

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201217.1244.004.html\(2020-12-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201217.1244.004.html(2020-12-17))

雄激素受体在不同分子分型乳腺癌中的表达及其与预后的关系*

刘延梅¹,马少君^{2△},马庆¹,张静¹

(陕西省人民医院;1.西院二病区;2.放射科,西安 710068)

[摘要] **目的** 探讨不同分子分型乳腺癌组织中雄激素受体(AR)的表达及其与多种临床病理参数、相关蛋白标志物及预后的关系。**方法** 选取该院 2011 年 1 月至 2014 年 12 月经病理确诊为乳腺癌的患者 393 例,通过免疫组织化学(IHC)法检测肿瘤组织 AR 表达水平,分析 AR 表达水平与不同临床病理参数及预后的相关性。**结果** 在 393 例乳腺癌组织中,AR 阳性表达率为 72.52%;AR 表达与组织学分级、淋巴结状况相关,与 AR 阴性肿瘤比较,AR 阳性表达肿瘤多表现为较低(I/II)的组织学分级($P < 0.001$)和淋巴结阴性($P = 0.003$);AR 表达与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体 2(HER-2)水平及 Ki-67 指数相关,与 AR 阴性肿瘤比较,AR 阳性肿瘤多表现为 ER 阳性($P < 0.001$)、PR 阳性($P = 0.013$)、HER-2 阳性($P < 0.001$)及 Ki-67 $< 14\%$ ($P = 0.033$);AR 阳性表达多见于 Luminal A 型(61.40%)、Luminal B 型(14.38%),少见在三阴性乳腺癌(TNBC,6.67%, $P < 0.001$)。在全部乳腺癌患者中,AR 阳性患者无病生存期(DFS)较长,预后较好($P < 0.001$)。多因素 Cox 回归分析显示 AR 表达($HR = 0.306, P < 0.001$)、HER-2($HR = 1.646, P = 0.043$)、TNBC 分型($HR = 1.610, P < 0.001$)是乳腺癌复发和预后独立影响因素;AR 阳性 TNBC 患者 DFS 较长,预后较好($P = 0.036$)。**结论** AR 表达与多种临床病理因素、蛋白标志物及分子分型存在相关性,AR 阳性表达关联较好的预后。

[关键词] 雄激素受体;临床病理特征;预后;乳腺肿瘤;分子分型**[中图分类号]** R739.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1526-05

Expression of androgen receptor in different molecular types of breast cancer and its relationship with prognosis*

LIU Yanmei¹, MA Shaojun^{2△}, MA Qing¹, ZHANG Jing¹

(1. Second Inpatients Area, West Hospital; 2. Department of Radiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression level of androgen receptor (AR) in different molecular types of breast cancer tissues and its relationship with multiple pathological parameters, related proteins markers and prognosis. **Methods** A total of 393 patients with pathologically diagnosed breast cancers in this hospital from January 2011 to December 2014 were selected. The AR expression level was tested by immunohistochemistry (IHC), and its correlation with different clinicopathological parameters and prognosis was analyzed. **Results** Among 393 cases of breast cancer tissues, the AR positive expression rate was 72.52%; the AR expression was correlated with histological grade and lymph node status. Compared with the AR-negative tumors, the AR positive expression tumors mainly manifested by the lower histological grade (I/II, $P < 0.001$) and lymph node negative ($P = 0.003$); the AR expression was correlated with the ER, PR and HER-2 levels and Ki-67 index, compared with the AR negative tumors, the AR-positive tumors were more expressed by ER positive ($P < 0.001$), PR positive ($P = 0.013$), HER 2 negative ($P < 0.001$), and Ki-67 $< 14\%$ ($P = 0.033$); the AR positive expression was more common in the luminal A type (61.40%), luminal B type (14.38%) and was rare in triple negative breast cancer (TNBC, 6.67%, $P < 0.001$); among all patients with breast cancer, the patients with AR positive had longer disease free survival (DFS) with good prognosis ($P < 0.001$); the multivariate Cox regression analysis showed that the AR expression ($HR = 0.306, P < 0.001$), HER2

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划一般项目(2020JM-667);陕西重点研发计划一般项目-社会发展领域(2020SF-056)。作者简介:刘延梅(1976—),主任医师,硕士,主要从事老年疾病及肿瘤的诊治研究。△ 通信作者,E-mail:ma20020407@163.com。

expression ($HR=1.646, P=0.043$) and TNBC classification ($HR=1.610, P<0.001$) were the independent factors of recurrence and prognosis in the patients with breast cancer; the AR positive patients with TNBC had longer DFS and better prognosis. **Conclusion** The AR expression has the correlation with multiple clinicopathological factors, protein markers and molecular types. The AR positive expression is associated with better prognosis.

