

文章编号 1006-8147(2022)01-0085-06

论 著

## 953例乳腺癌患者CK5/6、EGFR和AR的表达与临床病理分析

金玉,王艳辉,杨乐欣,任丽

(天津医科大学肿瘤医院检验科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

**摘要** 目的:探讨细胞角蛋白5/6(CK5/6)、表皮生长因子受体(EGFR)、雄激素受体(AR)在乳腺癌中的表达与临床病理因素之间的关系。方法:回顾性分析2020年5月23日—2020年12月31日于天津医科大学肿瘤医院确诊为乳腺癌的953例患者的临床资料。分析雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体-2(Her-2)、细胞增殖核抗原、抑癌基因P53、CK5/6、EGFR、AR的表达情况。采用Spearman等级相关分析CK5/6、EGFR和AR的相关性,采用 $\chi^2$ 检验分析其与临床病理特征的关系,采用Logistic回归分析其独立影响因素。结果:CK5/6、EGFR和AR的阳性率分别为12.0%(114/953)、19.6%(187/953)和80.5%(810/953),并且CK5/6与EGFR的表达呈正相关( $r=0.52, P<0.001$ ),CK5/6与AR的表达呈负相关( $r=-0.488, P<0.001$ ),EGFR与AR的表达呈负相关( $r=-0.310, P<0.001$ )。CK5/6的表达与分子分型( $\chi^2=229.777, P<0.001$ )、组织分级( $\chi^2=123.836, P<0.001$ )、临床分期( $\chi^2=11.620, P=0.031$ )以及是否发生远处转移有关( $\chi^2=6.516, P=0.036$ )。Luminal B型( $OR=2.163, 95\%CI:1.052\sim4.444, P=0.036$ )、高组织学分级( $OR=2.770, 95\%CI:1.483\sim5.171, P=0.001$ )和EGFR的阳性表达( $OR=4.586, 95\%CI:2.408\sim8.734, P<0.000$ )是影响CK5/6表达的独立危险因素。EGFR的表达与发生远处转移有关( $\chi^2=7.437, P<0.001$ ),而与累及淋巴结数量无关( $\chi^2=1.091, P=0.899$ )。Luminal B型( $OR=3.106, 95\%CI:1.702\sim5.668, P=0.000$ )和P53( $OR=1.779, 95\%CI:1.154\sim2.742, P=0.009$ )、CK5/6的阳性表达( $OR=3.914, 95\%CI:2.212\sim6.928, P=0.000$ )是影响EGFR表达的独立危险因素。AR的表达与分子分型( $\chi^2=171.204, P<0.001$ )、组织学分级( $\chi^2=61.710, P<0.001$ )、临床分期( $\chi^2=11.224, P=0.038$ )和累及淋巴结数量有关( $\chi^2=12.427, P=0.012$ ),ER( $OR=27.712, 95\%CI:7.850\sim97.823, P=0.000$ )、PR( $OR=4.904, 95\%CI:2.616\sim9.196, P=0.000$ )、Her-2( $OR=13.209, 95\%CI:6.318\sim27.617, P=0.000$ )和Ki67( $OR=4.677, 95\%CI:2.062\sim10.607, P=0.000$ )的阳性表达是影响AR表达的独立危险因素。结论:CK5/6、EGFR和AR的表达具有相关性,Luminal B型、高组织学分级、ER、PR、Her-2、P53和Ki67的阳性表达是CK5/6、EGFR和AR的危险因素。

