· 论著 ·

雄激素受体在乳腺癌组织中的表达及其对乳腺癌复发转移的预测价值

许焱，杨鑫苗，张永强，丁丽
（北京医院肿瘤内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院，北京 100730）

［摘要］ **目的** 探讨雄激素受体（AR）在乳腺癌组织中的表达情况，以及 AR 的表达与患者复发转移的关系。**方法** 选取 2015 年 10 月至 2019 年 8 月就诊于北京医院乳腺外科及肿瘤内科患者共 235 例，应用免疫组织化学技术检测癌组织中 AR 的表达，并采用 χ^2 检验比较患者年龄、分子分型、肿瘤大小、淋巴结转移情况、组织学分级及雌激素受体、孕激素受体、Ki67、人类表皮生长因子受体 2（HER2）的表达情况与 AR 表达的关系；根据患者肿瘤复发转移的情况，通过 χ^2 检验、单因素及多因素分析，分析患者无病生存期（DFS）与 AR 的表达是否相关。**结果** AR 在 77.9% 的乳腺癌组织中有阳性表达，雌激素受体阳性的患者，AR 阳性率高达 84%（$P<0.05$）。年龄≥65 岁的患者 AR 阳性表达率更高 88.1%（$P<0.05$），在三阴性乳腺癌患者中 AR 阳性表达率更低（51.7%，$P<0.05$）。中位随访时间 35 个月（2～120 月），共有 72 例患者出现复发转移，复发转移患者 AR 阳性率低于未复发的患者（$P<0.05$），AR 阴性的患者有更易复发的趋势（$P=0.072$）。AR 阳性和阴性患者的 DFS 分别为 67 月与 46 月，差异无统计学意义（$P=0.070$）。**结论** AR 在 77.9% 的乳腺癌组织中有阳性表达，AR 阴性的乳腺癌患者可能更易出现复发转移。

［关键词］ 乳腺肿瘤；受体，雄激素；复发；肿瘤转移
DOI：10.3969/J.issn.1672-6790.2020.06.009

Androgen receptor expression in breast cancer tissues and its predictive value for recurrence and metastasis of breast cancer

Xu Yan, Yang Xinmiao, Zhang Yongqiang, Ding Li (Department of Oncology, Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatrics Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing 100730, *China)*
*Corresponding author: Ding Li, Email: doctording*2012@163.*com*

［**Abstract**］ **Objective** To detect the androgen receptor (AR) expression in breast cancer tissues and the relationship between AR expression and patients' recurrence and metastasis. **Methods** A total of 235 cases of breast surgery and oncology patients in Beijing hospital were selected from October 2015 to August 2019, Immunohistochemistry was used to detect the expression of AR in cancer tissues, and χ^2 test was used to compare the relationship of AR expression in patients with age, molecular subtype, tumor size, lymph node metastasis, histological grade, the expression of estrogen receptor, progesterone receptor, Ki67, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). According to the recurrence and metastasis of tumor, χ^2 test, univariate and multivariate analysis were conducted to analyze the difference in AR expression between patients with recurrence and without recurrence. **Results** AR was positively expressed in 77.9% of breast cancer tissues, and AR positive was rate up to 84% in patients with hormone receptor positive ($P<0.05$). The positive expression rate of AR was 88.1% ($P<0.05$) higher in patients with age ≥65, and 51.7% ($P<0.05$) lower in triple negative breast cancer patients. The median follow-up time was 35 months (2 – 120 m). A total of 72 patients had recurrence and metastasis, and the positive rate of AR in patients with recurrence and metastasis was lower than that in patients without recurrence ($P<0.05$). Patients with negative AR tended to be more likely to relapse ($P=0.072$). The disease-free survival (DFS) of AR positive and negative patients were 67 months vs. 46 months, respectively. There

基金项目：国家自然科学基金面上项目（81972199）
作者简介：许焱，主治医师，Email：18618168070@163.com
通信作者：丁丽，副主任医师，Email：doctording2012@163.com

was no statistically significant difference ($P = 0.070$). **Conclusion** AR is positively expressed in 77.9% of breast cancer tissues. Breast cancer patients with negative AR may be more prone to recurrence and metastasis.