[Key words] androgen receptor; clinicopathological features; prognosis; breast neoplasms; molecular classification

雄激素受体(AR),属于甾体核受体家族成员,AR可被其特异性配体结合后激活,导致构象受体改变,然后受体转位进入细胞核,在细胞核内发生二聚反应,该二聚体与其特异性的激素受体元件(HREs)结合^[1]。AR作为DNA结合的转录因子主要功能是调节基因表达。体外细胞系研究发现,AR能有效抑制雌激素受体(ER)的活化和增殖,促进细胞凋亡^[2]。AR在50%~88%的乳腺癌中表达,在ER阳性乳腺癌中平均表达率约为75%^[3],AR表达水平是预测疾病进展的重要因素,对于ER阳性乳腺癌,AR表达水平下调可使乳腺癌相关死亡的风险增加4倍^[4]。但在ER阴性和三阴性乳腺癌(TNBC)中,关于AR预后意义却不尽一致甚至相互矛盾^[5]。本研究旨在探讨乳腺癌AR表达水平,并分析其与多种临床病理参数、相关蛋白标志物及预后的相关性,期待为临床提供更多参考,从而有助于制订有效治疗计划和预后评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年1月至2014年12月在本院治疗并经病理确诊的女性乳腺癌患者393例,其中AR阳性患者285例,年龄25~87岁,中位53岁;AR阴性患者108例,年龄26~86岁,中位54岁;均为新发病例,病历资料完整,均为单侧原发性乳腺癌。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法(IHC)检测

AR、ER、孕激素受体(PR)检测试剂均购自福州迈新生物技术开发公司(均为即用型试剂盒)。AR、ER、PR和Ki-67所有标本经10%中性甲醛固定、常规脱水、二甲苯透明、石蜡包埋切片。IHC采用S-P法,肿瘤组织切片进行微波抗原修复,一抗为AR、ER、PR、人类表皮生长因子受体2(HER-2)单克隆抗体,用磷酸盐缓冲液(BPS)代替一抗进行阴性对照。ER、PR结果判定:≥10%的癌细胞核呈棕黄色染色判定为ER、PR阳性表达。HER-2结果判定:细胞膜无染色或小于10%的细胞膜较弱染色为(-),>10%的细胞膜部分较弱染色为(+),>10%的细胞膜完全较弱至中等棕黄染色为(++),>10%的细胞膜完全强棕黄染色为(+++),其中(+++)及(+++)判定为HER-2过表达或阳性表达。(++)用荧光原位杂交法(FISH)进行验证,FISH结果阳性判定为阳性,

相反则判定为阴性。Ki-67表达情况:细胞核染色大于或等于14%判定为高表达;细胞核染色小于14%判定为低表达。AR结果判定:肿瘤细胞胞质或胞核出现棕黄色颗粒为AR阳性染色,阳性细胞所占比例小于10%为AR阴性,阳性细胞所占比例大于或等于10%为AR阳性。

1.2.2 随访

通过门诊复查登记、电话联系等方式对患者随访,回顾60个月的随访资料,随访内容主要为患者是否生存及复发转移,主要观察指标为无病生存期(DFS),DFS定义为从诊断之日第1天至肿瘤复发或转移的时间,随访截止日期为2019年12月30日。

1.3 统计学处理

数据采用IBM SPSS Statistics 20统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验及Fisher精确概率法;用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,log-rank检验比较生存时间,多因素分析采用Cox回归模型分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AR在乳腺癌表达及与临床病理参数的关系