**关键词** 乳腺癌;CK5/6;EGFR;AR

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

### Expression and clinicopathological analysis of CK5/6, EGFR and AR in 953 cases of breast cancer

JIN Yu, WANG Yan-hui, YANG Le-xin, REN Li

(Department of Laboratory, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the relationship between the expression of cytokeratin5/6 (CK5/6), epidermal growth factor receptor (EGFR), androgen receptor (AR) in breast cancer and clinicopathological factors. **Methods:** The medical records of 953 patients diagnosed with breast cancer in Tianjin Medical University Cancer Hospital from May 23, 2020 to December 31, 2020 were retrospectively analyzed. The expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2), cell proliferation nuclear antigen (Ki67), oncogene (P53), cytokeratin5/6 (CK5/6), epidermal growth factor receptor (EGFR), and androgen receptor (AR) were detected. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between CK5/6, EGFR and AR. Chi-square test was used to analyze its relationship with clinicopathological characteristics. Logistic regression analysis was used to analyze its independent influencing factors. **Results:** The positive rates of CK5/6, EGFR and AR were 12.0% (114/953), 19.6% (187/953), and 80.5% (810/953), respectively. It was found that CK5/6 were positively correlated with EGFR ( $r=0.52, P<0.001$ ), and CK5/6 was negatively correlated with AR ( $r=-0.488, P<0.001$ ), and EGFR was negatively correlated with AR ( $r=-0.310, P<0.001$ ). The expression of CK5/6 was related to differences in molecular typing ( $\chi^2=229.777, P<0.001$ ), tissue grade ( $\chi^2=123.836, P<0.001$ ), clinical stage ( $\chi^2=11.620, P=0.031$ ), and whether distant metastasis occurred ( $\chi^2=6.516, P=0.036$ ). Luminal B type ( $OR=2.163, 95\%CI:1.052\sim4.444, P=0.036$ ), high histological grade ( $OR=2.770, 95\%CI:1.483\sim5.171, P=0.001$ ) and positive expression of EGFR

作者简介 金玉(1995-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤代谢;通信作者:任丽, E-mail: renlitianjin@126.com。

( $OR=4.586, 95\%CI:2.408-8.734, P<0.000$ ) were independent risk factors affecting CK5/6 expression. The expression of EGFR was associated with the occurrence of distant metastasis ( $\chi^2=7.437, P<0.001$ ), and had nothing to do with the number of lymph nodes involved ( $\chi^2=1.091, P=0.899$ ). Luminal type B ( $OR=3.106, 95\%CI:1.702-5.668, P=0.000$ ) and the positive expression of P53 ( $OR=1.779, 95\%CI:1.154-2.742, P=0.009$ ) and CK5/6 ( $OR=3.914, 95\%CI:2.212-6.928, P=0.000$ ) were independent risk factors affecting the expression of EGFR. The expression of AR was related to molecular typing ( $\chi^2=171.204, P<0.001$ ), histological grade ( $\chi^2=61.710, P<0.001$ ), clinical stage ( $\chi^2=11.224, P=0.038$ ) and the number of lymph nodes ( $\chi^2=12.427, P=0.012$ ) involved. The positive expression of ER ( $OR=27.712, 95\%CI:7.850-97.823, P=0.000$ ), PR ( $OR=4.904, 95\%CI:2.616-9.196, P=0.000$ ), Her-2 ( $OR=13.209, 95\%CI:6.318-27.617, P=0.000$ ) and Ki67 ( $OR=4.677, 95\%CI:2.062-10.607, P=0.000$ ) were independent risk factors for the expression of AR. **Conclusion:** The expression of CK5/6, EGFR are correlated with AR. Luminal type B, high histological grade, positive expression of ER, PR, Her-2, P53 and Ki67 are risk factors for CK5/6, EGFR and AR.

**Key words** breast cancer; CK5/6; EGFR; AR

乳腺癌是全球女性高发的恶性肿瘤,2020 年全球乳腺癌新发病例 226 万,取代肺癌成为世界第一大癌<sup>[1]</sup>。免疫组化指标在乳腺癌的诊断和治疗中起着积极的指导作用。细胞角蛋白 5/6(CK5/6)是一种基底细胞角蛋白,特异性表达于上皮细胞胞质,用于判断细胞的类型和分化程度。表皮生长因子受体(EGFR)是细胞增殖和信号转导受体,与肿瘤细胞增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关<sup>[2]</sup>。雄激素受体(AR)属于核类固醇激素受体家族,起着细胞内转录因子的作用,已成为乳腺癌中潜在的治疗靶点,但目前对于 AR 的研究不充分<sup>[3]</sup>。本次研究旨在回顾性分析 953 例乳腺癌 CK5/6、EGFR、AR 的表达与临床病理分析的关系,为临床治疗提供参考。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究回顾性分析了 2020 年 5 月 23 日—2020 年 12 月 31 日于天津医科大学肿瘤医院确诊为乳腺癌的 953 例患者的临床资料。纳入标准:(1)符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》<sup>[4]</sup>中乳腺癌诊断标准,经病理检查确诊。(2)女性,单侧初次病变。(3)术前未进行化疗、放疗及内分泌治疗。(4)临床资料及病理资料完整无缺失。排除标准:(1)高血压、心脏病、糖尿病、青光眼等基础疾病患者。(2)双乳肿物、双乳癌或此前有乳腺肿物切除的患者。(3)其他肿瘤患者。(4)智力障碍或其他严重精神疾病患者。(5)肝脏、肾脏或其他妇科疾病患者。