[**Keywords**] Breast neoplasms; Receptors, androgen; Recurrence; Neoplasm metastasis

与雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)一样,雄激素受体(AR)也是一种类固醇激素核蛋白,雄激素和雄激素受体在乳腺癌发生中的作用一直是一个有争议的问题[1]。研究发现,雄激素水平高预示乳腺癌复发[2]。相反,调节雄激素生物学效应的雄激素受体,常被认为是一个预后良好的指标,其阳性与较好的无病生存期(DFS)和总生存(OS)显著相关[3]。此外,最近的两项荟萃分析也证实 AR 表达与乳腺癌的良好预后有关[4-5]。本研究的目的在于探明 AR 在乳腺癌组织中的表达情况,以及 AR 的表达与患者复发转移的关系,进一步阐明 AR 对于乳腺癌患者复发转移的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 10 月至 2019 年 8 月就诊于北京医院乳腺外科及肿瘤内科确诊乳腺癌的患者共 235 例,其中 205 例浸润性导管癌,5 例导管内癌,6 例混合型,4 例大汗腺癌,3 例浸润性小叶癌,3 例神经内分泌癌,2 例黏液癌,2 例髓样癌,2 例乳头状癌,2 例导管原位癌,1 例鳞癌。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①有病理标本明确诊断乳腺癌;②有组织学病理检测;③有完整的免疫组织化学检测,其中包括 AR 检测;④有详细的临床或病理分期信息。排除标准:①无病理诊断的患者;②仅有细胞学诊断结果;③免疫组织化学未进行 AR 检测;④无详细的临床或病理分期信息。

1.3 方法 本组患者病理诊断均经本院 2 名病理科医生共同诊断,数值型结果采用两者的均值作为最终的诊断结果。对 AR、ER、PR、人类表皮生长因子受体 2(HER2)及 Ki-67 的结果评判采用免疫组织化学法进行检测,记录肿瘤细胞阳性染色比例和染色强度。

免疫组织化学结果判定:(1)乳腺癌 AR 蛋白表达定位于细胞核,以阳性细胞≥1% 为阳性[6];(2)ER 和 PR 以细胞核阳性细胞≥1% 为阳性;(3)HER2 阳性以胞膜强阳性细胞 >10% 为标准,FISH 基因扩增见于 HER2 基因拷贝数≥6 或 HER2/CEP17 比值≥2[6];(4)Ki-67 高表达界定为≥14%,Ki-67 低表达界定为 <14%[7];(5)所有患者按照 AJCC 第 7 版进行 pTNM 分期;(6)根据 St. Gallen 会议共识确定 4 个亚型:Luminal A 型[ER 和(或)PR 阳性、HER2 阴性、Ki-67 低表达];Luminal B 型[ER 和(或)PR 阳性、HER2 阴性、Ki-67 高表达;或 ER 和(或)PR 阳性,HER2 过表达或扩增,任何 Ki-67];HER2 过表达型[HER2 过表达或扩增,ER 和(或)PR 阴性]和三阴性乳腺癌(ER 和 PR 阴性,HER2 阴性)[7]。比较 AR 在不同临床病理类型和分子亚型中的表达差异。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。AR 表达程度与患者年龄、淋巴结转移情况、肿瘤大小、乳腺癌组织学分级及 ER、PR、Ki67、HER2 表达情况的关系采用 χ^2 检验。应用 Cox 比例风险回归模型分析影响乳腺癌复发转移的各临床病理因素。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

随访所有患者复发转移情况,中位随访时间 35 个月(范围为 2 ~ 120 月),其中 72 例复发转移,154 例未复发转移,9 例患者失访。复发转移的患者中有 37 例为内脏转移。

2.1 AR 的表达与患者年龄、淋巴结转移情况、肿瘤大小、乳腺癌组织学分级及 ER、PR、Ki67、HER2 表达情况的关系 AR 阳性的患者占总体患者的 77.9%,年龄≥65 岁的患者阳性表达比例更高 88.1%($P < 0.05$),在三阴性乳腺癌患者中 AR 阳性表达率(51.7%)显著低于其他分子分型(77.3% ~ 82.9%),$P < 0.05$。ER、PR 阳性的患者 AR 阳性率也明显增高,尤其是 ER 阳性的患者,AR 阳性率达到 84.0%($P < 0.05$)。而不同肿瘤大小、是否存在淋巴结转移、不同肿瘤组织学分级以及 Ki67 与 HER2 的表达与 AR 的表达之间差异无统计学意义。见表 1。

2.2 AR 的表达与患者复发转移的关系 在复发转移的患者中,AR 阴性的患者占 27.8%,比未复发的患者所占的比例 16.9% 显著升高($\chi^2 = 3.592$, $P = 0.045$),在 AR 阴性的患者中复发率达到43.5%(20/46),而 AR 阳性的患者复发率仅有 28.9%(52/180)。通过 Cox 回归单因素分析发现 AR 阴性的患者有更易复发的趋势($P = 0.072$),而分子分型、肿块大小及淋巴结转移情况显著影响了患者的

