

# 不同 ER PR状态乳腺癌中 AR的表达及其意义

陈健<sup>1</sup>, 张旭<sup>2</sup>, 田茹<sup>1</sup>, 刘艺<sup>1</sup>, 董红梅<sup>1</sup>, 郭瑞峰<sup>1</sup>, 梁化印<sup>1</sup>

**摘要:** 目的 探讨 AR在不同 ER PR状态乳腺癌中的表达及意义。方法 采用免疫组化方法检测 AR ER PR在 173例乳腺癌中的表达, 依据结果分组: (1) AR状态分组: AR阳性组和 AR阴性组; (2) ER PR状态分组: En组 (ER PR均阴性), EP组 [ER和(或)PR阳性]; (3) AR ER PR联合分组: En-AR<sup>+</sup> (En组且 AR阳性), En-AR<sup>-</sup> (En组且 AR阴性), EP-AR<sup>+</sup> (EP组且 AR阳性), EP-AR<sup>-</sup> (EP组且 AR阴性), 其中 En-AR<sup>-</sup> 又称为均阴性组, 其他三组统称为部分或完全阳性组。不同分组方法比较与临床病理特征的关系。结果 EP组 AR阳性率 62.8% (54/86), En组 AR阳性率 37.9% (33/87), 两组差异有显著性 ( $P=0.001$ ), AR阳性组体积小、核分裂少、组织学分级低 ( $P<0.05$ ), En-AR<sup>-</sup> 组表现为核分裂多、组织学分级高 ( $P<0.01$ ), 此外 En组内 AR阳性者核分裂少、组织学分级低 ( $P<0.05$ ), EP组内 AR阳性者临床分期高 ( $P=0.000$ ), En-AR<sup>+</sup>、EP-AR<sup>+</sup>、EP-AR<sup>-</sup> 比较均无差异。结论 AR在不同激素状态乳腺癌中表达的意义不同, ER PR均阴性乳腺癌表达 AR者预后较好, ER PR阳性乳腺癌表达 AR者临床分期高。在选择针对性药物时应考虑到不同激素受体状态的组合。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 受体, 雄激素; 受体, 雌激素; PR 免疫组织化学

**中图分类号:** R 737.9 R 347 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-7399(2010)01-0052-04

## Expression and significance of androgen receptor in breast carcinoma with different ER and PR status

CHEN Jian<sup>1</sup>, ZHANG Xu<sup>2</sup>, TIAN Ru<sup>1</sup>, LIU Yi<sup>1</sup>, DONG Hongmei<sup>1</sup>, GUO Rui-feng<sup>1</sup>, LIANG Hua-yin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> Department of Pathology No252 Hospital of PLA Baoding 071000, China; <sup>2</sup> Department of Pediatrics Baoding Maternal and Children Health Hospital Baoding 071000, China)

**Abstract:** Purpose To investigate the expression and significance of androgen receptor (AR) in breast carcinoma with different ER and PR status. Methods Immunohistochemical method was used to detect AR ER and PR expression in 173 cases of breast carcinoma, and all the cases were grouped according to: (1) AR status: AR<sup>+</sup> positive subgroup and AR<sup>-</sup> negative subgroup; (2) ER status: En subgroup (negative for both ER and PR), EP subgroup (positive for ER and/or PR); (3) AR ER and PR status: En-AR<sup>+</sup> subgroup (AR<sup>+</sup> positive cases of En subgroup), En-AR<sup>-</sup> subgroup (AR<sup>-</sup> negative cases of En subgroup), EP-AR<sup>+</sup> subgroup (AR<sup>+</sup> positive cases of EP subgroup), and EP-AR<sup>-</sup> subgroup (AR<sup>-</sup> negative cases of EP subgroup). En-AR<sup>-</sup> subgroup also was called negative for all subgroup, and the rest three subgroups were called partly or completely positive subgroup (positive for at least one of the three markers), and then the groups were compared with clinicopathological features. Results The positive rate of AR was 62.8% (54/86) in EP subgroup and 37.9% (33/87) in En subgroup, and there was significant difference between them ( $P=0.001$ ). Compared to AR<sup>-</sup> negative subgroup, AR<sup>+</sup> positive subgroup had smaller tumor size, less mitosis count and lower grade ( $P<0.05$ ). Compared to the other three subgroups, En-AR<sup>-</sup> subgroup had more mitosis count and higher grade ( $P<0.01$ ). In En subgroup, AR<sup>+</sup> positive cases had less mitosis count and lower grade ( $P<0.05$ ), and in EP subgroup, AR<sup>+</sup> positive cases had higher stage ( $P=0.000$ ), but no significant difference were found among partly or completely positive subgroups. Conclusions The expression of AR may play a different role in breast carcinoma with different ER and PR status, because it indicates good prognosis in negative for both ER and PR subgroup, but bad in ER and/or PR positive subgroup. When choosing a personalized therapy, all the combinations of hormone receptor status should be considered for the patients.