**1.2 病理结果判定标准** (1)ER/PR 状态的判定标准:肿瘤细胞核着色程度 $\geq 1\%$ 为阳性(+), $<1\%$ 或无着色为阴性(-)<sup>[5]</sup>。(2)人类表皮生长因子受体 2(Her-2)状态的判定标准:免疫组织化学染色 IHC(1+)或 IHC(0)判定 Her-2 阴性;IHC(3+)判定 Her-2 阳性;IHC(2+)进一步通过 FISH 方法进行 Her-2 基因状态检测,分别纳入阴性组和阳性组<sup>[6]</sup>。

(3)Ki67 状态的判定标准:依据 2011 年 St.Gallen 国际乳腺会议确定标准<sup>[7]</sup>,Ki67 的表达水平以阳性细胞的百分数来计算,阳性细胞数 $<14\%$ 为低表达, $\geq 14\%$ 为高表达。(4)CK5/6 状态的判定标准:CK5/6 阳性为在肿瘤细胞质上出现黄色或棕黄色颗粒,标本中随机选取 5 个高倍镜(400 $\times$ )视野,阳性细胞百分比 $\geq 5\%$ 表示抗体呈阳性反应(+), $<5\%$ 表示抗体呈阴性反应(-)<sup>[8]</sup>。(5)P53、EGFR 和 AR 的判定标准:P53 和 AR 定位于细胞核,EGFR 定位于细胞膜。免疫组织化学结果判定依据 DAKO HerceptTest 评分系统,按照阳性细胞占观察细胞比例半定量分级:阳性反应 $\leq 10\%$ 为阴性(-), $>10\%$ 为阳性(+)<sup>[9]</sup>。

**1.3 分子分型标准** 依据美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版乳腺癌 TNM 分期图谱<sup>[10]</sup>进行,即(1)Luminal A:ER(+)和(或)PR(+),Her-2(-),Ki67 $<14\%$ 。(2)Luminal B:①Her-2 阴性,ER(+)和(或)PR(+),Her-2(-),Ki67 $\geq 14\%$ 。②Her-2 阳性,ER(+)和(或)PR(+),Her-2(+),Ki67 任意。(3)Her-2 过表达:ER(-),PR(-),Her-2(+ )。(4)三阴乳腺癌(TNBC):ER(-),PR(-),Her-2(-)。三阴性乳腺癌可进一步依据 CK5/6(+)和(或)PR(+)分为基底细胞样型 TNBC(BL-TNBC),依据 CK5/6(-)和 PR(-)分为非基底细胞样型 TNBC(non-BL-TNBC)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计数资料用[n(%)]表示;比较采用 $\chi^2$ 检验, $n<5$ ,则用 Fisher's 检验;相关性分析采用 Spearman 等级相关分析;CK5/6、EGFR 和 AR 的独立危险因素用 Logistic 回归分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者临床特征** 患者年龄 23~77 岁,平均年龄(49.55 $\pm$ 10.11)岁,发病年龄主要集中于 42~56 岁,其中 $\leq 50$ 岁 535 例(56.1%), $>50$ 岁 418 例(43.9%)。

初发左乳癌 476 例(49.9%),右乳癌 477 例(50.1%)。绝经 414 例(43.4%),未绝经 539 例(56.6%)。转移 292 例(30.6%),未转移 661 例(69.4%)。对乳腺癌分子分型进行分类,其中 Luminal A 型占 7.5%(71/953),Luminal B(Her-2 阴性)占 56.1%(535/953),Luminal B(Her-2 阳性)占 14.3%(136/953),Her-2 过表达型占 10.5%(100/953),三阴乳腺癌占 11.6%(111/953)。病理分型中浸润性导管癌占 71.1%(678/953),其他病理分型占 28.9%(275/953)。

2.2 免疫组化各指标的表达及其相关性 ER、PR、ki67 和 AR 阳性率高,分别为 76.3%、64.2%、91.6%和 80.5%。Her-2、P53、CK5/6 和 EGFR 阳性率低,分别为 25.9%、38.3%、12.0%和 19.6%。进一步探究 CK5/6、

