

三阴性乳癌组织 AR 和 Ki-67 表达及临床意义

杨君,姚远,马学真

(青岛大学医学院第二附属医院肿瘤科,山东 青岛 266042)

[摘要] 目的 探讨雄激素受体(AR)、增殖细胞核抗原(Ki-67)在三阴性乳癌(TNBC)组织表达及其临床意义。方法 收集我院行保乳根治术或改良根治术乳癌病人的肿瘤组织切片 120 例,其中 TNBC 者 60 例,非三阴性乳癌(NTNBC)60 例。应用免疫组化方法检测乳癌组织中 AR、Ki-67 的表达,分析二者与 TNBC 病人年龄、体质指数(BMI)、绝经状态、肿瘤大小、组织学分级及淋巴结转移的关系。结果 AR 在 TNBC 中的阳性表达率为 26.67%(16/60),在 NTNBC 中的阳性表达率为 80.00%(48/60),二者差异有统计学意义($\chi^2=34.286, P<0.01$)。Ki-67 在 TNBC 中的阳性表达率为 71.67%(43/60),在 NTNBC 中的阳性表达率为 26.67%(16/60),二者差异有统计学意义($\chi^2=24.307, P<0.01$)。TNBC 病人 AR 表达与 BMI、淋巴结转移及绝经状态有关($\chi^2=4.972\sim 10.774, P<0.05$),Ki-67 表达与淋巴结转移及组织学分级有关($\chi^2=4.213, 9.492, P<0.05$)。TNBC 病人 AR 与 Ki-67 表达呈正相关($r=0.246, P<0.05$)。结论 AR、Ki-67 在 TNBC 中的表达与 NTNBC 相比有明显差异,有望成为新的预后指标,从而为预测 TNBC 的特点及内分泌治疗提供新的方向。

[关键词] 乳腺肿瘤;受体;雄激素;增殖细胞核抗原

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-0341(2014)04-0305-03

EXPRESSIONS OF AR AND Ki-67 AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER YANG Jun, YAO Yuan, MA Xuezhen (Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266042, China)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expressions of androgen receptor (AR) and nuclear-associated antigen Ki-67 (Ki-67) and their clinical significance in triple negative breast cancer (TNBC). **Methods** The expressions of AR and Ki-67 in 60 cases of TNBC and 60 of non-TNBC were detected by immunohistochemistry. The correlation of the two expressions with patient's age, body mass index (BMI), tumor size, menopausal state, lymphatic metastasis and histological staging was analyzed. **Results** The positive rate of AR expression in TNBC was 26.67% (16/60), and that in non-TNBC was 80.00% (48/60), the difference being statistically significant ($\chi^2=34.286, P<0.01$). The positive rate of Ki-67 expression in TNBC was 71.67% (43/60), and that in non-TNBC was 26.67% (16/60) ($\chi^2=24.307, P<0.01$). In TNBC, the expression of AR was associated with BMI, lymph node metastasis and menopausal state ($\chi^2=4.972-10.774, P<0.05$), and that of Ki-67 was related with lymph node metastasis and histological staging ($\chi^2=4.213, 9.492; P<0.05$), the expression of AR was positively correlated with that of Ki-67 ($r=0.246, P<0.05$). **Conclusion** The expressions of AR and Ki-67 in triple negative breast cancer-dramatically different as compared with non-triple negative one-are expected to become prognostic indicators and, thereby, provide a new direction for predicting the characteristics and endocrine therapy of this malignancy.

[KEY WORDS] breast neoplasms; receptors, androgen; proliferating cell nuclear antigen

乳癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在我国发病率逐年升高,且呈年轻化趋势。BRYAN 等^[1]于 2006 年首次明确提出三阴性乳癌(TNBC)的概念,即雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体(HER-2)均为阴性的一种乳癌亚型。这类乳癌具有发病年龄早、侵袭程度高、容易局部复发和远处转移等特点,不能从内分泌及靶向治疗中获益,病人 5 年生存率低,预后较差。近年来,雄激素受体(AR)、增殖细胞核抗原(Ki-67)在乳癌发生发展中的作用受到广泛关注,但对其预后意义仍不

十分明确。本文旨在探讨 AR、Ki-67 在 TNBC 中的表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2011 年 1 月—2012 年 12 月,我院行保乳根治术或改良根治术的乳癌病人共 120 例,病理类型均为浸润性导管癌。其中经术后病理及免疫组化诊断为 TNBC 的病人 60 例,均为女性,年龄 34~79 岁,平均 52 岁,术前均未行新辅助放化疗及内分泌治疗。非三阴性乳癌(NTNBC)病人 60 例,均为女性,年龄 35~73 岁,平均 50 岁,ER、PR、HER-2 中至少有一项指标为阳性。均为完整石蜡包埋标本,所有病理诊断及组织学分级均至少由两名中级以上职称