**Key words:** breast neoplasms; receptors, androgen; receptors, estrogen; PR; immunohistochemistry

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 在乳腺癌中有较高的阳性率, 部分报道中甚至要高于雌激素受体 (Estrogen receptor, ER) 和孕激素受体 (Progesterone receptor, PR) 的表达。75% ~ 80% 乳腺癌是激素依赖性的, 其余为非激素依赖性乳腺癌, 研究发现不同激素状态乳腺癌中 AR 的表达有明显差

收稿日期: 2009-10-09

作者单位: <sup>1</sup> 解放军第 252 医院病理科, 保定 071000

<sup>2</sup> 河北省保定市妇幼保健院儿科, 保定 071000

作者简介: 陈健, 男, 硕士, 主治医师。Tel: (0312) 2058540 E-mail: chenjianz@126.com

异,这可能说明 AR在不同激素状态乳腺癌中所起的作用是不同的<sup>[1]</sup>。本实验采用免疫组化方法检测 AR在乳腺癌中的表达,探讨其在不同激素状态乳腺癌中表达的意义,及作为乳腺癌治疗靶点的可行性。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 收集解放军 252 医院病理科 2000 ~ 2008 年乳腺癌标本 173 例,全部为女性,年龄 29 ~ 84 岁,平均 52.3 岁。其中非特殊类型浸润性导管癌 145 例,髓样癌 17 例,分泌黏液的癌 7 例,大汗腺癌 2 例,浸润性小叶癌、浸润性微乳头状癌各 1 例。组织学分级 1 级 37 例,2 级 92 例,3 级 44 例,其中 152 例可获知淋巴结状态,72 例伴有淋巴结转移,临床分期 I 期 27 例,II 期 89 例,III 期 36 例。

**1.2 免疫组化染色** 采用 EnVision 两步法。AR、ER、PR 试剂均为鼠抗人单克隆抗体,购自北京中杉公司。

**1.3 结果判断** AR、ER、PR 均采用  $\geq 10\%$  瘤细胞核阳性作为阳性标准。

**1.4 分组** (1)依据 AR 状态分为 AR 阳性组和 AR 阴性组; (2)依据 ER、PR 表达情况分为两组,分别为 EP 组 [ER 阳性和 (或) PR 阳性] 和 En 组 (ER、PR 均阴性); (3)AR、ER、PR 联合分组: En-AR<sup>+</sup> (En 组且 AR 阳性)、En-AR<sup>-</sup> (En 组且 AR 阴性)、EP-AR<sup>+</sup> (EP 组且 AR 阳性)、EP-AR<sup>-</sup> (EP 组且 AR 阴性),其中 En-AR<sup>-</sup> 又称为均阴性组,其他三组统称为部分或完全阳性组。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 进行统计学处理。用 Pearson  $\chi^2$  检验和非参数统计中 Spearman 等级相关分析数据,  $P < 0.05$  认为有意义。

