受体(AR)在三阴性乳腺癌(TNBC)的表达及其预后意义。方法 免疫组化检测 AR 在 153 例 TNBC 的表达情况,分析其与 TNBC 的临床病理特征的相关性及其预后意义。结果 TNBC 中 AR 阳性率为 28.1%,与 AR 阴性者相比,受体阳性者具有更高的淋巴结阳性率。单因素分析显示,AR 阳性与 TNBC 的 5 年无疾病进展时间(DFS)和总生存时间(OS)相关;多因素分析显示,淋巴结阳性率是影响 TNBC 5 年 DFS 和 OS 的独立预后因素,AR 与 TNBC 的 5 年 DFS 具有相关性。结论 TNBC 中 AR 阳性者预后差,AR 可能成为 TNBC 的治疗新靶点。

关键词:受体,雄激素;乳腺肿瘤;预后;临床特征

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.27.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)27-2812-04

Expression and prognostic significance of androgen receptor in triple negative breast cancer

Zhi Yinghui, Ni Jie, Tian Xiufang, Zhang Min, Zhi Xiangcheng[△]

(Third Department of Breast Cancer, Affiliated Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and the prognostic value of androgen receptor(AR) in triple negative breast cancer(TNBC). **Methods** The immunohistochemical staining was adopted to detect the expression of AR in 153 cases of TNBC. The relation of AR expression with the clinicopathological characteristics and its prognostic significance were analyzed. **Results** The positive rate of AR expression was 28.1%. Compared with the patients with negative AR expression, the patients with positive AR expression had a higher proportion of positive lymph nodes. The univariate analysis showed that the positive RA expression was correlated with the 5-year disease-free survival(DFS) and overall survival(OS), whereas the multivariate analysis indicated that the positive rate of lymph nodes was independent prognostic factor influencing 5-year DFS and OS of TNBC. AR expression had correlation with the 5-year DFS of TNBC. **Conclusion** The TNBC patients with the positive AR expression have poor prognosis. AR may serve as a therapeutic target for TNBC.

Key words: receptors, androgen; breast neoplasms; prognosis; clinical characteristics

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(Her-2)均阴性的乳腺癌亚型,具有侵袭程度高,发病年龄早,容易局部复发和转移,不能从内分泌和靶向治疗中获益,预后较差,近年来雄激素受体(AR)在乳腺癌发生、发展的作用受到广泛关注,但其在乳腺癌的预后意义仍未明确,为探讨 AR 在 TNBC 的表达情况及其预后意义,回顾性分析本院 2004 年 1 月至 2005 年 12 月收治的 153 例 TNBC 患者临床资料,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2004 年 1 月至 2005 年 12 月收治的病理诊断为浸润性导管癌的 TNBC 女性患者 153 例,中位年龄为 46(21~82)岁。所有患者均接受手术治疗并根据患者情况予以放、化疗等综合治疗。患者入选标准:(1)有完整的临床资料,包括一般情况、病理诊断、肿瘤大小、治疗方式和生存状况等;(2)就诊时患者无远处脏器转移;(3)未行新辅助化疗;(4)有较为完整的随访资料,包括首次复发转移时间、部位和(或)死亡时间;(5)免疫组化检测 ER、PR 和 HER-2 表达均阴性;(6)AR 免疫组化染色阳性细胞在 10%以上。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化 对 153 份石蜡包埋组织标本进行切片,每张切片 4 μm 厚,石蜡包埋切片脱蜡,pH6.0 的柠檬酸盐缓冲液行抗原修复,浸入 0.3%过氧化氢液 10 min,阻断内源性过氧化氢酶的活性,10%的正常血清封闭,室温孵育 10 min,滴加

1:500 的 AR 抗体,4 ℃,过夜,滴加生物素标记的二抗,37 ℃温箱孵育 20 min,滴加辣根酶标记链霉素的三抗,37 ℃温箱孵育 20 min,DAB 染色。镜下细胞核染色细胞大于 10%,被认为 AR 阳性,见封 3 图 1。

1.2.2 预后评价 评价指标为患者的无疾病进展时间(disease-free survival, DFS)及总生存时间(overall survival, OS)。DFS 指从手术后的第 1 天开始至第 1 次复发、转移或死亡时间,OS 指手术后第 1 天开始至死亡或末次随访时间。

1.2.3 随访 采用门诊定期复查、信访和电话结合的方式,随访至患者死亡或截止日期为 2010 年 12 月。复发指临床或组织学显示同侧乳腺或区域淋巴结复发,远处转移指根据临床及影像学检查显示有远处病灶。

