

文章编号 1006-8147(2023)06-0588-06

论著

# 乳腺癌组织中 AR、FOXA1 表达与临床病理参数的相关性

丁新新<sup>1</sup>, 李华芳<sup>1</sup>, 张丽伟<sup>2</sup>, 滕敏敏<sup>2</sup>, 张素玲<sup>3</sup>

(1. 德州市第二人民医院病理科, 德州 253004; 2. 德州市第二人民医院医学影像中心, 德州 253004; 3. 德州市第二人民医院乳腺外科, 德州 253004)

**摘要** 目的: 探讨乳腺癌(BC)组织中雄激素受体(AR)、叉头框蛋白 A1(FOXA1)表达与临床病理特征的关系。方法: 收集德州市第二人民医院 2022 年 5 月至 2022 年 11 月手术切除的 120 例乳腺癌标本, 采用免疫组织化学方法检测 AR、FOXA1 的表达情况, 采用  $\chi^2$  检验分析 AR、FOXA1 的表达与临床病理特征的关系。结果: AR、FOXA1 在乳腺癌组织、癌旁组织和良性乳腺肿瘤组织中的表达差异有统计学意义 ( $\chi^2=15.442, 11.011$ , 均  $P<0.005$ ); AR、FOXA1 的表达与组织分级 ( $\chi^2=25.424, 15.130$ , 均  $P<0.005$ )、组织是否存在坏死 ( $\chi^2=4.320, 6.430$ , 均  $P<0.05$ )、分子分型 ( $\chi^2=25.998, 16.680$ , 均  $P<0.005$ )、雌激素受体(ER) ( $\chi^2=26.619, 17.761$ , 均  $P<0.001$ )、PR ( $\chi^2=17.531, 5.607$ , 均  $P<0.005$ )、Ki67 ( $\chi^2=16.954, 10.606$ , 均  $P<0.005$ ) 的表达相关; AR、FOXA1 的表达与组织分级 ( $r_s=0.453, 0.349$ , 均  $P<0.001$ )、分子分型 ( $r_s=0.405, 0.323$ , 均  $P<0.001$ )、ER ( $r_s=0.471, 0.385$ , 均  $P<0.001$ )、PR ( $r_s=0.382, 0.261$ , 均  $P<0.005$ )、Ki67 ( $r_s=0.376, 0.297$ , 均  $P<0.005$ ) 的表达呈正相关, 与组织坏死 ( $r_s=-0.190, -0.231$ , 均  $P<0.05$ ) 呈负相关。结论: AR、FOXA1 的表达与乳腺癌患者的组织分级、组织坏死以及分子分型等临床病理参数具有相关性。

**关键词** 乳腺癌; 雄激素受体; 叉头框蛋白 A1

中图分类号 R730.45

文献标志码 A

## Correlation between the expression of AR and FOXA1 and clinicopathological parameters in breast cancer tissues

DING Xin-xin<sup>1</sup>, LI Hua-fang<sup>1</sup>, ZHANG Li-wei<sup>2</sup>, TENG Min-min<sup>2</sup>, ZHANG Su-ling<sup>3</sup>

(1. Department of Pathology, The Second People Hospital of Dezhou, Dezhou 253004, China; 2. Medical Imaging Center, The Second People Hospital of Dezhou, Dezhou 253004, China; 3. Breast Surgery Clinic, The Second People Hospital of Dezhou, Dezhou 253004, China)