## 2 结果

**2.1 AR、ER、PR 表达情况及分组** 结果见表 1。173 例乳腺癌中,AR 阳性 87 例 (50.3%), ER 阳性 77 例 (44.5%), PR 阳性 66 例 (38.2%)。EP 组 86 例,其中 AR 阳性 54 例 (62.8%), En 组 87 例,其中 AR 阳性 33 例 (37.9%), EP 组内 AR 阳性率高于 En 组 ( $\chi^2 = 10.691$ ,  $P = 0.001$ ) (图 1、2)。

表 1 AR 在 EP、En 组的表达

AR 状态	EP 组	En 组	$\chi^2$ 值	P 值
AR 阳性	54	33	10.691	0.001
AR 阴性	32	54		

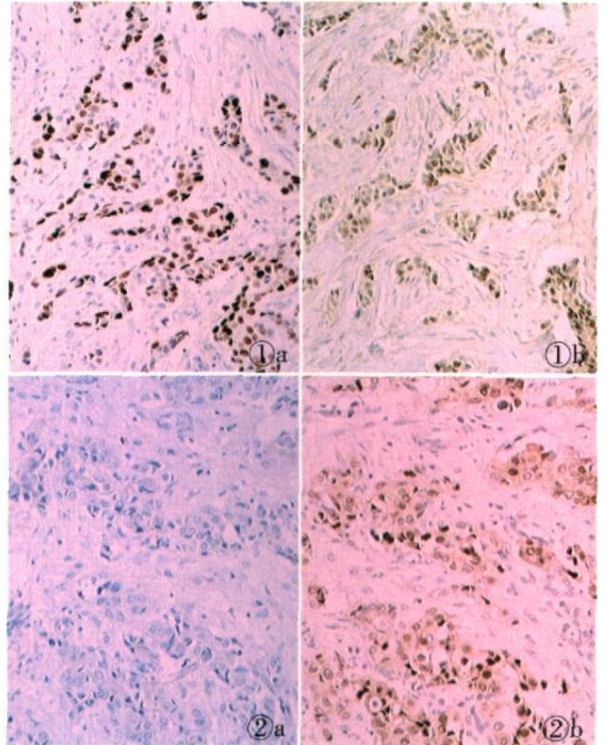


图 1 a 浸润性导管癌 ER 细胞核强阳性 EnVision 法; b 同一病例 AR 细胞核强阳性 EnVision 法 图 2 a 浸润性导管癌 ER 阴性 EnVision 法; b 同一病例 AR 细胞核强阳性 EnVision 法

**2.2 AR、ER、PR 表达分组与临床病理特征的关系** 结果见表 2。 (1) AR 状态分组: AR 阳性者体积小 ( $\chi^2 = 4.883$ ,  $P = 0.033$ ), 核分裂少 ( $\chi^2 = 10.352$ ,  $P = 0.002$ ), 组织学分级低 ( $\chi^2 = 13.443$ ,  $P = 0.001$ ), 但临床分期高 ( $\chi^2 = 7.145$ ,  $P = 0.028$ ), AR 状态与患者年龄、淋巴结转移无相关性 ( $P > 0.05$ )。 (2) ER、PR 状态分组: EP 组表现为体积小 ( $\chi^2 = 12.768$ ,  $P = 0.000$ ), 核分裂少 ( $\chi^2 = 9.729$ ,  $P = 0.003$ ), 组织学分级低 ( $\chi^2 = 23.557$ ,  $P = 0.000$ ), 但与年龄、淋巴结转移及临床分期无相关性 ( $P > 0.05$ ); (3) AR、ER、PR 联合分组: 四组对比, En-AR 组表现为核分裂多见 ( $\chi^2 = 17.268$ ,  $P = 0.001$ ), 组织学分级高 ( $\chi^2 = 9.261$ ,  $P = 0.002$ ), 但年龄、淋巴结转移、核分裂及临床分期无差异 ( $P > 0.05$ )。此外, En 组内 AR 阳性者核分裂少 ( $\chi^2 = 5.652$ ,  $P = 0.024$ ), 组织学分级低 ( $\chi^2 = 5.546$ ,  $P = 0.019$ ), 而 EP 组内 AR 表达者临床分期高 ( $\chi^2 = 4.460$ ,  $P = 0.036$ ), 其他临床病理特征差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。 (4) 均阴性组与部分或完全阳性组: 均阴性组表现为核分裂多 ( $\chi^2 = 15.901$ ,  $P = 0.000$ ) 及组织学分级高 ( $\chi^2 = 23.009$ ,  $P = 0.000$ ), 其他特征间差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 此外部分或完全阳