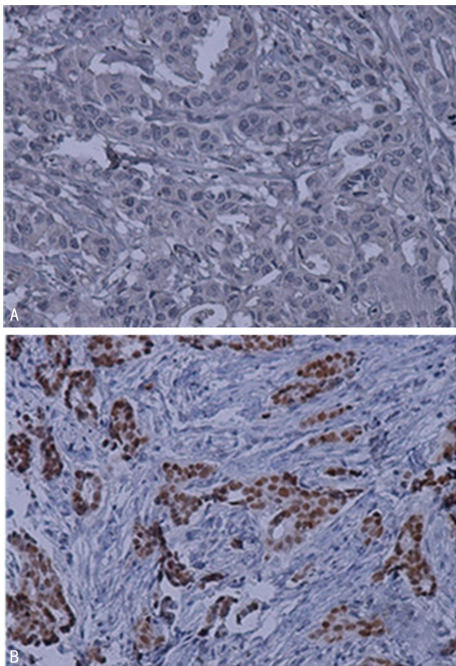
393例乳腺癌标本中,AR表达阳性285例(72.52%)。IHC染色结果显示,AR阴性表达未见细胞核染色,AR阳性表达见较多细胞核黄褐色颗粒状染色,见图1。AR表达与组织学分级及淋巴结状态明显相关,与AR阴性肿瘤比较,AR阳性肿瘤多表现为较低的(I/II)组织学分级及淋巴结阴性(37.04% vs. 63.16%, $P<0.001$; 28.70% vs. 44.91%, $P=0.003$);AR表达与年龄、肿瘤大小、月经状况、病理类型、血管侵犯无明显相关($P>0.05$),见表1。

表1 AR在乳腺癌的表达与临床病理参数的关系[n(%)]

临床病理参数	n	AR 阴性 (n=108)	AR 阳性 (n=285)	χ^2/F	P
年龄(岁)				3.002	0.233
<35	6	0	6(2.11)		
35~49	203	53(49.07)	150(52.63)		
≥50	184	55(50.93)	129(45.26)		
肿瘤大小(cm)				0.563	0.453
≤2	94	23(21.30)	71(24.91)		
>2	299	85(78.70)	214(75.09)		

续表 1 AR 在乳腺癌的表达与临床病理参数的关系[n(%)]

临床病理参数	n	AR 阴性 (n=108)	AR 阳性 (n=285)	χ^2/F	P
月经状况				0.879	0.348
绝经前	240	70(64.81)	170(59.65)		
绝经后	153	38(35.19)	115(40.35)		
病理类型				0.318	0.573
浸润性导管癌	257	73(67.59)	184(64.56)		
非浸润性导管癌	136	35(32.41)	101(35.44)		
血管侵犯				2.337	0.126
无	192	46(42.59)	146(51.23)		
有	201	62(57.41)	139(48.77)		
组织学分级				21.685	<0.001
I/II	220	40(37.04)	180(63.16)		
III	173	68(62.96)	105(36.84)		
淋巴结转移				8.542	0.003
无	159	31(28.70)	128(44.91)		
有	234	77(71.30)	157(55.09)		



A: AR 阴性表达; B: AR 阳性表达。

图 1 乳腺癌组织 AR 表达(IHC 染色, ×100)

2.2 AR 在乳腺癌表达与其他免疫标志物及乳腺癌分子分型的关系

AR 表达与 ER、PR、HER-2、Ki-67 明显相关,与 AR 阴性肿瘤比较,AR 阳性肿瘤多表现为 ER 阳性(21.30% vs. 63.86%, $P=0.013$)、PR 阳性(35.19% vs. 49.47%, $P<0.001$)、HER-2 阳性(12.04 vs. 32.63%, $P<0.001$)、Ki-67<14%(59.26 vs. 70.53%, $P=0.033$); AR 阳性表达多见于 Luminal A 型

(61.40%),其次为 Luminal B 型(14.38%),少见 TNBC(6.67%),AR 表达在乳腺癌不同分子分型中存在明显差异($P<0.001$),见表 2。

表 2 AR 在乳腺癌的表达与其他蛋白标志物表达及乳腺癌分子分型的相关性[n(%)]