**Abstract Objective:** To study the correlation between the expression of androgen receptor (AR) and forkhead box protein A1 (FOXA1) and clinicopathological parameters in breast cancer (BC) tissues. **Methods:** The clinicopathological data of 120 breast cancer patients were collected from May 2022 to November 2022 in the Second People Hospital of Dezhou. The expressions of AR and FOXA1 in patients were determined by immunohistochemistry. The correlation between the expression of AR, FOXA1 and clinicopathological parameters in patients with breast cancer was analyzed by  $\chi^2$  test. **Results:** The expressions of AR and FOXA1 in breast cancer tissue, paracancer tissue and benign breast tumor tissue were significantly different ( $\chi^2=15.442, 11.011$ , both  $P<0.005$ ). The expression of AR and FOXA1 was correlated with histological grade ( $\chi^2=25.424, 15.130$ , both  $P<0.005$ ), tumor necrosis ( $\chi^2=4.320, 6.430$ , both  $P<0.05$ ), molecular typing ( $\chi^2=25.998, 16.680$ , both  $P<0.005$ ), ER ( $\chi^2=26.619, 17.761$ , both  $P<0.001$ ), PR ( $\chi^2=17.531, 5.607$ , both  $P<0.005$ ) and Ki67 expression ( $\chi^2=16.954, 10.606$ , both  $P<0.005$ ). The expression of AR and FOXA1 was positively correlated with histological grade ( $r_s=0.453, 0.349$ , both  $P<0.001$ ), molecular typing ( $r_s=0.405, 0.323$ , both  $P<0.001$ ), ER ( $r_s=0.471, 0.385$ , both  $P<0.001$ ), PR ( $r_s=0.382, 0.261$ , both  $P<0.05$ ) and Ki67 expression ( $r_s=0.376, 0.297$ , both  $P<0.005$ ). The expression of AR and FOXA1 was negatively correlated with tumor necrosis ( $r_s=-0.190, -0.231$ , both  $P<0.05$ ). **Conclusion:** The expression of AR and FOXA1 has a correlation with the clinicopathological parameters such as histological grade, tumor necrosis and molecular typing of breast cancer patients.

**Key words** breast cancer; androgen receptor; forkhead box protein A1

乳腺癌是一类具有高度异质性的激素依赖性恶性肿瘤, 目前已发现雌激素、雄激素、孕激素等多类激素和受体参加了其发生和发展<sup>[1]</sup>。雄激素受体

(AR)是类固醇激素受体家族的一员, 是激素调节的转录因子, 与乳腺癌发病机制有关<sup>[2]</sup>。FOXA1 蛋白是 FOX 家族的重要成员, 能与靶基因染色体的启动子结合, 促使靶基因转录, 从而在组织器官发育、肿瘤发展等方面发挥关键作用<sup>[3]</sup>。AR、FOXA1 在乳腺癌组织、卵巢癌组织、前列腺癌组织等激素依赖性肿

基金项目 山东省医药卫生科技发展计划(2019WS012)

作者简介 丁新新(1992-), 女, 主管技师, 硕士, 研究方向: 病理技术;

通信作者: 张素玲, E-mail: 1054594352@qq.com。

瘤中均有一定的表达<sup>[4]</sup>,说明 AR、FOXA1 与包括乳腺癌在内的多种肿瘤的发病机制密切相关。有研究表明,在前列腺癌细胞中 AR 的活性受 FOXA1 调控,FOXA1 与雌激素受体(ER) $\alpha$  和 AR 的激活过程密切相关<sup>[5]</sup>。目前联合 AR、FOXA1 对乳腺癌患者病理特征进行相关性研究比较少见。因此本文通过研究乳腺癌患者组织中 AR、FOXA1 的表达与各项临床病理参数之间的相关性,为乳腺癌的防治、风险预测等提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 收集德州市第二人民医院 2022 年 5 月至 2022 年 11 月乳腺癌手术标本 120 例,均为女性,年龄为 30~84 岁,中位年龄 56 岁。纳入标准:(1)符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》<sup>[6]</sup>中乳腺癌诊断标准。(2)患者临床资料完整。(3)术前均未进行新辅助化疗、放疗、内分泌等任何形式的治疗。(4)接受乳腺癌根治性治疗。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)存在其他合并症或严重全身性疾病,如免疫系统疾病等。(3)其他恶性肿瘤患者。研究实施前通过医院伦理审查(2022-012-KY),所有患者或其法定监护人均签署书面知情同意。取同一乳腺癌患者的癌旁非恶性腺体组织作为癌旁组织,癌旁组织为 120 例,癌旁组织中乳腺结构正常,未见癌组织或炎症。另外收集 30 例良性乳腺肿瘤组织标本(导管内乳头状肿瘤标本 15 例、乳腺纤维腺瘤 15 例)。