复发转移发生情况。见表 2。

表 1　乳腺癌患者 AR 的表达与年龄、淋巴结转移、肿瘤大小、组织学分级及 ER、PR、Ki67、HER2 表达的关系[例(%)]

项目	例数	AR 阳性	AR 阴性	χ^2 值	*P* 值
年龄				5.645	0.018
≥65 岁	67	59(88.1)	8(11.9)		
<65 岁	168	124(73.8)	44(26.2)		
分子分型				13.768	0.003
Luminal A	44	34(77.3)	10(22.7)		
Luminal B	152	126(82.9)	26(17.1)		
HER2 过表达	10	8(80.0)	2(20.0)		
三阴性	29	15(51.7)	14(48.3)		
肿瘤大小				4.317	0.116
T_1	108	89(82.4)	19(17.6)		
T_2	111	80(72.1)	31(27.9)		
$T_{3\text{-}4}$	16	14(87.5)	2(12.5)		
淋巴结转移				0.147	0.410
无	112	86(76.8)	26(23.2)		
有	123	97(78.9)	26(21.1)		
组织学分级				5.093	0.078
1 级	27	25(92.6)	2(7.4)		
2 级	130	102(78.5)	28(21.5)		
3 级	78	56(71.8)	22(28.2)		
ER				13.214	<0.001
阴性	66	41(62.1)	25(37.9)		
阳性	169	142(84.0)	27(16.0)		
PR				5.432	0.020
阴性	61	41(67.2)	20(32.8)		
阳性	174	142(81.6)	32(18.4)		
Ki67				0.497	0.296
≥14	176	139(79.0)	37(19.0)		
<14	59	44(74.6)	15(25.4)		
HER2				1.115	0.190
阴性	167	127(76.0)	40(24.0)		
阳性	68	56(82.4)	12(17.6)		
总计	235	183(77.9)	52(22.1)		

注：AR 为雄激素受体；ER 为雌激素受体；PR 为孕激素受体；HER2 为人类表皮生长因子受体 2；三阴性为 ER 和 PR 阴性，HER2 阴性；下表同

将此 3 个因素纳入多因素分析中发现，AR 阴性患者可能更易复发转移，但差异无统计学意义（$P=0.100$），见表 3。比较 AR 阳性患者和阴性患者中位 DFS，AR 阳性和阴性患者的中位 DFS 分别为 67 月和 46 月（$P=0.070$），差异无统计学意义。

表 2　单因素分析患者临床病理特征与复发转移的关系

临床病理特征	*P* 值	*HR* 值	95% *CI*
AR	0.072	1.616	0.953 ~ 2.738
年龄	0.316	0.990	0.970 ~ 1.010
肿块大小			
T_1	<0.001		
T_2	<0.001	0.458	0.322 ~ 0.653
$T_{3\text{-}4}$	0.256	0.832	0.605 ~ 1.143
淋巴结转移			
N_0	<0.001		
N_1	0.050	0.717	0.514 ~ 1.000
$N_{2\text{-}3}$	0.071	0.695	0.468 ~ 1.032
组织学分级			
高	0.322		
中	0.961	17.499	0.000 ~ 5.828
低	0.956	24.158	0.000 ~ 8.047
分子分型			
Luminal A	<0.001		
Luminal B	<0.001	0.318	0.177 ~ 0.571
HER2 过表达	0.059	0.699	0.482 ~ 1.04
三阴性	0.003	2.683	1.396 ~ 5.157

表 3　多因素回归分析 AR 与复发转移的相关性

临床病理特征	*P* 值	*HR* 值	95% *CI*
肿块最大径			
T_1	0.002		
T_2	0.001	0.272	0.127 ~ 0.583
$T_{3\text{-}4}$	0.085	0.529	0.256 ~ 1.093
淋巴结转移数			
N_0	0.014		
N_1	0.004	0.437	0.248 ~ 0.767
$N_{2\text{-}3}$	0.114	0.582	0.297 ~ 1.138
分子分型			
Luminal A	0.002		
Luminal B	0.001	0.225	0.095 ~ 0.534
HER2 过表达	0.020	0.499	0.277 ~ 0.898
三阴性	0.581	1.317	0.496 ~ 3.495
AR	0.100	1.577	0.917 ~ 2.714