EGFR 和 AR 的相关性发现,CK5/6 和 EGFR 的表达呈正相关( $r=0.52, P<0.001$ );CK5/6 和 AR 的表达呈负相关( $r=-0.488, P<0.001$ );EGFR 和 AR 的表达呈负相关( $r=-0.310, P<0.001$ )。

组织分级个案缺失 100 例,临床分期个案缺失 165 例,TNM 个案缺失 165 例,其余病例信息均完整。研究发现,CK5/6 的表达在不同的分子分型和组织分级中有统计学意义( $P<0.05$ ),而与年龄、乳腺癌初发位置、是否绝经和病理分型差异无关。EGFR 的表达除与年龄和乳腺癌初发位置无关外,其余均具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。AR 的表达在不同的分子分型和组织分级中有统计学意义( $P<0.05$ ),与其他因素无关(表 1)。

表 1 CK5/6、EGFR 和 AR 的表达与临床病理特征的关系[n(%)]

Tab 1 Relationship between the expression of CK5/6, EGFR, AR and clinicopathological characteristics [n(%)]

临床与病理特征	CK5/6				EGFR				AR			
	-	+	$\chi^2$	P	-	+	$\chi^2$	P	-	+	$\chi^2$	P
年龄(岁)			0.162	0.688			2.178	0.140			0.017	0.895
≤50	473(49.6)	62(6.5)			439(46.1)	96(10.1)			81(8.5)	454(47.6)		
>50	366(38.4)	52(5.5)			327(34.3)	91(9.5)			62(6.5)	356(34.9)		
乳腺癌初发			0.000	0.990			0.010	0.922			0.689	0.407
左乳	419(44.0)	57(12.0)			382(40.1)	94(9.9)			76(8.0)	400(42.0)		
右乳	420(44.1)	57(6.0)			384(40.3)	93(9.8)			67(7.0)	410(43.0)		
绝经			1.216	0.270			5.902	0.015			1.157	0.282
否	480(50.4)	59(6.2)			448(47.0)	91(9.5)			75(7.9)	464(48.7)		
是	359(37.7)	55(5.8)			318(33.4)	96(10.1)			68(7.1)	346(36.3)		
转移			0.777	0.378			5.878	0.015			0.026	0.873
否	586(615.0)	75(7.9)			545(57.2)	116(12.2)			100(10.5)	561(58.9)		
是	253(26.5)	39(4.1)			221(23.2)	71(7.5)			43(4.5)	249(26.1)		
分子分型			229.777	0.000			249.377	0.000			171.204	0.000
Luminal A	70(7.3)	1(0.1)			69(7.2)	2(0.2)			10(1.0)	61(6.4)		
Luminal B Her-2 <sup>-</sup>	512(53.7)	23(2.4)			488(51.2)	47(4.9)			46(4.8)	489(51.3)		
Luminal B Her-2 <sup>+</sup>	133(14.0)	3(0.3)			124(13.0)	12(1.3)			7(0.7)	129(13.5)		
Her-2 <sup>+</sup> 型	90(9.4)	21(2.2)			56(5.9)	55(5.8)			13(1.4)	98(10.3)		
TNBC												
BL-TNBC	25(2.6)	66(6.9)			20(2.1)	71(7.5)			61(6.4)	30(3.1)		
non-BL-TNBC	9(0.9)	0(0)			9(0.9)	0(0)			6(0.6)	3(0.3)		
病理分型			0.468	0.494			9.409	0.002			0.899	0.343
浸润性导管癌	600(63.0)	78(8.2)			562(59.0)	116(12.2)			97(10.2)	581(61.0)		
其他	239(25.1)	36(3.8)			204(21.4)	71(7.5)			46(4.8)	229(24.0)		
组织分级 (个案缺失 100 例)			123.836	0.000			92.078	0.000			61.710	0.000
I	15(1.8)	1(0.1)			16(1.9)	0(0.0)			0(0.0)	16(1.9)		
II	642(75.3)	32(2.8)			596(69.9)	78(9.1)			65(7.6)	609(71.4)		
III	98(11.5)	65(7.6)			88(10.3)	75(8.8)			58(6.8)	105(12.3)		

注:CK5/6:细胞角蛋白 5/6;EGFR:表皮生长因子受体;AR:雄激素受体;TNBC:三阴性乳腺癌;BL-TNBC:基底状三阴性乳腺癌;non-BL-TNBC:非基底状三阴性乳腺癌