项目	n	AR 阴性 (n=108)	AR 阳性 (n=285)	χ^2/F	P
ER				56.862	<0.001
阴性	188	85(78.70)	103(36.14)		
阳性	205	23(21.30)	182(63.86)		
PR				6.110	0.013
阴性	214	70(64.81)	144(50.53)		
阳性	179	38(35.19)	141(49.47)		
HER-2				16.865	<0.001
阴性	287	95(87.96)	192(67.37)		
阳性	106	13(12.04)	93(32.63)		
Ki-67				4.527	0.033
<14%	265	64(59.26)	201(70.53)		
≥14%	128	44(40.74)	84(29.47)		
分子分型				48.817	<0.001
Luminal A	209	34(31.48)	175(61.40)		
Luminal B	54	13(12.04)	41(14.38)		
HER-2 过表达	52	23(21.30)	29(10.18)		
TNBC	49	30(27.78)	19(6.67)		
Normal-like	29	8(7.41)	21(7.37)		

2.3 AR 表达与乳腺癌患者总的预后分析

在 60 个月随访中,全部乳腺癌患者无病生存率为 77.86%(306/393),22.14%(87/393)的患者因局部复发或远处转移而死亡。采用 log-rank 检验评价 AR 表达与 DFS 的关系,生存曲线见图 2。AR 阴性组中位 DFS 为 52.05 个月(95%CI: 47.936 ~ 56.062),AR 阳性组中位 DFS 为 59.98 个月(95%CI: 58.017 ~ 61.930);AR 表达与 DFS 明显相关,AR 阳性表达患者 DFS 较长,预后较好($P<0.001$);多因素 Cox 回归模型分析显示 AR 表达、HER-2、TNBC 为乳腺癌复发和预后独立影响因素,见表 3。

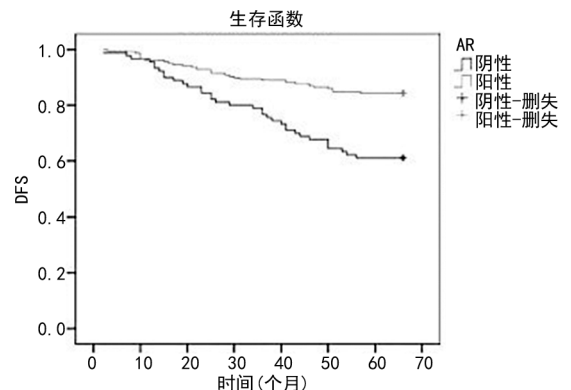


图 2 AR 表达与乳腺癌 DFS 的关系

2.4 AR 表达与 TNBC 的预后分析

在 49 例 TNBC 患者中,19 例(38.78%)AR 阳性,30 例(61.22%)AR 阴性。在 60 个月随访时间内,AR 阴性患者不良预后发生率(远处转移、复发或死亡发生率)为 43.33%(13/30),其中 4 例(13.33%)为疾病相关型死亡,1 例(3.33%)局部复发,8 例(26.67%)远处转移;AR 阳性患者具有较低的复发率,19 例患者仅 1 例(5.26%)远处转移、1 例(5.26%)复发,不良预后发生率为 10.53%(2/19);采用 log-rank 检验评价 AR 表达与 DFS 的关系,AR 阳性 TNBC 患者 DFS 较长,预后较好($P=0.038$),生存曲线见图 3。