[收稿日期] 2013-12-23; [修订日期] 2014-05-09

[作者简介] 杨君(1987-),女,硕士研究生。

[通讯作者] 马学真(1964-),男,硕士,主任医师,教授,博士生导师。

病理医生确诊。

1.2 免疫组化检测及结果判定

所有试剂均购自北京中杉金桥公司。应用免疫组化 S-P 二步染色法检测乳腺癌组织中 AR、Ki-67 的表达,参照试剂盒说明书进行操作,并选取已知阳性组织切片作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。①AR 结果判定标准:以细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性表达,无阳性细胞或阳性细胞数 < 10% 为(-);阳性细胞数 10%~25% 为(+);阳性细胞数 26%~50% 为(++);阳性细胞数 > 50% 为(+++)。以(-)为阴性、(+)、(++)及(+++)为阳性进行研究。②Ki-67 结果判定标准:以肿瘤细胞核棕黄色染色为阳性表达,无阳性细胞或阳性细胞数 < 5% 为(-);阳性细胞数 6%~25% 为(+);阳性细胞数 26%~50% 为(++);阳性细胞数 > 50% 为(+++)。以(-)及(+)为阴性、(++)及(+++)为阳性进行研究。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行 χ^2 检验和 Spearman 相关性检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AR 表达

AR 在 TNBC 中的阳性表达率为 26.67%(16/60),在 NTNBC 中的阳性表达为 80.00%(48/60),二者差异有统计学意义($\chi^2 = 34.286, P < 0.01$)。TNBC 病人 AR 表达与体质量指数(BMI)、淋巴结转移及绝经状态有关($\chi^2 = 4.972 \sim 10.774, P < 0.05$),与年龄、肿瘤大小无关($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 Ki-67 表达

Ki-67 在 TNBC 组织中的阳性表达率为 71.67%(43/60),在 NTNBC 组织中的阳性表达率为 26.67%(16/60),二者差异有统计学意义($\chi^2 = 24.307, P < 0.01$)。TNBC 病人 Ki-67 表达与淋巴结转移及组织学分级有关($\chi^2 = 4.213, 9.492, P < 0.05$),与年龄、肿瘤大小及 BMI 无关($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 TNBC 病人 AR 与 Ki-67 表达的关系

TNBC 病人 AR 与 Ki-67 表达存在正相关($r = 0.246, P < 0.05$)。见表 3。

3 讨 论

乳腺癌是一群异质性肿瘤,其生物学行为、对治疗的反应及转归都与其他肿瘤不同,并表现为激素依赖性。多项研究表明,乳腺癌发病率的增加与长期暴

表 1 TNBC 病人 AR 表达与临床病理特征的关系(例)

临床病理特征	AR 阳性	AR 阴性	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				
≤35	1	5	0.009	>0.05
>35	15	39		
肿瘤大小(d/cm)				
≤2	6	15	0.060	>0.05
>2	10	29		
淋巴结转移				
有	11	16	4.972	<0.05
无	5	28		
绝经状态				
未	2	26	10.774	<0.01
已	14	18		
组织学分级				
I-II 级	7	16	0.271	>0.05
III 级	9	28		
BMI(kg/m ²)				
≤25	2	20	5.487	<0.05
>25	14	24		

表 2 TNBC 病人 Ki-67 表达与临床病理特征的关系(例)

临床病理特征	Ki-67 阳性	Ki-67 阴性	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				
≤35	4	2	0.036	>0.05
>35	39	15		
肿瘤大小(d/cm)				
≤2	13	8	1.516	>0.05
>2	30	9		
淋巴结转移				
有	14	13	9.492	<0.01
无	29	4		
绝经状态				
未	18	10	1.409	>0.05
已	25	7		
组织学分级				
I-II 级	13	10	4.213	<0.05
III 级	30	7		
BMI(kg/m ²)				
≤25	14	8	1.103	>0.05
>25	29	9		

表 3 TNBC 病人 AR 与 Ki-67 表达的关系(例)

Ki-67 表达	AR 阳性	AR 阴性	合计
阳性	15	28	43
阴性	1	16	17
合计	16	44	60

露在较高的性激素,尤其是雌激素的环境下有关。在生物学指标中 ER、PR、HER-2 是比较有价值的可以预测治疗反应的指标,ER、PR 也可作为乳腺癌的独立预后因子。TNBC 作为乳腺癌的一种特殊亚型,其发病年龄早、侵袭性高、易复发转移、生存率低且缺乏有效的治疗手段,不能从内分泌及靶向治疗中

获益^[2]。

然而,值得注意的是,雄激素作为性激素的一种,广泛存在于人体,特别是绝经后女性,雌激素大量减少,而雄激素水平没有明显变化,或者仅有少量下降。雄激素在一般情况下与靶器官上的 AR 结合后才能发挥作用,雌激素在诱导乳癌中是主要致癌因子,而研究显示 AR 及其配体雄激素在乳癌的发生发展过程中具有重要作用^[3]。雄激素可直接或与雌激素协同作用刺激乳癌细胞的增生,也可转化为雌激素而发挥作用。AR 是一种配体依赖性反式转录调节蛋白,在正常细胞及肿瘤细胞均有表达,主要存在于靶细胞的细胞核内。AR 在 TNBC 中具有一定的表达率^[4]。目前相关文献表明,AR 在乳癌中的表达率为 35%~90%^[5]。

