

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.03.012

原发性乳腺癌组织中雄激素受体的表达及其与临床病理指标的关系

李瑞亮¹, 周涛², 周冰峰², 李云涛², 李海平²

Androgen Receptor Expression in Primary Breast Cancer and Its Relationship with Clinicopathological Factors

Li Ruiliang¹, Zhou Tao², Zhou Bingfeng², Li Yuntao², Li Haiping²

1. Department of General Surgery, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province, Cangzhou 061000, China; 2. Breast Center of Fourth Hospital, Hebei Medical University

Corresponding Author: Li Haiping, E-mail: haiping8880@hotmail.com

Abstract: Objective To research the expression of androgen receptor in the primary breast cancer and its relationship with clinicopathological factors. **Methods** AR, ER, PR, HER-2 and Ki-67 expression were evaluated in 520 primary breast cancers by using immunohistochemistry methods. Simultaneously patient's corresponding age, menstrual status, lymphnode metastasis, tumor size, pathological classification, clinical stage, tumor grade and other clinicopathological parameters. The chi-square test in SPSS 13.0 software was used on the above datas for statistical analysis. **Results** The positive rate of AR is 81.3%. The tumors with smaller size, lower grade, positive ER, positive PR all have higher AR ($P = 0.000, 0.029, 0.000, 0.000$). AR expression had no statistically significance with age, lymphnode metastasis, pathological type, TNM stage, vascular tumor thrombus, HER-2 and Ki-67 groups. **Conclusion** Androgen receptors are widely expressed in breast cancer. AR is an indicator showing lower malignant degree and better prognosis. New treatment modalities to aim at AR maybe considered to suppress the development of breast cancer with positive AR.

Key words: Breast cancer; Androgen receptor; Tumor tissue; Immunohistochemistry

摘要:目的 探讨雄激素受体(AR)在原发性乳腺癌组织中的表达情况及其与乳腺癌临床病理指标的关系。**方法** 采用免疫组织化学方法检测 520 例原发性乳腺癌患者肿瘤组织中 AR、ER、PR、HER-2、Ki-67 的表达情况,并结合患者年龄、月经状态、淋巴结转移情况、肿瘤大小、病理类型、TNM 分期以及肿瘤组织学分级等临床病理指标进行分析。**结果** 乳腺癌组织中 AR 的阳性率为 81.3%,肿瘤越小者 AR 的阳性表达率越高($P = 0.000$),组织学分级越低者 AR 的阳性表达率越高($P = 0.029$),ER、PR 阳性表达越强者 AR 的阳性率越高($P = 0.000, P = 0.000$)。AR 的表达与年龄、淋巴结转移、病理类型、脉管癌栓、TNM 分期、HER-2 及 Ki-67 等无关。**结论** AR 在乳腺癌组织中广泛表达,是乳腺癌恶性程度低、预后良好的指标;对 AR 阳性患者有望通过针对 AR 的途径来给予治疗。

关键词: 乳腺癌;雄激素受体;肿瘤组织;免疫组织化学

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)03-0292-03

0 引言

乳腺癌为一种激素依赖性肿瘤,雌激素受体(Etrogen eceptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)阳性表达是其预后良好的因子,针对

ER、PR 的治疗也是乳腺癌内分泌治疗的一线方案。但是雄激素受体(Androgen receptor, AR)在女性乳腺癌的发生发展中的作用目前尚不清楚。本研究利用免疫组织化学方法检测乳腺癌组织中 AR 的表达状况,并分析其与乳腺癌临床病理指标之间的关系,希望能为乳腺癌的治疗及预后的判断提供一个新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2008 年 1 月—2008 年 12 月在河北医科大学第四医院乳腺中心住院手术治疗的原发性浸润