表 2 AR ER PR表达分组与临床病理特征的关系

临床病理特征	n	Er组 (n=87)		EP组 (n=86)	
		En-AR+ (n=33)	En-AR- (n=54)	EP-AR+ (n=54)	EP-AR- (n=32)
年龄 (岁)	173				
	≤ 50	79	15	21	14
	> 50	94	18	33	18
淋巴结	152				
	有	72	16	16	13
	无	80	14	22	19
体积 (cm)	173				
	≤ 2	83	10	20	14
	> 2	90	23	34	18
核分裂 (个/10HPF)	173				
	≤ 10	122	25	27	24
	> 10	51	8	27	8
组织学分级	173				
	1	37	4	3	10
	2	92	22	26	15
	3	44	7	25	7
临床分期	152				
	I	27	4	7	9
	II	89	17	26	18
	III	36	9	17	5

(1) EP ER PR均阴性; EP ER和 (或) PR阳性; (2) AR阳性组: En-AR+和 EP-AR+; AR阴性组: En-AR-和 EP-AR-; (3) Er组: En-AR+和 En-AR-; EP组: EP-AR+和 EP-AR-; (4) 均阴性组: En-AR-; 部分阳性组: EP-AR+、EP-AR-、En-AR+

性组内 (EP-AR+、EP-AR-、En-AR+)比较各临床病理特征差异均无显著性 (P>0.05)。

3 讨论

动物实验研究表明<sup>[2]</sup>, AR对于乳腺发育是至关重要的, 采用基因敲除方法构建的 AR<sup>-</sup> /-小鼠的乳腺发育迟缓, 成熟期表现为二级和三级导管分支减少。女性体内的雄激素包括由卵巢和肾上腺分泌的睾丸酮、由肾上腺分泌的雄烯二酮和脱氢表雄酮 (DHEA), 有研究表明所有正常乳腺腺上皮均表达 AR<sup>[3]</sup>。流行病学研究发现<sup>[4]</sup>, 绝经后妇女血中 DHEA浓度升高者乳腺癌危险性明显增高, PSA和 GCDP-15为雄激素依赖性蛋白, AR阳性乳腺癌中, 95%同时表达 PSA 92%同时表达 GCDP-15<sup>[5]</sup>, 部分乳腺癌中尚能检测到 B504 S表达<sup>[6]</sup>, 这说明 AR在乳腺癌中是具有功能活性的。此外, 研究表明<sup>[7,8]</sup>, AR表达缺失是高级别 DCIS发展成为高级别 IDC的关键环节, 这些均表明, AR在乳腺癌的发生发展过程中起着至关重要的作用。AR在乳腺癌中有较高的阳性率, 目前各组报道不一, 阳性率差异如此大可能与所研究的对象有关。在不同类型乳腺癌中, AR的阳性率差异很大<sup>[9]</sup>, 浸润性导管癌为 56%, 小叶癌为 87%, 后者不仅阳性率高, 而且阳性强度更强。ER状态亦对 AR的阳性率有很大影响, Agof等<sup>[1]</sup>的发现, AR阳性可见于 49%的 ER 乳腺