表 3 DFS 多因素 Cox 回归分析

参数	HR	95%CI	P
HER2	1.646	1.010~2.712	0.043
AR	0.306	0.189~0.493	<0.001
TNBC	1.610	1.360~1.910	<0.001

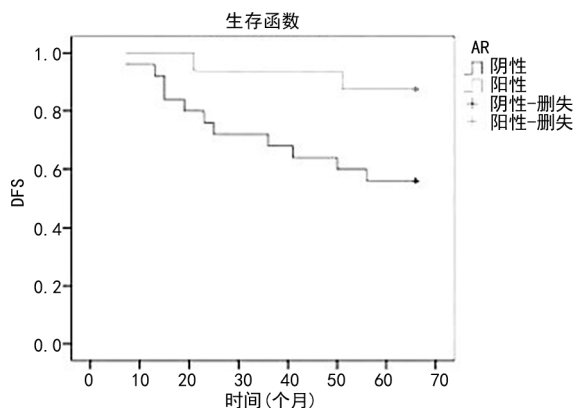


图 3 AR 表达与 TNBC 患者 DFS 的关系

3 讨论

AR 是配体激活的核转录因子甾体激素受体家族成员之一,与 ER、PR、糖皮质激素、视黄酮、甲状腺激素等受体具有共同的结构,AR 与位于靶基因启动子和增强子区域的雄激素反应元件结合,共同调节补充蛋白和形成活性转录复合物^[6]。众多学者致力于研究 AR 的表达水平及评估 AR 信号通路在乳腺癌发生、发展中的作用。

RAVDIN 等^[7]研究表明,AR 在乳腺癌的高表达常关联较好的临床病理指标及预后,如较低的转移率、较低的瘤细胞增生指数及低组织学分级、较高的五年生存率等。本研究中 AR 阳性表达关联较低组织学分级($P<0.001$)及淋巴结阴性($P=0.003$),与之部分相符合。AR 阳性表达是预后良好的指标,淋巴结阴性为其表现之一,年龄、肿瘤大小也是常规预后因素,但在本研究中却未显示与 AR 表达存在关联,可能与样本量大小及 AR 阳性截断值不同有关。

本研究中,在全部 393 例乳腺癌患者中 72.52% AR 表达阳性,36.14%的 ER 阴性和 50.53%的 PR 阴性患者 AR 表达阳性,ER 阴性及 PR 阴性肿瘤依照激素测量标准通常被认为受体阴性,但其仍含有大量 AR,AR 信号通路可能在乳腺癌中发挥重要致癌作用。本研究显示,AR 表达与 ER、PR 明显相关,与 AR 阴性比较,AR 阳性肿瘤多表现为 ER 阳性(21.30% vs. 63.86%, $P<0.001$)及 PR 阳性(35.19% vs. 49.47%, $P=0.013$),表明 AR 表达与 ER、PR 表达正相关,AR 与 ER 及 PR 可能存在协同作用或共表达作用。本研究还显示,AR 表达与 HER-2 明显相关,与 AR 阳性比较,AR 阴性肿瘤多表现为 HER-2 阴性(67.37% vs. 87.96%, $P<0.001$),AR 表达与 HER-2 表达负相关,说明 AR 与 HER-2 可能存在拮抗或抑制作用。此外,本研究中 AR 阳性较 AR 阴性肿瘤多表现为 Ki-67 < 14%(70.53 vs. 59.26%, $P=0.033$),AR 表达与 Ki-67 指数负相关,AR 与 Ki-67 存在拮抗或抑制作用,Ki-67 蛋白高表达与恶性肿瘤的发展、转移和不良预后高度相关,这些结论说明 AR 阳性表达为乳腺癌患者良性预后的保护因素,与文献[8-9]报道相符。本研究中 AR 阳性多见于 Luminal A 型(61.40%),其次为 Luminal B 型(14.38%);49 例 TNBC 患者中 30 例(61.22%)AR 表达阴性($P<0.001$),AR 表达在乳腺癌不同分子分型中存在明显差异($P<0.001$),表明 AR 表达缺失导致不良预后,这些结论也被本研究中预后分析所印证。本研究中 AR 阳性较 AR 阴性患者具有较长的 DFS,预后较好($P<0.001$)。多因素 Cox 模型回归分析显示 AR 表达($HR=0.306$, 95%CI: 0.189~0.493, $P<0.001$)、HER-2($HR=1.646$, 95%CI: 1.010~2.712, $P=0.043$)、TNBC($HR=1.610$, 95%CI: 1.360~1.910, $P<0.001$)为乳腺癌复发和预后独立影响因素,其中 AR 为保护因素。LOIBI 等^[6]研究认为,AR 独立预测病理完全缓解($OR=1.86$, 95%CI: 1.16~2.79, $P=0.0086$),AR 阳性较 AR 阴性乳腺癌患者具有更好的 DFS(AR 阳性 78.9% vs. AR 阴性 72.5%, $P=0.0329$)及总生存期(OS) (88.8% vs. 82.7%, $P=0.0234$),本研究结论与其相符。但 CHOI 等^[10]研究显示,AR 在单因素分析($P=0.026$)和多因素分析($P=0.008$)中为 OS 的不良预后指标,有待继续深入研究。