收稿日期:2011-06-07;修回日期:2011-9-19

基金项目:河北省普通高校强势特色学科资助项目(200552);河北省科技厅科技攻关项目

作者单位:1. 061000 河北沧州,河北省沧州中西医结合医院外一科;2. 河北医科大学第四医院乳腺中心

通信作者:李海平, E-mail: haiping8880@hotmail.com

作者简介:李瑞亮(1976-),男,硕士,主治医师,主要从事普通外科工作

性乳腺癌患者 520 例,均为女性,年龄 14~88 岁,平均年龄 51.4 岁,手术前均未行其他治疗。

1.2 方法

标本行常规 HE 染色及免疫组织化学染色病理检测。采用 Envision 试剂盒行免疫组织化学两步法检测癌组织中 AR、ER、PR、HER-2、Ki-67 的表达情况。同时搜集患者年龄、月经状态、TNM 分期等临床病理指标。其中浸润性导管癌 386 例,浸润性小叶癌 83 例,髓样癌 12 例,黏液腺癌 14 例,其他 25 例。

1.3 免疫组织化学结果判断

(1)雄激素受体阳性细胞数<10%为(-);阳性细胞占 10%~25%为(+);阳性细胞占>25%~50%为(++);阳性细胞数>50%为(+++)。本实验将(-)定为阴性,将(+~(+++))定为阳性。(2)ER、PR 结果判定标准^[1]:阳性细胞数少于 10%为(-);阳性细胞占 10%~25%为(+);阳性细胞占 26%~50%为(++);阳性细胞数>50%为(+++)。本实验将(-)定为阴性,将(+~(+++))定为阳性。(3)HER-2 判定标准^[2]:参照《乳腺癌 HER2 检测指南》:(-):无染色或<10%细胞膜染色;(+) :>10%细胞有不完整细胞膜染色;(++) :>10%细胞有较弱但完整的细胞膜染色;(+++):>10%细胞有较强的完整细胞膜染色。本实验将(-)定为阴性,将(+~(+++))定为阳性。(4)Ki-67 判定标准^[3]:<5%的癌细胞胞核染色为(-);>25%的癌细胞胞核染色,染色间断分布为(+);>50%的癌细胞胞核弱到中度阳性,染色连续为(++);>50%的癌细胞胞核强阳性,染色连续为(+++)。本实验将(-)定为阴性,将(+~(+++))定为阳性。

1.4 组织学分级标准

按照 Elston 等^[4]提出的 Bloom-Richardson 分级(即 Nottingham 分级),对每例乳腺癌组织从腺管形成、核分裂数和癌细胞异型性 3 个方面进行评分,按所得总分进行分级:3~5 分为 I 级,6~7 分为 II 级,8~9 分为 III 级。

1.5 统计学方法

用 SPSS 13.0 版软件对数据进行分析,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AR 与临床病理指标间的关系

(1)肿瘤≤2 cm 者、2 cm<肿瘤≤5 cm 与肿瘤>5 cm 者的 AR 阳性率三者比较差异有统计学意义($P=0.000$);(2)乳腺癌肿瘤组织学分级 I~II 级者与分级 III 级者 AR 阳性率比较差异有统计学意义($P=0.029$);(3)未绝经乳腺癌患者肿瘤组织中 AR 的阳性率与已绝经患者的肿瘤组织中 AR 阳性率比较差异无统计学意义($P=0.483$)。但是在 AR

表达强阳性(++~(+++))的患者中已绝经比例为 60.3%(117/194),在 AR 表达弱阳性(+)的患者中已绝经比例为 47.6%(109/229),两者比较差异有统计学意义($P=0.009$),见表 1;(4)乳腺癌组织 AR 的阳性表达率与年龄、淋巴结转移、脉管瘤栓、TNM 分期等临床指标无关,见表 2。

表 1 AR 受体的表达与月经状态的关系

Table 1 The relationship between menopausal status and AR expression

AR expression	n	Premenopausal	Postmenopausal	Percentage	χ^2	P
①++~(+++)	194	77	117	60.3		
②+	229	120	109	47.6	7.300	0.026
③-	97	49	48	49.5		