癌和 89%的 ER<sup>+</sup>乳腺癌, 本组实验中, Er组 AR阳性率为 37.9%, 而 EP组为 62.8%, 两组间差异有显著性, 此外<sup>[10]</sup>, AR阳性常见于 HER2无扩增的乳腺癌, 三联阴性乳腺癌中 42.9%表达 AR 多数表达 AR为绝经后患者。这些均可能是导致各组报道阳性率不一致的原因。

多数研究表明<sup>[11]</sup>, 乳腺癌中表达 AR者体积小、无淋巴结转移、组织学分级低及 B53阴性, 并可作为乳腺癌独立的预后判断因子, 本组实验结果与之一致。Doane等<sup>[10]</sup>采用基因表型分析发现, 依据基因表型不同, 可将 ER<sup>-</sup> /PR<sup>-</sup> 乳腺癌分为完全不同的两组, 其中 A组约占 ER<sup>-</sup> /PR<sup>-</sup> 乳腺癌的 24.4% (10/41), 其基因表达与 ER<sup>+</sup> 乳腺癌相似, 免疫组化检测表现为 ER<sup>-</sup> /PR<sup>-</sup> /AR<sup>+</sup>。本组实验亦发现, EP-AR<sup>+</sup>、EP-AR<sup>-</sup>与 En-AR<sup>+</sup>三组比较, 各临床病理学特征均无差异, 而四组对比则发现 En-AR<sup>+</sup>组表现为组织学分级高、核分裂多见等预后差的特点。同时我们还发现, Er组中 AR表达者表现为组织学分级低, 核分裂少, 与之相反, 在 EP组中, AR表达者临床分期更高, 实验结果似乎说明, AR在不同激素状态乳腺中所起作用截然不同, 在 ER PR阴性乳腺癌中表现为一种保护作用, 而在 ER和 (或) PR阳性乳腺癌中则成为预后差的标记之一, 这一发现在国内外尚未见报道。Page等<sup>[12]</sup>发现, 绝经前, DHEA的代谢产物 ADIOL作为雌激素的拮抗

剂竞争结合 ER $\beta$ , 绝经后, ADD1则可表出与雌激素类似的激活作用, 体外实验已证实<sup>[2]</sup>, AR可通过生长因子、MAPK及 ER/PR信号通路来参与乳腺发育及调节乳腺癌细胞的增殖, 这可能是 ER $\beta$ 组表达AR者临床分期更高的原因之一。

由于 AR在乳腺癌中有较高的阳性率, 因此目前已逐渐将之用于乳腺癌的治疗研究中。实验表明<sup>[13]</sup>, 双氢睾酮 (DHT)处理可增加 MCF7 细胞 (ER $^{+}$ /PR $^{+}$ /AR低表达)中 AR的表达, 进而抑制其增殖, 使其生长速率降低 50%, 采用 DHT处理后的第 6天后 G $_0$ /G $_1$  期细胞明显增多, 此外, MCF7转染AR后, 其增殖可被 AR激动剂 R1881抑制, 而 ER/PR/AR均阴性乳腺癌细胞系 HCC1806转染 AR后, 采用 DHEA可明显增加癌细胞死亡率<sup>[14 15]</sup>。DHEA-S具有雌激素样作用, 可刺激 ER $^{+}$ /AR $^{+}$ 乳腺癌细胞 (T47D)增殖, 使其生长速率增加 43%, 抑制 ER $^{+}$ /AR $^{+}$ 乳腺癌细胞 (HCC1937)增殖, 使其生长速率降低 22%。高剂量的醋酸甲羟孕酮 (MPA)可抑制 MDA-MB453 (PR $^{-}$ /AR $^{+}$ )及 ZR-75-1 (PR $^{+}$ /AR $^{+}$ )乳腺癌细胞系的生长<sup>[16]</sup>, 而 MPA对 BT-20 (PR $^{-}$ /AR $^{-}$ )乳腺癌细胞生长无抑制作用, Scatchard分析发现雄激素拮抗剂尼鲁米特可与 MPA竞争结合 AR, 此外, 在 ZR-75-1中, 尼鲁米特仅能部分抵消 MPA的作用, 这说明 MPA亦可与 AR结合。Birrell等<sup>[17]</sup>发现 DHT亦可刺激 MDA-MB453细胞系的生长, 这可能说明, 虽然 MPA、DHT均可与 AR结合, 但结合之后下游靶点却是不同的。