CK5/6、EGFR 和 AR 的表达与临床分期和 TNM 分期的关系表明,CK5/6、EGFR 和 AR 的表达在不同的临床分期中有差异( $P<0.05$ )。CK5/6 和 EGFR 的表达与肿瘤是否发生远处转移有关( $P<0.05$ ),与肿瘤大小和淋巴结无关。AR 的表达与淋巴结数量有关( $P<0.05$ ),而与肿瘤大小和是否发生远处转移无关(表 2)。CK5/6、EGFR 和 AR 的表达与各免疫组化的关系表明,CK5/6 与 ER、PR、Ki67 和 AR 呈负相关,与 P53 呈正相关;EGFR 与 ER、PR、Ki67 和 AR 呈负相关,与 Her-2 和 P53 呈正相关;而 AR 与 ER 和

PR 呈正相关,与 Her-2 和 P53 呈负相关。CK5/6 和 EGFR 的表达呈正相关,CK5/6 和 AR 的表达呈负相关,EGFR 和 AR 的表达呈负相关(表 3)。

2.4 CK5/6、EGFR 和 AR 表达的多因素回归分析 分子分型中 Luminal B 型、高组织学分级和 EGFR 的阳性表达是影响 CK5/6 表达的独立危险因素( $P<0.001$ );Luminal B 型和 P53、CK5/6 的阳性表达是影响 EGFR 表达的独立危险因素( $P<0.001$ );ER、PR、Her-2 和 Ki67 的阳性表达是影响 AR 表达的独立危险因素( $P<0.001$ ),见表 4~6。

表 2 CK5/6、EGFR 和 AR 的表达与临床分期和 TNM 分期的关系 [ $n$ (%) ]

Tab 2 Relationship between the expression of CK5/6, EGFR,AR and clinical stage, TNM stage [ $n$ (%) ]

临床 分期与 TNM	CK5/6				EGFR				AR			
	-	+	$\chi^2$	$P$	-	+	$\chi^2$	$P$	-	+	$\chi^2$	$P$
临床分期(个案 缺失 165 例)			11.620	0.031			14.282	0.011			11.224	0.038
隐蔽性癌	65(8.2)	4(0.5)			60(7.6)	9(1.1)			16(2.0)	53(6.7)		
0 期	14(1.8)	2(0.3)			10(1.3)	6(0.8)			5(0.6)	11(1.4)		
I 期	208(26.4)	22(2.8)			196(24.9)	34(4.3)			24(3.0)	206(26.1)		
II 期	290(36.8)	46(5.8)			271(34.4)	65(8.2)			51(6.5)	285(36.2)		
III 期	119(15.1)	12(1.5)			107(13.6)	24(30.0)			17(2.2)	114(14.5)		
IV 期	3(0.4)	3(0.4)			2(0.3)	4(0.5)			1(0.1)	5(0.6)		
T(个案缺 失 165 例)			8.571	0.151			11.328	0.059			10.349	0.083
Tx	87(11.0)	5(0.6)			78(9.9)	14(1.8)			16(2.0)	76(9.6)		
Tis	10(1.3)	1(0.1)			8(1.0)	3(0.4)			3(0.4)	8(1.0)		
T0	6(0.8)	2(0.3)			3(0.4)	5(0.6)			3(0.4)	5(0.6)		
T1	253(32.1)	32(4.1)			238(30.2)	47(6.0)			33(4.2)	252(32.0)		
T2	310(39.3)	44(5.6)			290(36.8)	64(8.1)			51(6.5)	303(38.5)		
T3	29(3.7)	3(0.4)			24(3.0)	8(1.0)			6(0.8)	26(3.3)		
T4	4(0.5)	2(0.3)			24(3.0)	1(0.1)			2(0.3)	4(0.5)		
N(个案缺 失 165 例)			3.468	0.444			1.091	0.899			12.427	0.012
Nx	3(0.4)	1(0.1)			3(0.4)	1(0.1)			0(0.0)	4(0.5)		
N0	422(53.6)	57(7.2)			391(49.6)	88(11.2)			85(10.8)	394(50.0)		
N1	165(20.9)	16(2.0)			151(19.2)	30(3.8)			14(1.8)	167(21.2)		
N2	46(5.8)	8(1.0)			45(5.7)	9(1.1)			5(0.6)	49(6.2)		
N3	63(8.0)	7(0.9)			56(7.1)	14(1.8)			10(1.3)	60(7.6)		
M(个案缺 失 165 例)			6.516	0.036			7.437	0.016			0.491	0.882
Mx	684(86.8)	85(10.8)			633(80.3)	136(17.3)			112(14.2)	657(83.4)		
M0	12(1.5)	1(0.1)			11(1.4)	2(0.3)			1(0.1)	12(1.5)		
M1	3(0.4)	3(0.4)			2(0.3)	4(0.5)			1(0.1)	5(0.6)		

