

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.18.011
文章编号: 1005-8982 (2021) 18-0055-05

临床研究·论著

雄激素受体在雌激素受体阳性乳腺癌患者中的表达及其临床意义

路珩¹, 张一奇²

(锦州医科大学附属第一医院 1. 心胸外科, 2. 乳腺外科, 辽宁 沈阳 121001)

摘要: **目的** 探讨雄激素受体(AR)在雌激素受体(ER)阳性乳腺癌患者中的表达及与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取2012年10月—2013年8月锦州医科大学附属第一医院收治的ER阳性乳腺癌患者108例,采用免疫组织化学法检测AR表达水平。分析AR与患者临床病理特征及预后的关系。**结果** 108例ER阳性乳腺癌患者中,有72例(66.7%)AR阳性。AR阳性患者与AR阴性患者的T分期、组织学分级、PR表达比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。AR阳性的ER阳性患者总生存期(OS)和无病生存期(DFS)长于AR阴性的ER阳性患者($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,AR是影响ER阳性乳腺癌患者OS [$\hat{OR} = 0.440(95\% \text{ CI}: 0.206, 0.937)$]和DFS [$\hat{OR} = 0.359(95\% \text{ CI}: 0.135, 0.949)$]的影响因素。**结论** 一定数量的ER阳性乳腺癌患者AR呈阳性,AR可以作为ER阳性乳腺癌患者的预后指标或治疗靶点。

关键词: 雌激素受体阳性乳腺癌; 雄激素受体; 预后

中图分类号: R736.8

文献标识码: A

Expression and significance of androgen receptor in estrogen receptor-positive breast cancer

Heng Lu¹, Yi-qi Zhang²

(1. Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of androgen receptor (AR) in estrogen receptor (ER)-positive breast cancer and its relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** The AR expression of 108 patients with ER-positive breast cancer in the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University from October 2012 to August 2013 was investigated by immunohistochemical staining. The relationship of AR expression with clinicopathological characteristics and clinical outcomes was analyzed. **Results** The positive rate of AR in 108 ER-positive breast cancer patients was 66.7% (72/108). AR-positive and AR-negative patients exhibited differences in T stage, histological grade, and progesterone receptor (PR) expression ($P < 0.05$). The overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of AR-positive patients were greater than those of AR-negative patients ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that AR expression was a prognostic factor for OS [$\hat{OR} = 0.440(95\% \text{ CI}: 0.206, 0.937)$] and DFS [$\hat{OR} = 0.359(95\% \text{ CI}: 0.135, 0.949)$] of patients with ER-positive breast cancer. **Conclusions** A part of ER-positive breast cancer patients are AR-positive, and AR can serve as a prognostic factor and therapeutic target for ER-positive breast cancer patients.

Keywords: androgen receptor; estrogen receptor-positive breast cancer; prognosis

收稿日期: 2021-03-17

[通信作者] 张一奇, E-mail: xqxgl2009@163.com; Tel: 18841617682

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤^[1]。鉴于不同分子分型的乳腺癌具有显著异质性，寻求预后标志物及治疗策略刻不容缓。一般认为雄激素受体(androren receptor, AR)在男性的生理及病理过程中发挥重要作用，但近年来AR在乳腺癌中的研究不断深入并被广泛关注^[2]。与雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)相似，AR也属于类固醇核受体家族^[3]。Luminal型乳腺癌以ER阳性为分子生物学特征，AR在其发生、发展中发挥重要的生物学作用，但AR在ER阳性乳腺癌患者中的表达及预后方面的价值仍存在争议^[4]。本研究旨在分析ER阳性乳腺癌患者的AR表达，以及AR与各临床病理特征的关系，探索AR预测ER阳性乳腺癌患者预后的可行性。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取2012年10月—2013年8月锦州医科大学附属第一医院收治的ER阳性乳腺癌患者108例。年龄26~74岁，中位年龄51岁。纳入标准：①病理证实为无远处转移的浸润性乳腺癌且免疫组织化学检测ER为阳性($\geq 1\%$)；②术前未行任何治疗；③患者行规范手术治疗且术后根据美国国立综合癌症网络指南行标准治疗；④有完整的临床病理资料及随访资料；⑤患者均签署知情同意书。排除标准：①男性乳腺癌；②合并其他原发疾病。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学 对108例石蜡包埋的乳腺癌组织标本进行切片，切片厚度约4 μm ，脱蜡后进行抗原修复，采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结(streptavidin-peroxidase, SP)法检测AR表达。SP试剂盒及二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)试剂盒购自北京中杉生物科技有限公司，AR抗体(1:100)购自武汉三鹰生物技术有限公司。严格按照说明书进行实验操作，DAB显色后苏木精复染，封片。PBS缓冲液为一抗阴性对照，用已知AR阳性的前列腺组织作为阳性对照。