### 1.2 试剂和主要仪器

**1.2.1 试剂** AR(克隆号:EP120)、FOXA1(克隆号:EP277)、Ki67(克隆号:UMAB107)、二抗及 DAB 染色液均购自北京中杉金桥公司;ER(克隆号:SP1),PR(克隆号:SP2)均购自迈新公司;HER-2(克隆号:4B5)均购自 Roche Ventana 公司。一抗试剂均购买工作液,工作液不必稀释,直接滴加使用。

**1.2.2 主要仪器** 自动脱水机(VPI-JC 型;日本樱花公司);组织包埋机(TEC6-CM-JC2 型;日本樱花公司);切片机(HM325 型;德国美康公司);组织漂烘仪(PH60 型;常州派斯杰公司);全自动染色封片一体机(DRS-P-P-F-Film-JC2 型;日本樱花公司);显微镜(BX53+MD50-T 型;奥林巴斯公司)。

### 1.3 检测方法及结果判定

**1.3.1 免疫组织化学检测** 免疫组化法检测步骤:(1)石蜡切片 3  $\mu\text{m}$ ,用防脱载玻片捞片。(2)72℃烤片 1 h。(3)二甲苯脱蜡 3 缸,10 min/缸,梯度酒精 100%、100%、95%、75%,2 min/缸。(4)PBS 清洗 3 次,2 min/次。(5)高压修复:高压锅内预热修复液,沸腾

后将置于塑料染色架上的玻片放入修复液中,必须完全覆盖组织,待限压阀转动喷气后开始计时 2.5 min,计时的同时将电磁炉从高火调至中火,计时结束后离开热源,冷水冲凉至室温。(6)PBS 清洗 3 次,2 min/次。(7)3%过氧化氢,室温孵育 10 min。(8)蒸馏水清洗干净。(9)滴加适量一抗,37℃ 1 h,或者 4℃过夜。(10)PBS 清洗 3 次,2 min/次。(11)滴加适当的二抗,37℃ 20 min。(12)PBS 清洗 3 次,2 min/次。(13)DAB 显色,现配现用,6 min,自来水终止。(14)苏木素复染,切忌复染颜色过深。自来水冲洗。(15)盐酸酒精快速分化。(16)选用已用过的 EDTA pH8.0 修复液返蓝 3 min,流水冲洗 3 min。(17)逐级梯度酒精脱水,二甲苯透明,封片。

结果判定:所有切片均由 2 名经验丰富的病理科医师在相同条件下盲法阅片。随机选取 5 个高倍镜视野进行观察。每个视野对 200 个肿瘤细胞计数。FOXA1 于细胞核定位,采用半定量法判断着色,0~3 分评分,无着色为 0 分,着色细胞占比<10%为 1 分,10%<着色细胞占比<20%为 2 分,20%<着色细胞占比<30%为 3 分,依此类推;另外按着色程度由浅、居中、强评分 1~3 分,两项积分的乘积为最后得分,4~30 为 FOXA1 阳性,0~3 为 FOXA1 阴性。AR 蛋白在乳腺癌组织中的细胞核表达,细胞核阳性细胞数>10%为阳性,阳性细胞<10%为阴性。ER、PR、Ki67 主要定位于细胞核,HER-2 主要定位于胞膜,呈黄色表达,ER 及 PR 的判读参考我国《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南(2015 版)》,将 1%作为 ER/PR 表达阳性的临界值。HER-2 的检测判读参考我国乳腺癌 HER-2 检测指南(2019 版),将>10%浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色(3+)定义为阳性,阴性为 1+和 0。Ki67 $\geq$ 30%定义为高表达,<30%为低表达。

**1.3.2 荧光原位杂交** HER-2 免疫组化判读结果为 2+的病例行荧光原位杂交技术(FISH)检测,采用武汉康录公司试剂盒根据有无 HER-2 基因扩增分别纳入 HER-2 阴性、阳性组。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理,无序计数资料采用卡方检验,不能满足 $\chi^2$ 检验条件时,采用 Fisher 精确检验法。相关分析采用 Spearman 秩相关分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 AR、FOXA1 在乳腺癌组织、癌旁组织和良性乳腺肿瘤组织中的表达** AR、FOXA1 在乳腺癌组织、癌旁组织和良性乳腺肿瘤组织中均有表达,但表达程度各不相同,见图 1、2。AR 在乳腺癌组织、癌旁组