Note:①:② $P=0.009$;①:③ $P=0.079$;②:③ $P=0.755$

表 2 AR 与临床病理指标间的关系

Table 2 The AR levels of different groups and the relationship between AR and clinicopathological factors

Glinicopathological factors	n	AR expression			χ^2	P
		Positive	Negative	Percentage(%)		
Age(years)						
≤50	236	190	46	80.5		
>50	284	233	51	82.0	0.200	0.655
Menopausal status						
Pre-	246	197	49	80.1		
Post-	274	226	48	82.5	0.492	0.483
Lymph nodes						
Negative	285	225	60	78.9		
Positive	235	198	37	84.3	2.39	0.122
Tumor size(cm)						
≤2	258	246	12	95.3		
2~5	245	166	79	67.8	70.504	0.000
>5	17	11	6	64.7		
TNM stage						
I	86	73	13	84.9		
II	372	299	73	80.4	0.974	0.615
III	62	51	11	82.3		
Histological type						
1	386	306	80	79.3		
2	83	73	10	88.0		
3	12	9	3	75.0	3.975	0.409
4	14	12	2	85.7		
5	25	21	4	84.0		
Tumor thrombus						
Negative	354	288	66	81.4		
Positive	166	135	31	81.3	0.000	0.993
Histological grade						
I~II	434	375	78	86.4		
III	86	48	19	55.8	4.773	0.029

Note: 1; invasive ductal carcinoma; 2; invasive lobular carcinoma; 3; medullary carcinoma; 4; mucinous carcinoma; 5; other histological type

2.2 AR 与其他肿瘤病理指标间的关系

(1)在 ER 表达阳性的肿瘤组织中 AR 的阳性率为 87.6%，在 ER 表达阴性的肿瘤组织中 AR 的阳性表达率为 60.2%，两者比较差异有统计学意义($P=0.000$)。(2)在 PR 表达阳性的肿瘤组织中 AR 的阳性表达率为 96.2%，在 PR 表达阴性的肿瘤组织中 AR 的阳性表达率为 57.4%，两者比较差异有统计学意义($P=0.000$)。(3)乳腺癌组织 AR 的阳性表达率与 HER-2 及 Ki-67 等临床指标无关,见表 3。

表 3 AR 与其他肿瘤病理指标间的关系

Table 3 The AR levels of different groups and the relationship between AR and other clinicopathological factors

Clinicopathological factors	AR expression			χ^2	P
	n	Positive	Negative Percentage(%)		
ER					
Negative	118	71	47	60.2	90.093 0.000
Positive	402	352	20	87.6	
PR					
Negative	115	66	49	57.4	59.789 0.000
Positive	405	375	48	92.6	
HER-2					
Negative	411	341	70	83.0	3.400 0.065
Positive	109	82	27	75.2	
Ki-67					
Negative	20	13	7	65.0	3.663 0.056
Positive	500	410	90	82.0	

3 讨论

雄激素受体广泛表达于原发性乳腺癌组织中。本研究检测 AR 的阳性表达率为 81.3%，与多数研究结果一致。本研究还发现 AR 在较小体积的肿瘤中表达较高,在 ≤ 2 cm 的肿瘤组织中阳性表达率高达 95.3%，高于 > 2 cm 肿瘤的阳性表达率($P=0.000$)。Ogawa 等^[5]研究发现 AR 在 ≤ 1 cm 肿瘤的阳性表达率为 78.9%，高于 1~3 cm 之间的阳性表达率 64.1%和 3 cm 以上肿瘤的阳性表达率 47.5%($P=0.045$)。另外 Isola^[6]的研究也显示 AR 在较小的肿瘤中有更高的表达率。

