



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.028  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3902.shtml

· 简要论著 ·

# 三阴乳腺癌雄激素受体表达与瘤体大小、淋巴转移的关系

陈学东, 钱立元, 易剪梅, 曹天柱

(中南大学湘雅三医院 乳腺与甲状腺外科, 湖南 长沙 410013)

## 摘要

**目的:** 探讨三阴乳腺癌(TNBC)雄激素受体(AR)表达与患者年龄、血清雄激素水平、瘤体大小和淋巴转移的关系。

**方法:** 免疫组织化学检测87例TNBC组织中AR的表达, 电化学发光法检测患者血清雄激素水平, 并对AR的表达与患者年龄、血清雄激素水平、瘤体大小、淋巴转移之间的关系进行统计学分析。

**结果:** 全组TNBC患者癌组织中AR阳性率为19.54%(17/87), AR表达阳性患者与阴性患者间年龄、雄激素水平差异无统计学意义( $t=-0.104, P=0.918; t=-1.081, P=0.283$ ), 而在瘤体大小与有无淋巴结转移分组间差异有统计学意义( $\chi^2=4.077, P=0.043, \chi^2=4.827, P=0.028$ ), 瘤体大者与有淋巴结转移者AR阳性率高。

**结论:** TNBC患者AR阳性表达与瘤体大小、淋巴转移有关, 提示AR表达阳性的TNBC较阴性者有更加恶性的生物学行为。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(5):695-697]

## 关键词

乳腺肿瘤; 受体, 雄激素; 肿瘤转移

中图分类号: R737.9

乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤。近年来有研究<sup>[1-3]</sup>显示雄激素及其受体与乳腺癌发生、发展和预后存在密切关系, 但具体作用机制并不明确。本研究检测了87例三阴乳腺癌(triple negative breast carcinoma, TNBC)患者血清雄激素水平和癌组织中雄激素受体(androgen receptor, AR)的表达, 分析AR阳性表达与患者年龄、血清雄激素水平、瘤体大小和淋巴转移的关系, 为研究雄激素及其受体与TNBC关系提供临床依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本采集

选取2010年3月—2012年12月在湘雅三医院乳甲科就诊、手术和综合治疗的女性TNBC患者87例, 这些患者均由高年资医生行乳腺癌改良根治术, 术前检测血清雄激素水平, 术后切除肿

瘤送病理科检测雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterin receptor, PR)和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)、AR表达、瘤体大小和淋巴转移情况。患者病历资料完整。

### 1.2 血清睾酮水平检测

空腹采血, 分离血清, 保存至-70℃冰箱中集中检测。使用Roche公司cobas e411全自动电化学发光免疫分析系统<sup>[4-5]</sup>进行检测分析, 检测试剂使用Roche公司配套的电化学发光专用试剂盒, 用Roche公司提供的配套校准品和质控品校准仪器并进行质量控制, 以保证实验的准确性。

### 1.3 瘤体AR表达检测

用SP二步法进行免疫组织化学染色<sup>[6-7]</sup>。切片厚度4μm, 脱蜡, 梯度酒精水化, 微波热处理5min修复, PBS冲洗, 3%过氧化氢阻断氧化酶, 马血清封闭, 加一抗, 4℃冰箱孵育过夜, 加生物素标记的二抗, 室温下30min后PBS洗涤, 加入S2P复合物孵育30min, PBS洗涤3次, DAB显色。

阳性细胞核着棕黄色颗粒, 随机选择5个高倍镜视野计数200个细胞, 根据阳性细胞占肿瘤细胞比例分为阴性(-)和阳性(+), 其中切片

收稿日期: 2013-07-02; 修订日期: 2013-11-19。

作者简介: 陈学东, 中南大学湘雅三医院主治医师, 主要从事乳腺、甲状腺肿瘤基础和临床研究。

通信作者: 钱立元, Email: qianliyuan@medmail.com.cn

内阳性细胞数 >25% 为阳性。以同组切片中阴性细胞作为阴性对照。

#### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件分析。等级资料比较采用  $\chi^2$  检验, 计量资料组间比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

采用 SP 二步法进行免疫组织化学染色, AR

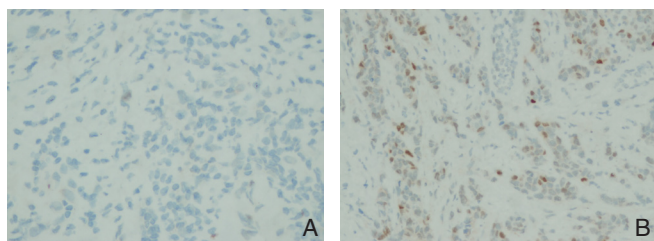
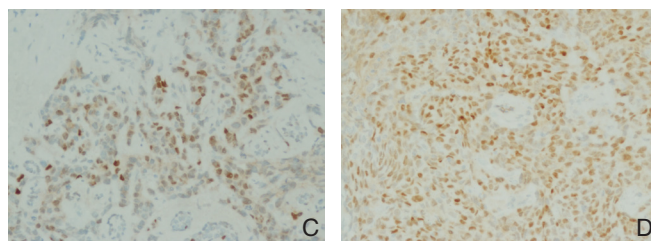