1.2.2 结果判定 由2位病理科医生在单盲条件下进行结果判定。镜下100个细胞内核表达阳性细胞数 > 10 个定义为AR阳性。

1.3 随访

采用电话及门诊登记等方式进行随访，随访时间从术后第1天开始至复发、转移、死亡或截止时间，截至时间为2019年6月30日。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计数资料以率(%)表示，比较用 χ^2 检验；Kaplan-Meier法绘制生存曲线，比较用Log-rank χ^2 检验；影响因素的分析用多因素Cox回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AR表达情况

AR主要在细胞核中表达。108例ER阳性乳腺癌患者中，有72例(66.7%)AR阳性(见图1)，36例(33.3%)AR阴性(见图2)。

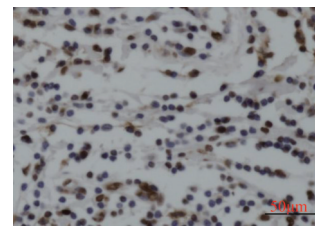


图1 ER阳性乳腺癌组织中AR阳性表达 (DAB $\times 400$)

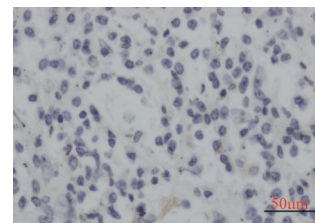


图2 ER阳性乳腺癌组织中AR阴性表达 (DAB $\times 400$)

2.2 AR表达与患者临床病理特征的关系

不同T分期、组织学分级及PR表达患者的AR阳性率比较，经 χ^2 检验，差异有统计学意义($P < 0.05$)，AR阳性率在低T分期、低组织学分级及PR阳性表达患者中较高。不同年龄、N分期、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)表达及Ki-67表达患者的AR阳性率比较，经 χ^2 检验，差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 不同临床病理特征患者的 AR 阳性率比较

临床病理特征	n	AR 阳性 例(%)	χ^2 值	P 值
年龄				
≤ 50 岁	38	27(71.1)	0.508	0.476
> 50 岁	70	45(64.3)		
T 分期				
T ₁ 、T ₂	68	51(75.0)	5.738	0.017
T ₃	40	21(52.5)		
N 分期				
N ₀	65	47(72.3)	2.338	0.126
N ₁₋₃	43	25(58.1)		
组织学分级				
G ₁ 、G ₂	78	58(74.4)	7.477	0.006
G ₃	30	14(46.7)		
PR				
阴性	37	20(54.1)	4.029	0.045
阳性	71	52(73.2)		
HER2				
阴性	75	50(66.7)	0.369	0.543
阳性	33	20(60.6)		
Ki-67				
≤ 20%	41	30(73.2)	1.258	0.262
> 20%	67	42(62.7)		

2.3 AR 与患者预后的关系

AR 阳性与 AR 阴性患者的总生存期 (overall survival, OS) 和无病生存期 (disease-free survival, DFS) 比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.020$ 和 7.111 , $P=0.014$ 和 0.008), AR 阳性患者的 OS 和 DFS 较长。见图 3、4。