注:CK5/6;细胞角蛋白 5/6;EGFR:表皮生长因子受体;AR:雄激素受体



表 3 CK5/6、EGFR 和 AR 的表达与免疫组化指标的关系[n( % )]

Tab 3 Relationship between the expression of CK5/6, EGFR, AR and immunohistochemical indexes[n( % )]

免疫 组化指标	CK5/6				EGFR				AR			
	-	+	$\chi^2$	P	-	+	$\chi^2$	P	-	+	$\chi^2$	P
ER			254.416	0.000			329.489	0.000			148.220	0.000
阴性(-)	131(13.7)	95(10.0)			87(9.1)	139(14.6)			91(9.5)	135(14.2)		
阳性(+)	708(74.3)	19(2.0)			679(71.2)	48(5.0)			52(5.5)	675(70.8)		
PR			167.807	0.000			209.624	0.000			96.194	0.000
阴性(-)	238(25.0)	103(10.8)			189(19.8)	152(15.9)			103(10.8)	238(25.0)		
阳性(+)	601(63.1)	11(1.2)			577(60.5)	35(3.7)			40(4.2)	572(60.0)		
Her-2			1.597	0.206			11.901	0.001			12.476	0.000
阴性(-)	616(64.6)	90(9.4)			586(61.5)	120(12.6)			123(12.9)	583(61.2)		
阳性(+)	223(23.4)	24(2.5)			180(18.9)	67(7.0)			20(2.1)	227(23.8)		
Ki67			9.516	0.002			11.839	0.001			0.106	0.745
低表达	79(8.3)	1(0.1)			76(8.0)	4(0.4)			13(1.4)	67(7.0)		
高表达	760(79.7)	113(11.9)			690(72.4)	183(19.2)			130(13.6)	743(78.0)		
P53			19.197	0.000			45.903	0.000			4.391	0.036
阴性(-)	539(56.6)	49(5.1)			513(53.8)	75(7.9)			77(8.1)	511(53.6)		
阳性(+)	300(31.5)	65(6.8)			253(26.5)	112(11.8)			66(6.9)	299(31.4)		
CK5/6							239.958	0.000			226.920	0.000
阴性(-)	839(88.0)	0(0.0)			736(77.2)	103(10.8)			72(7.6)	767(80.5)		
阳性(+)	0(0.0)	114(12.0)			30(3.15)	84(8.8)			71(7.5)	43(4.5)		
EGFR			239.958	0.000							91.759	0.000
阴性(-)	736(77.2)	30(3.1)			766(80.4)	0(0.0)			73(7.7)	693(72.7)		
阳性(+)	103(10.8)	84(8.8)			0(0.0)	187(19.6)			70(7.3)	117(12.3)		
AR			226.920	0.000			91.759	0.000				
阴性(-)	72(7.6)	71(7.5)			73(7.7)	70(7.3)			143(15.0)	0(0.0)		
阳性(+)	767(80.5)	43(4.5)			693(72.7)	117(12.3)			0(0.0)	810(85.0)		

注:ER:雌激素受体;PR:孕激素受体;Her-2:人类表皮生长因子受体 2;Ki67:细胞增殖核抗原;P53:抑癌基因;CK5/6:细胞角蛋白 5/6;EGFR:表皮生长因子受体;AR:雄激素受体

表 4 CK5/6 表达与临床病理因素的 Logistic 回归分析

Tab 4 Logistic regression analysis of CK5/6 expression and clinicopathological factors

影响因素	B	SE	Wald	95%CI	OR	P
分子分型	0.771	0.367	4.405	1.052~4.444	2.163	0.036
组织学分级	1.019	0.319	10.227	1.483~5.171	2.770	0.001
ER	-3.283	1.054	9.704	0.005~0.296	0.038	0.002
PR	-2.971	0.767	15.007	0.011~0.230	0.051	0.000
Her-2	-1.892	0.511	13.713	0.055~0.410	0.151	0.000
EGFR	1.523	0.329	21.464	2.408~8.734	4.586	0.000
AR	-1.380	0.353	15.306	0.126~0.502	0.252	0.000