图 1 免疫组化法检测 TNBC 组织 AR 表达 ( $\times 100$ )

表达阳性细胞可见细胞核着黄色颗粒, 组织弱阳性、中度阳性和强阳性可见被染色细胞逐渐增多, 而表达阴性细胞则无细胞核着黄色颗粒 (图 1)。

在 87 例 TNBC 组织切片中, AR 阳性率为 19.54% (17/87), 其中 AR 表达阳性组与阴性组间年龄差异无统计学意义 ( $t = -0.104$ ,  $P = 0.918$ ), 血清雄激素水平差异也无统计学意义 ( $t = -1.081$ ,  $P = 0.283$ )。TNBC 患者 AR 表达与瘤体大小 ( $\chi^2 = 4.077$ ,  $P = 0.043$ ) 和淋巴结转移 ( $\chi^2 = 4.827$ ,  $P = 0.028$ ) 有关 (表 1)。



A: 阴性; B: 弱阳性; C: 中度阳性; D: 强阳性

表 1 三阴乳腺癌雄激素受体表达的病理临床意义

因素	AR 阴性 (n=70)	AR 阳性 (n=17)	$t/\chi^2$	P
年龄 (岁)	49.70 $\pm$ 10.54	50.00 $\pm$ 11.29	-0.104	0.918
雄激素 (ng/mL)	0.224 $\pm$ 0.996	0.195 $\pm$ 0.090	1.081	0.283
瘤体直径 (n)				
$\leq 2$ cm	31	3	4.077	0.043
$> 2$ cm	39	14		
淋巴转移 (n)				
无	28	2	4.827	0.028
有	42	15		

## 3 讨论

乳腺癌与激素受体的表达相关性已被公认, 大多数学者们更加关注雌激素及其受体与乳腺癌的关系, 何春兰等<sup>[8]</sup>应用原位核酸分子杂交和免疫组织化学分别检测正常乳腺组织、癌前病变组织及乳腺癌组织中 MTA1, ER 的表达, 并以 Spearman 等级相关分析它们的相关性, 发现随着乳腺癌的进展和肿瘤分化程度的降低, ER 表达逐渐减弱, 甚至丧失。曲明阳等<sup>[9]</sup>对乳腺癌脑转移患者危险因素分析中指出 ER 可能是乳腺癌脑转移的独立保护因子。侯红等<sup>[10]</sup>采用免疫组化法检测 52 例乳腺癌组织中接受 NACT 前后的 ER 及 PR 的表达, 分析 ER、PR 表达与 NACT 疗效的关系, 发现测定激素受体的表达状态, 可预测乳腺癌患者对 NACT 是否有效, 初步指导肿瘤个体化辅助化疗。

因此, 雄激素受体与乳腺癌的关系已引起国外相关专家的关注, 而国内相关研究鲜见。

TNBC 是指 ER、PR 和 Her-2 在癌组织中表达均为阴性的乳腺癌, 其发生、发展机制目前并不明了, 也还没有针对性的靶向治疗<sup>[11]</sup>。最近人们发现 TNBC 与 AR 有着密切关系, 本研究中 TNBC 中 AR 表达阳性率为 19.54%, 有学者<sup>[12]</sup>报道单只是 ER 阴性的乳腺癌中 AR 表达阳性率高达 45%。因此, 阐明 TNBC 中 AR 的作用对其开展靶向治疗具有很大意义<sup>[13]</sup>, 对其预后判断也有意义。

有资料<sup>[14]</sup>表明 TNBC 患者年龄较非 TNBC 患者低, 本研究发现 TNBC 中 AR 表达阳性组与阴性组年龄无统计学差异 ( $t = -0.104$ ,  $P = 0.918$ ), 雄激素水平也无统计学差异 ( $t = -1.081$ ,  $P = 0.283$ ,  $> 0.05$ )。这可能与女性雄激素水平不同于雌激素水平在绝经前后存在较大差异, 一直比较稳定有关<sup>[15]</sup>。