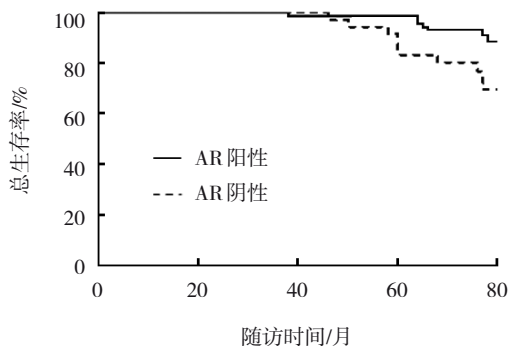


图 3 不同 AR 表达患者的总生存曲线

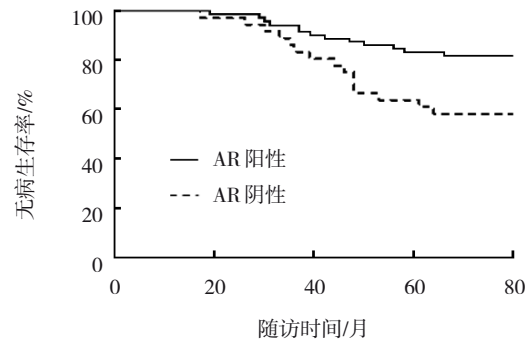


图 4 不同 AR 表达患者的无病生存曲线

不同 T 分期、N 分期、AR 表达患者的 OS 比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同年龄、组织学分级、PR、HER2、Ki-67 表达患者的 OS 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

不同 N 分期、AR 表达患者的 DFS 比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同年龄、T 分期、组织学分级、PR、HER2、Ki-67 表达患者的 DFS 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 影响 ER 阳性乳腺癌患者预后的单因素分析参数

因素	OS		DFS	
	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值
年龄	0.308	0.578	0.037	0.848
T 分期	5.104	0.025	0.512	0.472
N 分期	6.218	0.014	4.557	0.038
组织学分级	0.471	0.485	0.047	0.828
PR	0.416	0.515	0.510	0.469
HER2	0.615	0.425	2.639	0.097
Ki-67	0.055	0.814	0.549	0.470
AR	6.451	0.010	5.429	0.021

进一步将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素 Cox 回归分析, 结果显示: AR 阳性 [$\hat{O}R=0.440$ (95% CI: 0.206, 0.937)]、N 分期 [$\hat{O}R=2.231$ (95% CI: 1.030, 4.829)] 是影响 ER 阳性患者 OS 预后的影响因素; AR 阳性 [$\hat{O}R=0.359$ (95% CI: 0.135, 0.949)] 是影响 ER 阳性患者 DFS 预后的影响因素。见表 3。

表3 影响ER阳性乳腺癌患者预后的多因素分析参数

因素	OS				DFS			
	$\hat{O}R$	95% CI		P值	$\hat{O}R$	95% CI		P值
		下限	上限			下限	上限	
T分期	2.051	0.953	4.413	0.061	-	-	-	-
N分期	2.231	1.030	4.829	0.042	2.525	0.936	6.884	0.070
AR	0.440	0.206	0.937	0.033	0.359	0.135	0.949	0.039

3 讨论

基于雌激素受体阳性的内分泌治疗已得到深入研究，是目前治疗激素受体阳性乳腺癌的重要方式，但随之而来的另一个问题是内分泌治疗的耐药性。因此，临床上必须寻找新的治疗靶点以提高乳腺癌治疗的有效率^[5]。以AR为靶点治疗前列腺癌的成功经验给乳腺癌的治疗带来了信心，近年来引起人们的广泛关注^[6]。

AR与雄激素结合后调节下游基因的转录，进而发挥生物学作用。然而，雄激素在乳腺癌中的作用仍然存在争议，因此研究雄激素和AR在乳腺癌中的作用机制迫在眉睫。60%~80%乳腺癌患者AR呈阳性，甚至超过ER、PR的阳性率，这取决于不同的抗体及对AR阳性的定义^[7-8]。本研究发现66.7% ER阳性乳腺癌患者AR呈阳性表达，且与肿瘤直径小、组织学分级低及PR阳性呈正相关，与年龄、N分期、HER2表达及Ki-67表达无关。AR与多种预后不良指标呈负相关，提示AR在抑制ER阳性乳腺癌的发生、发展中发挥重要作用。