注:ER:雌激素受体;PR:孕激素受体;Her-2:人类表皮生长因子受体 2;EGFR:表皮生长因子受体;AR:雄激素受体

表 5 EGFR 表达与临床病理因素的 Logistic 回归分析

Tab 5 Logistic regression analysis of EGFR expression and clinicopathological factors

影响因素	B	SE	Wald	95%CI	OR	P
分子分型	1.133	0.307	13.638	1.702~5.668	3.106	0.000
病理分型	-0.492	0.230	4.566	0.389~0.960	0.611	0.033
ER	-4.839	0.878	30.390	0.001~0.044	0.008	0.000
PR	-1.682	0.329	26.118	0.098~0.355	0.186	0.000
Her-2	-1.497	0.391	14.682	0.104~0.481	0.224	0.000
P53	0.576	0.221	6.808	1.154~2.742	1.779	0.009
CK5/6	1.365	0.291	21.954	2.212~6.928	3.914	0.000

注:EGFR:表皮生长因子受体;ER:雌激素受体;PR:孕激素受体;Her-2:人类表皮生长因子受体 2;P53:抑癌基因;CK5/6:细胞角蛋白 5/6

表 6 AR 表达与临床病理因素的 Logistic 回归分析

Tab 6 Logistic regression analysis of AR expression and clinicopathological factors

影响因素	B	SE	Wald	95%CI	OR	P
分子分型	-0.781	0.236	10.933	0.288~0.728	0.458	0.001
ER	3.322	0.644	26.645	7.850~97.823	27.712	0.000
PR	1.590	0.321	24.578	2.616~9.196	4.904	0.000
Her-2	2.581	0.376	47.046	6.318~27.617	13.209	0.000
Ki67	1.543	0.418	13.632	2.062~10.607	4.677	0.000
CK5/6	-1.503	0.293	26.302	0.125~0.395	0.223	0.000

注:ER:雌激素受体;PR:孕激素受体;Her-2:人类表皮生长因子受体 2;Ki67:细胞增殖核抗原;CK5/6:细胞角蛋白 5/6

3 讨论

乳腺癌作为女性发病率最高的恶性肿瘤,异质性大,死亡率高,治疗主要以手术切除和放化疗为主。在乳腺癌的诊断和治疗中,免疫组化的各项分子指标发挥着重要作用。因此,进一步对分子指标进行深入研究对于乳腺癌的靶向治疗和联合治疗具有指导意义。

CK5/6 作为上皮细胞的增殖分化密切相关的分子指标,具有极高的保守性和组织分化特异性。本研究发 现 CK5/6 的表达与分子分型、组织分级、临

床分期的差异以及是否发生远处转移有关,与年龄、乳腺癌初发位置、是否绝经、病理分型差异、肿瘤大小和是否发生淋巴结转移无关。*Logistic* 回归分析表明,在消除 ER、PR、Her-2 和 AR 等分子指标的影响后,分子分型中 Luminal B 型、高组织学分级和 EGFR 的阳性表达是影响 CK5/6 表达的独立危险因素。与陶玉梅等<sup>[11]</sup>的报道基本一致。本研究中 EGFR 阳性率低,EGFR 的表达与是否绝经、转移及病理分型密切相关,而与累及淋巴结数量无关。研究显示,EGFR 的表达及表达强度与累及淋巴结的数目具有极高的关联性<sup>[12]</sup>。Luminal B 型和 P53、CK5/6 的阳性表达是影响 EGFR 表达的独立危险因素。CK5/6 阳性可使 EGFR 的阳性表达增加 3 倍。AR 与 ER、PR 具有相同的结构,可作为乳腺癌中潜在的治疗靶点,但目前对于 AR 的认识远不如 ER、PR 充分<sup>[3]</sup>。本研究中 AR 在乳腺癌中呈高表达,阳性率高达 80.5%(810/953),与陈海霞等<sup>[13]</sup>研究一致,表明 AR 在乳腺癌中起重要作用。本研究中,AR 的表达与分子分型、组织学分级、临床分期和累及淋巴结数量有关,ER、PR、Her-2 和 Ki67 的阳性表达是影响 AR 表达的独立危险因素。AR 表达水平与预后的关系尚存在争议<sup>[14-15]</sup>。