本文结果显示,AR 在 TNBC 中低表达,与多数研究结果一致。TNBC 病人 AR 的表达与病人的年龄、组织学分级及肿瘤大小无关。AR 的表达与绝经状态有关,绝经后的 TNBC 病人 AR 表达率更高。AR 的表达与 BMI 有关,在 TNBC 病人中肥胖者的 AR 阳性表达率更高。肥胖病人体内脂肪能促进雄烯二醇转化为雌激素,导致血液中游离的雌激素水平增高,从而刺激 TNBC 癌细胞的增生。同时,TNBC 病人中发生淋巴结转移者 AR 表达率较高,与未发生淋巴结转移者相比差异有统计学意义。淋巴结转移数目是 TNBC 预后的独立影响因子,表明 AR 阳性的 TNBC 淋巴结转移率高,具有高侵袭性,预后较差。

Ki-67 抗原是位于第 10 号染色体上与增殖相关的蛋白,主要与细胞合成代谢有关,其表达能反映肿瘤的增殖活性,是一种公认的细胞增殖活性标志物^[6]。在增生细胞的 G₁、S、G₂、M 期表达,细胞有丝分裂后该蛋白含量迅速减少,在 G₀ 期不表达。Ki-67 被认为与细胞的有丝分裂密切相关,是维持细胞周期的必需物质。研究表明,在多种实体恶性肿瘤中 Ki-67 的表达远高于正常组织,Ki-67 的表达亦与乳癌发生、发展及预后有关,它能促进乳癌细胞的增殖、浸润和转移,是一种不良预后因子,可作为早期识别具有高浸润和转移潜能的乳癌及判断其预后具有重要价值的指标。已有研究显示,Ki-67 表达与乳癌分化、淋巴结转移和预后密切相关^[7]。

本文结果显示,TNBC 中 Ki-67 有着明显的过表达,这与国外有关研究结果一致^[8]。证明 TNBC 较易发生复发和转移,预后相对较差。在 TNBC 中 Ki-67 的表达与病人年龄、绝经状态、BMI 及肿瘤大

小无关。在 TNBC 中 Ki-67 的表达与淋巴结转移有关,Ki-67 阳性高表达提示细胞增殖活跃,肿瘤组织生长快,易发生淋巴结转移,预后较差。组织学分级是判断肿瘤恶性程度高低的一个重要指标,本文结果显示,I-II 级肿瘤 Ki-67 的阳性表达率显著低于 III 级肿瘤,差异有统计学意义,说明肿瘤恶性程度越高、组织学分级越低其 Ki-67 的表达越高。

本文结果还显示,AR 与 Ki-67 在 TNBC 中的表达呈正相关。提示 Ki-67 与 AR 在 TNBC 的发生、发展中具有协同作用,二者联合检测更有助于为 TNBC 的临床治疗及预后判断提供依据。

总之,TNBC 具有 AR 低表达、Ki-67 高表达的现象,提示 TNBC 有较高的侵袭性,其生物学行为差、预后差,AR、Ki-67 有望成为 TNBC 新的预后指标,也会为预测 TNBC 临床及生物学特点及内分泌治疗提供重要依据和新的研究方向。

[参考文献]

- [1] BRYAN B B, SCHNITT S J, COLLINS L C. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(5):617-621.
- [2] 宫文静,安永恒,冯龄鑫. 三阴乳癌的临床特征及治疗进展[J]. *齐鲁医学杂志*, 2010, 25(1):89-90,92.
- [3] HIGGINS M J, WOLFF A C. The androgen receptor in breast cancer: learning from the past[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(3):619-621.
- [4] LIN H Y, SUN M, LIN C, et al. Androgen-induced human breast cancer cell proliferation is mediated by discrete mechanisms in estrogen receptor- α -positive and-negative breast cancer cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 113(3/5): 182-188.
- [5] SPURDLE A B, ANTONIOU A C, DUFFY D L, et al. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and modification of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(2): R176-R183.
- [6] TAN P H, BAY B H, YIP G, et al. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(3):374-381.
- [7] 李振凤,宋修岐,邹晓,等. 乳癌组织 LRP16、Ki67 及 EGFR 表达及其与预后关系[J]. *齐鲁医学杂志*, 2013, 28(2):124-126.
- [8] ELKHUIZEN P H, VOOGD A C, VAN DEN BROEK L C, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving therapy for invasive carcinomas: a case-control study of histological factors and alterations in oncogene expression[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(1):73-83.

(本文编辑 马伟平)