1.3 统计学处理 用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。临床资料的描述采用百分比或中位数。单因素分析采用 χ^2 检验及精确概率法检验;生存预后多因素分析采用 Cox 多元回归进行分析;生存分析用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床病理特征 153 例 TNBC 依据 AR 的表达阳性和阴性分为 2 组,43 例为 AR 阳性(28.1%)。TNBC 中 AR 阳性者具有较高的淋巴结阳性率及 P53 阳性率($P < 0.05$),而年龄、绝经状态、肿瘤大小、组织学分级、肿瘤家族史、增殖细胞核抗原(PCNA)的表达、辅助化疗、辅助放疗,两组间差异无统计学

[△] 通讯作者, Tel:13821130528; Email:doctorz888@163.com。

意义($P>0.05$)(表 1)。TNBC 患者预后单因素分析,见表 2。

2.2 TNBC 的复发和转移及生存状况 153 例患者随访截止于 2010 年 12 月,中位随访时间为 53 个月(6~72 个月),复发及转移者 45 例(29.4%),其中死亡 28 例,Kaplan-Meier 生存分析显示,TNBC 的 5 年无瘤生存率为 70.6%,5 年总生存率为 81.7%。AR 阳性 5 年 DFS 为 51.2%,5 年 OS 为 72.1%,AR 阴性 5 年 DFS 为 81.8%,5 年 OS 为 87.3%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。TNBC 患者 5 年 DFS 和 OS 的多因素分析见表 3,TNBC 不同 AR 状态的 DFS 和 OS 的生存曲线见图 2、3。

表 1 两组 TNBC 患者的临床病理特征比较

临床病理特征	AR 阴性组($n=110$)	AR 阳性组($n=43$)	P
年龄(岁)			
≤50	66	24	0.716
>50	44	19	
肿瘤家族史			
无	94	34	0.466
有	16	9	
肿瘤大小(cm)			
≤2	24	6	0.366
>2	86	37	
淋巴结状态			
阴性	64	15	0.012
阳性	46	28	

续表 1 两组 TNBC 患者的临床病理特征比较

临床病理特征	AR 阴性组($n=110$)	AR 阳性组($n=43$)	P
绝经状态			
未	62	25	0.858
已	48	18	
组织学分级			
I/II	85	27	0.103
III	25	16	
手术方式			
根治术	18	15	0.046
改良根治术	84	25	
其他	8	3	
辅助化疗			
无	6	5	0.293
有	104	38	
辅助放疗			
无	25	16	0.103
有	85	27	
PCNA 状态			
阴性	35	12	0.700
阳性	75	31	
P53 状态			
阴性	60	13	0.007
阳性	50	30	

表 2 TNBC 患者预后单因素分析

临床特征	n	5 年无病生存率[%(n/n)]	χ^2	P	5 年总生存率[%(n/n)]	χ^2	P
年龄(岁)							
≤50	90	73.03(66/90)	0.140	0.708	87.8(79/90)	5.310	0.021
>50	63	74.6(47/63)			76.2(48/63)		
绝经状态							
未	87	73.6(64/87)	0.074	0.786	87.4(76/87)	4.215	0.040
已	66	74.2(49/66)			77.3(51/66)		
家族史							
有	25	72.0(18/25)	0.111	0.739	80.0(20/25)	0.070	0.791
无	128	74.2(95/128)			83.6(107/128)		
肿瘤大小							
≤2cm	30	93.3(28/30)	16.061	0.000	96.7(29/30)	48.285	0.000
>2cm	123	51.2(63/123)			54.5(67/123)		
淋巴结状态							
阴性	79	94.9(75/79)	6.299	0.012	96.2(76/79)	22.016	0.000
阳性	74	81.1(60/74)			67.6(50/74)		
组织学分级							
I/II	112	83.0(93/112)	22.430	0.000	89.3(100/112)	10.836	0.001
III	41	46.3(19/41)			65.9(27/41)		
手术方式							
根治术	33	72.7(24/33)	1.949	0.377	81.8(27/33)	0.803	0.669
改良根治术	109	59.6(65/109)			79.8(87/109)		
其他	11	81.8(9/11)			90.9(10/11)		
辅助化疗							
有	142	81.7(116/142)	0.068	0.794	85.2(121/142)	6.435	0.011
无	11	72.7(8/11)			54.5(6/11)		