综上所述, AR不仅在不同激素状态乳腺癌中的阳性率差异有显著性, 在其中所起的作用也可能不同, 尽管实验表明针对 AR的激素类药物治疗是有效的, 但在选择药物时应考虑到个体激素受体表达的差异, 做到个性化治疗。

## 参考文献:

- [1] 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—31.
- [2] Yeh S, Hu Y, C Wang P, H, et al. Abnormal mammary gland development and growth retardation in female mice and MCF7 breast cancer cells lacking androgen receptor [J]. *J Exp Med* 2003; 198(12): 1899—908.
- [3] Moiré F, Okou M, Tsybrowsky Q, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies [J]. *Cancer* 2003; 98(4): 703—11.
- [4] Lillie E, Q. Bernstein L, Ursin G. The role of androgens and polymorphisms in the androgen receptor in the epidemiology of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res* 2003; 5(3): 164—73.
- [5] Hall R, E. Clements JA, Birrell SN, et al. Prostate specific antigen and gross cystic disease fluid protein-15 are co-expressed in androgen receptor-positive breast tumours [J]. *Br J Cancer* 1998; 78(3): 360—5.
- [6] 胡志红, 彭进, 徐晓, 等. P63、P504S在乳腺良恶性病变鉴别诊断中的价值 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2005; 21(5): 624—5.
- [7] Hanley K, Wang J, Boume P, et al. Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast [J]. *Hum Pathol* 2008; 39(3): 386—92.
- [8] Gonzalez I, Q. Conte M, Junquera S, et al. Expression of androgen receptor and two androgen-induced proteins (apolipoprotein D and pepsinogen C) in ductal carcinoma in situ of the breast [J]. *Histo Pathol* 2007; 50(7): 866—74.
- [9] Riva C, Danese E, Capria G, et al. Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma: Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma [J]. *Virchows Arch* 2005; 447(4): 695—700.
- [10] Doane A, S. Danso M, Lal P, et al. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen [J]. *Oncogene* 2006; 25(28): 3994—4008.
- [11] Agrawal A, K. Jelen M, Gzibieniek Z, et al. Androgen receptors as a prognostic and predictive factor in breast cancer [J]. *Folia Histochem Cyto* 2008; 46(3): 269—76.
- [12] Page JH, Colditz G, A. Rifkin, et al. Plasma adrenal androgens and risk of breast cancer in premenopausal women [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(6): 1032—6.
- [13] And S, De Amicis F, Rago V, et al. Breast cancer: from estrogen to androgen receptor [J]. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 193(1—2): 121—8.
- [14] Toth-Fejel S, Cheek J, Calloun K, et al. Estrogen and androgen receptors as mediators of breast cancer cell proliferation: providing a new therapeutic tool [J]. *Arch Surg* 2004; 139(1): 50—4.
- [15] Garreau JR, Muller P, Pommier R, et al. Transgenic introduction of androgen receptor in estrogen receptor, progesterone receptor, and androgen receptor-negative breast cancer cells renders them responsive to hormonal manipulation [J]. *Am J Surg* 2006; 191(5): 576—80.
- [16] Bentel JM, Birrell SN, Pickering M, A, et al. Androgen receptor agonist activity of the synthetic progestin medroxyprogesterone acetate in human breast cancer cells [J]. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 154(1—2): 11—20.
- [17] Birrell SN, Bentel JM, Hickey T, E, et al. Androgens induce divergent proliferative responses in human breast cancer cell lines [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 52(5): 459—67.