TNBC 是 ER、PR 及 HER-2 表达均为阴性的乳腺癌,TNBC 约占所有乳腺癌的 20%,与其他乳腺癌亚型相比,其预后不良,侵袭性强。AR 表达较普遍见于 ER 阳性乳腺癌,而在 TNBC 中 AR 表达率较低,约为 13.7%~64.3%^[11]。本研究中 49 例 TNBC 患

者 AR 阳性表达率为 38.78%，AR 阴性和 AR 阳性 TNBC 的复发、远处转移、病死率分别为 3.33% 和 5.26%、26.67% 和 5.26%、13.33% 和 0，AR 阴性较 AR 阳性 TNBC 具有较高转移风险，AR 阳性 TNBC 的 DFS 较长，预后较好 ($P=0.038$)，进一步说明 AR 表达缺失与更严重的预后相关，这与文献[12]结论“TNBC 中 AR 阳性表达明显关联较好的预后”一致，但与文献[13-14]的结论“AR 表达关联 TNBC 预后较差”相反，结论差异可能与样本规模、AR 评分方法、临床队列特征、治疗和随访时间等方面差异有关。

综上所述，AR 在乳腺癌中广泛表达，与多种临床病理因素、多种蛋白标志物及乳腺癌分子分型存在相关性。AR 阳性表达通常都与较好的临床预后相关，AR 是乳腺癌独立预后影响因素，可为临床乳腺癌靶向治疗提供依据。

参考文献

- [1] SHIDHAM V B, KOMOROWSKI R A, MACHHI J K. Androgen receptor expression in metastatic adenocarcinoma in females favors a breast primary [J]. *Diagn Pathol*, 2006, 34(1): 34-38.
- [2] NAHLEH Z. Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptor-negative breast cancer; an uncharted territory [J]. *Future Oncol*, 2008, 4(1): 15-21.
- [3] LEA O A, KVINNALAND S, THORSEN T. Improved measurement of androgen receptors in human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 1989, 49(24 Pt 1): 7162-7167.
- [4] RAKHA E A, EL-REHIM D A, PAISH C, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(18): 3149-3156.
- [5] GASPARINI P, FASSAN M, CASCIONE L, et al. Androgen receptor status is a prognostic marker in non-Basal triple negative breast cancers and determines novel therapeutic options [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88525.
- [6] LOIBI S, MULLER B M, MINCKWITZ G V, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(2): 477-487.
- [7] RAVDIN P M, SIMINOFF P M, DAVIS G J, et al. Computer program to assist in making Decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer [J]. *J Clin*, 2011, 19(4): 980-991.
- [8] BAUER C, PEIGNE V, GISSELBRECHT M, et al. Unusual presentation of myeloma in an elderly woman: Breast and cutaneous involvement [J]. *E11r J Intern Med*, 2018, 19(2): 150-151.
- [9] 高仁里, 张丹, 叶慧英, 等. 乳腺癌中雄激素受体的表达及与雌激素、孕激素受体表达的关系 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(11): 1073-1076.
- [10] CHOI J E, KANG S H, LEE S J, et al. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1): 82-95.
- [11] HAMMOND M E, HAYES D F, DOWSETT M, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immuno-histochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 28: 2784-2795.
- [12] BOZOVIC-SPASOJEVIC I, ZARDVAS D, BROHEE S, et al. The prognostic role of androgen receptor in patients with early-stage breast cancer; a meta-analysis of clinical and gene expression data [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(11): 2702-2712.
- [13] DIECI M, TSVETKOVA V, GRIGUOLO G, et al. Androgen receptor expression and association with distant disease-free survival in triple negative breast cancer: analysis of 263 patients treated with standard therapy for stage i-iii disease [J]. *Front Oncol*, 2007(9): 452-458.
- [14] RYU E B, CHANG J M, SEO M, et al. Tumour volume doubling time of molecular breast cancer subtypes assessed by serial breast ultrasound [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24: 2227-2235.