续表 2 TNBC 患者预后单因素分析

临床特征	<i>n</i>	5 年无病生存率[%(<i>n/n</i>)]	χ^2	<i>P</i>	5 年总生存率[%(<i>n/n</i>)]	χ^2	<i>P</i>
辅助放疗							
无	41	58.5(24/41)	3.457	0.063	68.3(28/41)	5.365	0.021
有	112	76.8(86/112)			85.7(96/112)		
PCNA 状态							
阴性	47	93.6(44/47)	11.513	0.001	97.9(46/47)	11.219	0.001
阳性	106	65.1(69/106)			76.4(81/106)		
P53 状态							
阴性	73	89.0(65/73)	17.919	0.000	93.2(68/73)	9.573	0.002
阳性	80	60.0(48/80)			73.8(59/80)		
AR 状态							
阴性	110	81.8(90/110)	18.634	0.000	87.3(96/110)	5.763	0.018
阳性	43	51.2(22/3)			72.1(31/43)		

表 3 TNBC 患者 5 年 DFS 和 OS 的多因素分析

病理特征	DFS			OS		
	危险系数	95%CI	<i>P</i>	危险系数	95%CI	<i>P</i>
年龄	0.407	0.072~2.292	0.308	1.425	0.086~23.684	0.805
绝经状态	1.745	0.306~9.939	0.530	1.460	0.087~24.634	0.793
肿瘤家族史	1.027	0.438~2.408	0.951	0.965	0.337~2.760	0.946
肿瘤大小	1.629	0.467~5.679	0.444	3.669	0.456~29.493	0.222
淋巴结状态	3.215	1.255~8.235	0.015	4.935	1.397~17.432	0.013
组织学分级	1.822	0.914~3.629	0.088	1.053	0.476~2.326	0.899
AR 状态	2.252	1.143~4.438	0.019	1.517	0.685~3.358	0.304
PCNA 状态	3.330	1.131~9.801	0.029	5.999	0.774~46.497	0.086
P53 状态	2.118	0.934~4.804	0.072	1.919	0.726~5.072	0.189

3 讨 论

各种激素及其相应的核受体在人类乳腺的发育及功能的维持具有重要作用,AR 在正常的细胞及肿瘤细胞中均有表达^[1],AR 及其配体雄激素在乳腺癌的发生、发展具有重要作用^[2-4],但 AR 在乳腺癌的作用机制未被详尽阐述,AR 在 TNBC 和转移性乳腺癌(ER、PR 表达阴性)具有一定的表达率^[5],TNBC 发病年龄早,易复发转移,高侵袭性,生存率低且缺乏有效的治疗手段^[6-7]。目前国内、外相关文献表明,在乳腺癌中 AR 表达率为 40%~70%^[8-9],本研究显示 TNBC 的 AR 阳性率为 28.1%,证实了先前的研究,在 ER 阴性的乳腺癌 AR 阳性率远低于 ER 阳性的乳腺癌,其 AR 阳性率超过 70%^[10],但却高于 Park 等^[11]报道的 TNBC AR 阳性率 13.5%,这可能由于本研究选择的 TNBC 样本例数较少,病理类型均为浸润性导管癌,乳腺癌不同病理类型的 AR 表达情况不一致^[12],如浸润性小叶癌为 83.3%,小管癌为 100%,浸润性微乳头状癌为 81.8%等。

TNBC 中 AR 阳性患者具有较高的阳性淋巴结状态,与国外学者报道一致^[13],这可能是 TNBC 中 AR 阳性预后差的原因,而年龄、绝经状态、组织学分级、辅助化疗、辅助放疗等临床病理特征方面,AR 阳性与 AR 阴性差异无统计学意义。本研究显示 TNBC AR 阳性具有较短的 DFS 和 OS。有学者报道

在 TNBC 中 AR 表达状态与其 5 年的 DFS 和 OS 不具有相关性^[11],Rong 等^[14]研究认为乳腺癌中 AR 的表达与生存状况的关系依赖于 ER 表达状态,在 ER 阳性患者中 AR 阳性预后较好,而 ER 阴性患者中 AR 的表达状况与乳腺癌生存率无相关性,TNBC 患者 AR 阳性具有较高的病死率。这可能由于雄激素是雌激素合成的前体物质,AR 与 ER 的信号传导通路存在交互作用,AR 可以抑制 ER- α 介导的乳腺癌细胞系的生长^[15],且在 ER 阴性者 AR 阳性常伴有 Her-2 基因的过表达^[12],但 Rakha 等^[16]研究认为 TNBC 中,尤其腋淋巴结阳性的 AR 阴性者具有较高的细胞核分级和复发转移率,多因素分析显示影响 TNBC 的独立预后因素为原发肿瘤大小及转移淋巴结数目,AR 的表达状态与 TNBC 的预后不具有相关性,但 TNBC AR 阳性者具有较高的复发率和病死率,这些结果表明 AR 阳性的 TNBC 具有高侵袭性,预后较差。