3 讨论

与 ER 和 PR 一样,AR 也是一种类固醇激素核蛋白,经常在乳腺上皮细胞和乳腺癌细胞中表达[3]。AR 在乳腺癌中的临床意义和功能作用尚未得到很好的阐明[8]。乳腺癌细胞系的体外研究也取得了不同的结果,有报道 AR 是一种肿瘤抑制因子[9],而有人认为 AR 是一种致癌蛋白[10]。2012 年有研究[11]发现,在 980 例中国乳腺癌患者中,77% 的患者有 AR 表达,高于 ER 及 PR 的表达率。近年研究发现 AR 在中国乳腺癌患者中的阳性表达率为 64.2% ~88.5%,而且与 ER、PR 的阳性表达呈正相关[12-15]。本研究发现 AR 阳性的患者占总体患者的 77.9%,ER、PR 阳性患者的 AR 表达高于 ER、PR 阴性患者,尤其是 ER 阳性的患者(84.0%)。

三阴性乳腺癌(TNBC)是一种以缺乏 ER、PR 和 HER2 受体表达为特征的侵袭性亚型。目前研究治疗 TNBC 的几个靶点之一是雄激素受体(AR),在三阴性乳腺癌中,AR 的表达率为 10% ~43%[16-19]。AR 在大于 50% 的 TNBC 中有表达[11],这与本研究结果相似(51.7%),而在近年研究中提示 TNBC 中 AR 的阳性率为 20.6% ~44%[12-15]。在 TNBC 中 AR 的表达率是明显低于其他分子亚型的。

有大约 30% 的早期乳腺癌患者会出现复发转移[20],而乳腺癌患者的死亡主要与复发转移病灶相关,所以肿瘤的复发转移的预防是降低乳腺癌死亡率的重要手段。雄激素和雄激素受体在乳腺癌发生中的作用存在争议。研究[1]发现,双氢睾酮(DHT)能够以 AR 依赖/雌激素受体无关的方式诱导乳腺癌细胞上皮细胞向间质细胞的转化,故 AR 的高表达与预后不良有关。临床研究发现 AR 阳性与较好的 DFS 和 OS 显著相关,被认为是一个良好的预后指标[3,21-23]。本研究发现 AR 阳性与更低的复发转移率显著相关($P<0.05$),在单因素及多因素分析中发现,这种良好的预后也许与雌激素受体有关,因为 ER 阳性的患者 AR 表达率明显升高(84.0%),而雌激素受体阳性的患者复发转移率明显低于阴性的患者。此前也有研究认为,AR 表达与所有乳腺癌类型患者复发风险较低和 ER 阳性患者 OS 较好相关[4]。AR 也可能是一个不依赖雌激素受体的独立预后因素。本研究结果,单因素及多因素分析 AR 的表达均预示着复发转移率更低,虽然有一定的趋势($P=0.070$),但差异无统计学意义;也许与病例数较少相关,也有可能 AR 在影响肿瘤生长转移的过程中会受到很多因素的影响。还需要更多的研究,进一步明确 AR 与肿瘤生长转移的关系。

综上所述,AR 在中国人乳腺癌组织中表达率较高,而 AR 阴性的乳腺癌患者的复发转移率可能高于阳性的患者。

参考文献

[1] FENG J, LI L, ZHANG N, et al. Androgen and AR contribute to breast cancer development and metastasis: an insight of mechanisms[J]. Oncogene, 2017, 36(20): 2775-2790.

[2] BERRINO F, PASANISI P, BELLATI C, et al. Serum testosterone levels and breast cancer recurrence[J]. Int J Cancer, 2005, 113(3): 499-502.

[3] HONMA N, HORII R, IWASE T, et al. Clinical importance of androgen receptor in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen monotherapy[J]. Breast Cancer, 2013, 20(4): 323-330.

[4] QU Q, MAO Y, FEI X C, et al. The impact of androgen receptor expression on breast cancer survival: a retrospective study and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82650. DOI: 10.1371/journal.pone.0082650. eCollection 2013.

[5] VERA-BADILLO F E, TEMPLETON A J, DE G P, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 107(10): djt319.

[6] SAFARPOUR D, PAKNESHAN S, TAVASSOLI F A. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? [J]. Am J Cancer Res, 2014, 4(4): 353.

[7] DELLAPASQUA S, MAISONNEUVE P, VIALE G, et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome of apocrine breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2013, 13(2): 95-102.

[8] SUZUKI T, MIKI Y, TAKAGI K, et al. Androgens in human breast carcinoma[J]. Med Mol Morphol, 2010, 43(2): 75-81.

[9] NARAYANAN R, AHN S, CHENEY M D, et al. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) negatively regulate triple-negative breast cancer growth and epithelial: mesenchymal stem cell signaling[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e103202. DOI: 10.1371/journal.pone.0103202. eCollection 2014.

[10] GARAY J P, KARAKAS B, ABUKHDEIR A M, et al. The growth response to androgen receptor signaling in ER α-negative human breast cells is dependent on p21 and mediated by MAPK activation[J]. Breast Cancer Res, 2012,