Ogawa 等<sup>[16]</sup>应用免疫组化法检测 227 例原发性乳腺癌中 AR 的表达, 发现越小的肿瘤 AR 阳性率越高, 淋巴结无转移的肿瘤阳性率越高。而我们却发现 TNBC 中情况与之不同, 即肿瘤 AR 阳性组与阴性组比较, 瘤体直径  $> 2$  cm 的比例高 ( $\chi^2 = 4.077$ ,  $P = 0.043$ ), 淋巴结转移率也高 ( $\chi^2 = 4.827$ ,  $P = 0.028$ )。说明 AR 在 TNBC 和非 TNBC 中有着不同的生物学行为和临床病理学意义。造成这种差异可能与雌、雄激素受体不同作用通路相关, 但其具体作用机制还有待于进一步的研究。

## 参考文献

- [1] Sakoda LC, Blackston CR, Doherty JA, et al. Selected estrogen receptor 1 and androgen receptor gene polymorphisms in relation to risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions among Chinese women[J]. *Cancer Epidemiol*, 2011, 35(1):48-55.
- [2] Mrklič I, Pogorelič Z, Capkun V, et al. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas[J]. *Acta Histochemica*, 2013, 115(4):344-348.
- [3] McNamara KM, Yoda T, Takagi K, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 133:66-76.
- [4] Owen WE, Rawlins ML, Roberts WL. Selected performance characteristics of the Roche Elecsys testosterone II assay on the Modular analytics E 170 analyzer[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(15-16):1073-1079.
- [5] 莫军, 杨丽珍, 李景, 等. 化学发光法检测妇女血清睾酮及其临床应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2007, 22(2):105-106.
- [6] Chivukula M, Dabbs DJ. CHAPTER 35 - Immunocytochemistry[A]. In: Bibbo M, FIAC SD, Wilbur D. *Comprehensive Cytopathology*(Third Edition)[M]. Saunders. Elsevier, 2008:1043-1069.
- [7] Chadha S, Rao BR, Slotman BJ, et al. An immunohistochemical evaluation of androgen and progesterone receptors in ovarian tumors[J]. *Hum Pathol*, 1993, 24(1):90-95.
- [8] 何春兰, 苗毅, 陈平. 乳腺癌中 MTA1, ER 的表达及其相关性研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(5):457-462.
- [9] 曲明阳, 李森, 赵胜男, 等. 乳腺癌脑转移患者危险因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(11):1184-1187.
- [10] 侯红, 谷元廷, 吕鹏威. ER 及 PR 表达对乳腺癌新辅助化疗疗效的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(5):461-463.
- [11] Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need[J]. *Oncologist*, 2011, 16(Suppl 1):1-11.
- [12] Moinfar F, Okcu M, Tsyborvskyy O, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies[J]. *Cancer*, 2003, 98(4):703-711.
- [13] Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, et al. Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(24):8010-8018.
- [14] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry[J]. *Cancer*, 2007, 109(9):1721-1728.
- [15] Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the premenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density[J]. *Maturities*, 1995, 21(2):103-113.
- [16] 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.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 陈学东, 钱立元, 易剪梅, 等. 三阴乳腺癌雄激素受体表达与瘤体大小、淋巴转移的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(5):695-697. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.028  
 Cite this article as: CHEN XD, QIAN LY, YI JM, et al. The relationship between androgen receptor with tumor size and lymph node metastasis in triple negative breast cancer patients[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(5):695-697. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.028

## 2014 中国结直肠肛门外科学术会议征文通知

“2014 中国结直肠肛门外科学术会议”将于 2014 年 9 月 12-14 日在沈阳北约客维景国际大酒店举行。会议由“中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组”、“中国抗癌协会大肠癌专业委员会”、“中华中医药学会肛肠分会”和“中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会”共同主办;辽宁省肿瘤医院和中山大学附属第六医院(广东省胃肠肛门医院)承办;《中华胃肠外科杂志》和《中国实用外科杂志》学术支持。

本届学术会议将通过专题讲座、手术演示及评比、MDT 讨论和观念对撞等各种交流形式围绕结直肠肛门外科疾病的“规范化治疗和避免过度治疗”的中心议题进行研讨交流。届时,国内外著名结直肠肛门外科专家和同行将共聚一堂,共同见证我国结直肠肛门外科学界的这次盛会。诚邀普通外科、结直肠肛门外科的专家和同行参会,参会者可获得中华医学会 I 类继续教育学分。

征文内容:会议投稿内容主要围绕结直肠肛门外科疾病的“规范化治疗和避免过度治疗”的中心议题展开,包括相关的临床研究、应用经验以及实验研究等。

征文要求:未公开发表的论文全文(5000 字以内)和中文摘要(600 字以内)。来稿请采用 Word 格式,文题请用小 3 号黑体字,正文请用小 4 号宋体字,1.5 倍行距。文后请务必注明作者姓名、工作单位、联系地址、邮政编码、Email 及联系电话。截稿日期:2014 年 8 月 10 日。组委会只接受电子文档投稿,投稿邮箱:china-gisj@vip.163.com(请注明“会议征文”),联系电话:020-38254049(魏老师)。