分子指标间的相关性已在多项研究中被研究。TNBC 可针对 CK5/6 和 EGFR 的阳性表达进一步分为基底细胞癌和非基底细胞癌。已有研究发现 CK5/6 和 EGFR 共表达<sup>[11]</sup>。任新瑜等<sup>[16]</sup>发现两者联合检测的敏感性和特异性达 98.7% 和 100%。有研究认为 CK5/6 可以替代 EGFR,作为 TNBC 的独立预后因素<sup>[8]</sup>。研究表明,低 AR 表达与高临床分期和低核分级相关,而 CK5/6 的高表达预后差,CK5/6、AR 和 P53 联合可作为 TNBC 患者辅助化疗的潜在预后标志物<sup>[17]</sup>。有研究发现,AR 表达与 EGFR 表达存在相关性,在 AR 阳性的 TNBC 中观察到磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)激活增加,表明 AR 可能是通过 EGFR 和 PI3K/Akt 信号通路在 TNBC 癌变中起作用<sup>[18]</sup>。

总之,乳腺癌中分子标志物已引起广泛关注,但目前对这些分子标志物的了解还不够充分。分子标志物之间存在的相关性提示应进一步探究分子标志物相互关联的内在机制;临床可以选择更为经济有效的检查方式,减轻患者经济负担或多种分子标志物共同检测,提高乳腺癌诊断的准确性,精准治疗,为肿瘤治疗提供新的思路和方法。

#### 参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] FISCHER O M, HART S, GSCHWIND A, et al. EGFR signal trans-activation in cancer cells[J]. Biochem Soc Trans, 2003, 31(Pt 6): 1203-1208.
- [3] ANESTIS A, ZOI I, PAPA VASSILIOU A G, et al. Androgen receptor in breast cancer - clinical and preclinical research insights [J]. Molecules, 2020, 25(2): 358-368.
- [4] 中国抗癌协会. 乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
- [5] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 237-239.
- [6] PASRICHA S, MENON V, GUPTA G, et al. Impact of 2018 ASCO/CAP guidelines on HER-2 reporting categories of IHC and reflex FISH in breast cancer[J]. Breast J, 2020, 26(11): 2213-2216.
- [7] GOLDBIRSHCH A, Wood W C, Coates A S, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [8] 王昭君, 卢鸯鸯, 戴燕燕, 等. CK5/6 在浸润性乳腺癌中的表达及预后意义[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12): 99-103.
- [9] 刘岩岩, 童创, 梁惠, 等. Ki67、HER-2、VEGF 和 EGFR 蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(11): 1419-1422.
- [10] 唐林, 陈巍巍, 管晓翔. AJCC 第 8 版乳腺癌分期系统更新的解读[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(11): 1038-1040.
- [11] 陶玉梅, 任晓燕, 袁明明, 等. 718 例浸润性乳腺癌分子分型中 CK5/6 和 EGFR 的表达及临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(1): 17-22.
- [12] 刘丽, 白春侠, 曹美荣. ER、EGFR、P53 在乳腺癌中的免疫组化研究[J]. 中国医药指南, 2021, 19(2): 98-99.
- [13] 陈海霞, 程静, 赵华. AR 在不同分子分型乳腺癌的分布特点及意义[J]. 当代医学, 2021, 27(5): 1-3.
- [14] 王丽, 任国平, 沈朋. 浸润性乳腺癌中 AR 的表达及其预后意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(7): 766-770.
- [15] 王小利, 许德英, 孙真真, 等. EGFR、p53、Ki-67、AR 在乳腺癌中的表达及预后意义[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2019, 37(2): 86-90.
- [16] 任新瑜, 袁礼, 沈松杰, 等. 联合检测 CK5/6、CK14 和表皮生长因子受体对基底样三阴乳腺癌的诊断价值[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(21): 154-160.
- [17] MAEDA T, NAKANISHI Y, HIROTANI Y, et al. Immunohistochemical co-expression status of cytokeratin 5/6, androgen receptor, and p53 as prognostic factors of adjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer[J]. Med Mol Morphol, 2016, 49(1): 11-21.
- [18] KUCUKZEYBEK B B, BAYOGLU I V, KUCUKZEYBEK Y, et al. Prognostic significance of androgen receptor expression in HER2-positive and triple-negative breast cancer[J]. Pol J Pathol, 2018, 69(2): 157-168.

(2021-02-23 收稿)