组织学分级是判断肿瘤恶性程度高低的一个重要指标,本研究结果显示 I~II 级肿瘤的 AR 阳性表达率为 86.4%，III 级肿瘤的 AR 阳性表达率为 55.8%，两组差异有统计学意义($P=0.029$)，说明分级越低的肿瘤组织上 AR 的表达越多。Agoff 等^[7]研究发现肿瘤分级为 I 级的 AR 阳性表达率为 50%，肿瘤分级为 II 级的 AR 阳性表达率为 79%，肿瘤分级为 III 级的 AR 阳性表达率为 39%，三者比较差异有统计学意义($P=0.03$)，提示肿瘤分化越差 AR 表达越低,AR 的表达与肿瘤恶性程度有一定关系。

本研究还发现绝经患者的乳腺癌组织中 AR 表达为强阳性的比率为 60.3%，AR 表达弱阳性和阴

性的比率分别为 47.6%和 49.5%，三者比较差异有统计学意义($P=0.026$)。Agoff 等^[7]研究也发现未绝经患者的肿瘤组织中 AR 阳性表达率为 24%，已绝经患者的阳性表达率为 69%。说明 AR 高表达是绝经后乳腺癌患者的特征之一,这些研究结果有助于为治疗绝经后乳腺癌寻找新的方法。

乳腺癌肿瘤组织中 ER 和 PR 是已被广泛研究的两个重要的肿瘤标志物,它们是判断预后和进行内分泌治疗的重要依据,Ogawa 等^[5]统计了 225 例乳腺癌患者,发现肿瘤组织中 AR 阳性表达率为 61.1%，在 ER 阳性的患者中 AR 的阳性表达率为 68.2%，在 PR 阳性的患者中 AR 的阳性表达率为 70.8%。本研究发现在 520 例原发性乳腺癌组织中 AR 阳性表达率为 81.3%，高于乳腺癌组织中 ER (77.3%)和 PR (77.9%)的阳性表达率。并且在 ER 或 PR 阳性表达的乳腺癌组织中 AR 的阳性表达均明显增高。本研究未发现 AR 和 Ki-67、HER-2 表达之间的关联。

雄激素受体在乳腺癌组织中广泛表达,AR 更高表达于较小的肿瘤;分化越好的肿瘤 AR 阳性表达率越高,这说明 AR 的阳性表达可能和 ER、PR 一样,预示着良好的预后。对于 AR 阳性的患者亦可以考虑应用针对 AR 的治疗以提高治疗水平。

参考文献:

- [1] Xu L, Xu SM, Liu YF, et al. Estrogen receptor assay in 101 cases of mammary carcinoma[J]. Zhong Liu, 1984, 14(1): 18. [许良中, 许世明, 刘亦法, 等. 101 例乳腺癌雌激素受体的测定[J]. 肿瘤, 1984, 14(1): 18.]
- [2] Writing group of "the guidelines of breast cancer's monitoring". The guidelines of breast cancer's monitoring[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2006, 35(10): 631-633. [《乳腺癌 HER2 检测指南》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(10): 631-633.]
- [3] Zhang YM, Fu H, Du JR. Expression of p53 and proliferating antigen ki-67 in breast cancer[J]. Heilongjiang Yi Xue, 2001, 25(10): 743-744. [张艳梅, 付红, 杜金荣. P53 和增殖性抗原 Ki-67 在乳腺癌中的表达[J]. 黑龙江医学, 2001, 25(10): 743-744.]
- [4] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up[J]. Histopathology, 1991, 19(5): 403-410.
- [5] Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers[J]. Int J Clin Oncol, 2008, 13(5): 431-435.
- [6] Isola JJ. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors[J]. J Pathol, 1993, 170(1): 31-35.
- [7] Agoff SN, Swanson PE, Linden H, et al. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer: immunohistochemical, clinical, and prognostic associations[J]. Am J Clin Pathol, 2003, 120(5): 725-731.

[编辑:安 凤;校对:杨 卉]