组织和良性乳腺肿瘤组织中的阳性率分别为 76.67%、90.83%、100.00%，FOXA1 在乳腺癌组织、癌旁组织和良性乳腺肿瘤组织中的阳性率分别为 85.83%、95.83%、100.00%。AR、FOXA1 在乳腺癌组织、癌旁组织和良性乳腺肿瘤组织中的表达差异有统计学意义；AR、FOXA1 在乳腺癌组织中的阳性表达率明显低

于癌旁组织，其差异有统计学意义；AR、FOXA1 在乳腺癌组织中的阳性表达率明显低于良性乳腺肿瘤，其差异有统计学意义；AR、FOXA1 在癌旁组织中的阳性表达率与良性乳腺肿瘤之间差异无统计学意义，见表 1。

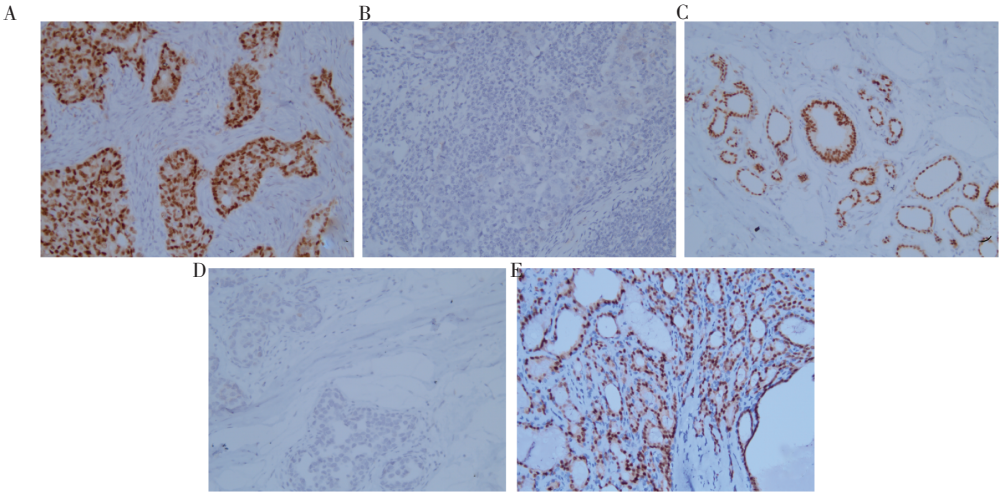
2.2 AR、FOXA1 的表达与临床病理参数的关系 AR、

表 1 AR、FOXA1 在乳腺癌组织、癌旁组织及良性乳腺肿瘤中的表达[n( % )]

Tab 1 Expression of AR and FOXA1 in breast cancer tissue, paracancer tissue and benign breast tumor[n( % )]

细胞类型	例数	AR		$\chi^2$	P	FOXA1		$\chi^2$	P
		阳性	阴性			阳性	阴性		
乳腺癌组织	120	92(76.67)	28(23.33)	15.442	<0.001	103(85.83)	17(14.17)	11.011	0.004
癌旁组织	120	109(90.83)	11(9.17)			115(95.83)	5(4.17)		
良性乳腺肿瘤	30	30(100.00)	0(0.00)			30(100.00)	10(0.00)		