然而,TNBC 中 AR 与其生存率之间的相关性报道不一致,这可能由于选择的 TNBC 样本例数少、随访时间不同,以及各实验室检测 AR 的技术条件不一致所致。本研究的不足之处也在于选择样本例数少,随访时间不够长,存在失访,选择病理类型单一,未考虑不同化疗方案对 TNBC 患者生存率的影响。

总之,本研究的结果表明 AR 在 TNBC 组织具有一定的表

达率,且 AR 的表达状态与 TNBC 的预后相关,AR 的表达状态在 TNBC 的预后及治疗中可能具有重要的临床意义,AR 可以作为潜在的治疗新靶点,为 TNBC 提供新的治疗策略,从而改善 TNBC 的预后。

参考文献:

- [1] Guillermo C, Jose M, Daniela C, et al. Local recurrence after mastectomy for breast cancer; analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 102(1): 61-73.
- [2] Moe RE, Anderson BO. Androgens and androgen receptors; a clinically neglected sector in breast cancer biology [J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(6): 437-439.
- [3] Higgins MJ, Wolff AC. The androgen receptor in breast cancer: learning from the past [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(3): 619-621.
- [4] Nicolás Diaz-Chico B, Germán Rodríguez F, González A, et al. Androgens and androgen receptors in breast cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 105(1/2/3/4/5): 1-15.
- [5] Lin HY, Sun M, Lin C, et al. Androgen-induced human breast cancer cell proliferation is mediated by discrete mechanisms in estrogen receptor- α -positive and-negative breast cancer cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 113(3/4/5): 182-188.
- [6] Gerson R, Alban F, Villalobos A, et al. Recurrence and survival rates among early breast cancer cases with triple negative immunophenotype[J]. *Gac Med Mex*, 2008, 144(1): 27-34.
- [7] Mise M, Higashide S, Hashimoto K, et al. Clinicopathological features of young patients with triple negative breast cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(10): 1677-1681.
- [8] Agrawal AK, Jelen M, Grzebieniak Z, et al. Androgen re-

ceptors as a prognostic and predictive factor in breast cancer[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2008, 46(3): 269-276.

- [9] Walter S, Peter R, Nadia D, et al. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer[J]. *Virchows Arch*, 2006, 449(1): 24-30.
- [10] Brys M. Androgens and androgen receptor; do they play a role in breast cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2000, 6(2): 433-438.
- [11] 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.
- [12] Park S, Koo J, Park HS, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(3): 488-492.
- [13] Bieche I, Parfait B, Tozlu S, et al. Quantitation of androgen receptor gene expression in sporadic breast tumors by real-time RT-PCR: evidence that MYC is an AR-regulated gene[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(9): 1521-1526.
- [14] Rong H, Shaheenah D, Michelle DH, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1867-1874.
- [15] Peters AA, Buchanan G, Ricciardelli C, et al. Androgen receptor inhibits estrogen receptor- α activity and is prognostic in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(15): 6131-6140.
- [16] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109(1): 25-32.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-04-22)

(上接第 2811 页)

- PKC α mediated induction of miRNA-101 in human hepatoma HepG2 cells[J]. *J Biomed Sci*, 2010, 17(1): 35.
- [8] Zhang JG, Guo JF, Liu DL, et al. MicroRNA-101 exerts tumor-suppressive functions in non-small cell lung cancer through directly targeting enhancer of zeste homolog 2 [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(4): 671-678.
- [9] Li S, Fu H, Wang Y, et al. MicroRNA-101 regulates expression of the v-fos FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog (FOS) oncogene in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2009, 49(4): 1194-1202.
- [10] Hiroki E, Akahira J, Suzuki F, et al. Changes in microRNA expression levels correlate with clinicopathological features and prognoses in endometrial serous adenocarcinomas[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(1): 241-249.
- [11] Friedman JM, Liang G, Liu CC, et al. The putative tumor suppressor microRNA-101 modulates the cancer epigenome by repressing the polycomb group protein EZH2

[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(6): 2623-2629.

- [12] Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(5): 672-675.
- [13] Xie Y, Todd NW, Liu Z, et al. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(2): 170-176.
- [14] Melar-New M, Laimins LA. Human Papillomaviruses modulate expression of MicroRNA 203 upon epithelial differentiation to control levels of p63 proteins[J]. *J Virol*, 2010, 84(10): 5212-5221.
- [15] Cai X, Li G, Laimins LA, et al. Human papillomavirus genotype 31 does not express detectable microRNA levels during latent or productive virus replication[J]. *J Virol* 2006, 80(21): 10890-10893.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-04-22)