国内外有关AR与乳腺癌患者预后的研究结果差异较大。据报道，AR阳性表达在功能上对乳腺癌具有双重调控作用，AR表达与ER表达高度一致，并与ER存在错综复杂的交互作用^[9]。令人惊讶的是，AR和ER可以利用相似的顺式调控区域，AR与ER竞争结合雌激素反应元件进而减弱ER的转录活性^[10]。一些研究表明，在ER阳性且AR阳性的乳腺癌患者中，AR导致细胞凋亡，AR和ER的共表达是预示患者预后良好的预测因素^[11-12]。相反，在ER阴性AR阳性的乳腺癌中，AR通过结合雄激素反应元件导致细胞增殖，成为不良预后因子^[13]。然而，也有研究表明在三阴性乳腺癌中，AR阳性与OS和DFS呈正相关^[14]。本研究发现，在ER阳性患者中AR阳性患者较AR阴性患者的OS及

DFS时间均明显延长，AR是影响ER阳性乳腺癌患者OS和DFS的独立因素，N分期是影响ER阳性患者OS的独立因素。AR靶向治疗在乳腺癌研究中处于发展阶段，并初步显示出了不错的疗效^[15]。事实上，这些数据表明AR表达评估可为乳腺癌患者的预后提供额外信息，并为AR靶向治疗提供机会。

综上所述，本研究初步分析了ER阳性乳腺癌患者AR的表达及预后价值，为AR成为ER阳性乳腺癌患者治疗靶点提供重要的依据。

参 考 文 献：

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] GERRATANA L, BASILE D, BUONO G, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: a potential target for the targetless subtype[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 68: 102-110.
- [3] TAN M H, LI J, XU H E, et al. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(1): 3-23.
- [4] AGRAWAL A, ZIOLKOWSKO P, GRZEBIENIAK Z, et al. Expression of androgen receptor in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2016, 24(8): 550-555.
- [5] NAGINI S. Breast cancer: current molecular therapeutic targets and new players[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017, 17(2): 152-163.
- [6] SALVI S, BONAFE M, BRAVACCINI S. Androgen receptor in breast cancer: a wolf in sheep's clothing? A lesson from prostate cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2019.
- [7] 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.
- [8] KENSLER K H, POOLE E M, HENG Y J, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival: results from the nurses' health studies[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(7): 700-708.
- [9] ELEBRO K, BORGQUIST S, SIMINSSIN M, et al. Combined

- androgen and estrogen receptor status in breast cancer: treatment prediction and prognosis in a population-based prospective cohort[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(16): 3640-3650.
- [10] PIZON M, LUX D, PACHMANN U, et al. Influence of endocrine therapy on the ratio of androgen receptor (AR) to estrogen receptor (ER) positive circulating epithelial tumor cells (CETCs) in breast cancer[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 356.
- [11] BASILE D, CINAUSERO M, IACONO D, et al. Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: beyond expression[J]. Cancer Treat Rev, 2017, 61: 15-22.
- [12] CASTELLANO I, CHIUSA L, VANDONE A M, et al. A simple and reproducible prognostic index in luminal ER-positive breast cancers[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2292-2297.
- [13] GUCALP A, TRAINA T A. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer[J]. Curr Probl Cancer, 2016, 40(2/3/4): 141-150.
- [14] BOZOVIC-SPASOJEVIE I, ZARDAVAS 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.
- [15] KONO M, FUJII T, LIM B, et al. Androgen receptor function and androgen receptor-targeted therapies in breast cancer: a review[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(9): 1266-1273.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 路珩, 张一奇. 雄激素受体在雌激素受体阳性乳腺癌患者中的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(18): 55-59.

Cite this article as: LU H, ZHANG Y Q. Expression and significance of androgen receptor in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(18): 55-59.