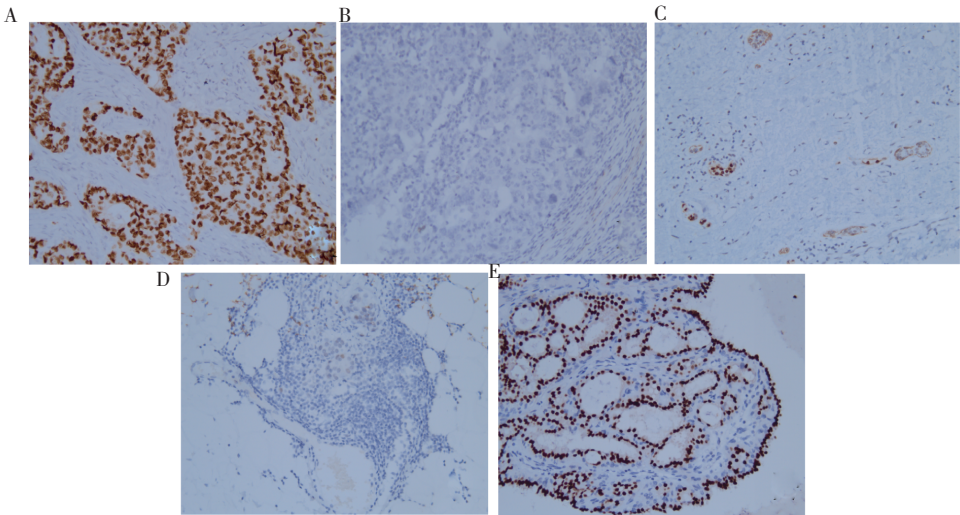
注：AR：雄激素受体；FOXA1：叉头框蛋白 A1



注：A：AR 在乳腺癌组织中表达阳性；B：AR 在乳腺癌组织中表达阴性；C：AR 在癌旁组织中表达阳性；D：AR 在癌旁组织中表达阴性；E：AR 在导管内乳头状瘤组织中表达阳性；AR：雄激素受体

图 1 AR 在乳腺癌组织、癌旁组织及良性乳腺肿瘤中的表达(200×)

Fig 1 Expression of AR in breast cancer tissue, paracancer tissue and benign breast tumor (200×)



注：A：FOXA1 在乳腺癌组织中表达阳性；B：FOXA1 在乳腺癌组织中表达阴性；C：FOXA1 在癌旁组织中表达阳性；D：FOXA1 在癌旁组织中表达阴性；E：FOXA1 在导管内乳头状瘤组织中表达阳性；FOXA1：叉头框蛋白 A1

图 2 FOXA1 在乳腺癌组织、癌旁组织及良性乳腺肿瘤中的表达(200×)

Fig 2 Expression of FOXA1 in breast cancer tissue, paracancer tissue and benign breast tumor (200×)



FOXA1 的表达与组织学分级、组织中是否存在坏死相关(均  $P<0.05$ ),而与年龄、部位、瘤体大小、临床分期和淋巴结有无转移、组织学类型无关(均  $P>0.05$ ),见表 2。

2.3 AR、FOXA1 表达与免疫组化指标的关系 AR 和 FOXA1 的表达均与 ER、PR、Ki67 的表达有关(均  $P<0.01$ ),而与 HER-2 阳性指数之间的差异没有统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 2 AR、FOXA1 的表达与临床病理参数的关系[n( % )]

Tab 2 Relationship between the expression of AR, FOXA1 and clinicopathological characteristics[n( % )]

临床病理学特征	例数 (n=120)	AR		$\chi^2$	P	FOXA1		$\chi^2$	P
		阳性(n=92)	阴性(n=28)			阳性(n=103)	阴性(n=17)		
年龄(岁)				1.703	0.129			0.964	0.326
<50	33	28(84.85)	5(15.15)			30(90.91)	3(0.91)		
≥50	87	64(73.56)	23(26.44)			73(83.91)	14(16.09)		
部位				0.092	0.762			1.018	0.313
左	63	49(77.78)	14(22.22)			56(88.89)	7(11.11)		
右	57	43(75.44)	14(24.56)			47(82.46)	10(17.54)		
瘤体直径(cm)				2.253	0.324			2.319	0.314
<2	43	32(74.42)	11(25.58)			38(88.37)	5(11.63)		
2~5	67	54(80.60)	13(19.40)			58(86.57)	9(13.43)		
≥5	10	6(60.00)	4(40.00)			7(70.00)	3(30.00)		
组织学分级				25.424	<0.001			15.130	0.001
I 级	3	3(100.00)	0(00.00)			3(100.00)	0(00.00)		
II 级	90	78(86.67)	12(13.33)			83(92.22)	7(7.78)		
III 级	27	11(40.74)	16(59.26)			17(62.96)	10(37.04)		
临床分期				4.907	0.179			1.866	0.601
I 期	32	25(78.13)	7(21.88)			29(90.63)	3(9.38)		
II 期	69	54(78.26)	15(21.74)			59(85.51)	10(14.49)		
III 期	7	3(42.86)	4(57.14)			5(71.43)	2(28.57)		
IV 期	12	10(63.33)	2(16.67)			10(83.33)	2(16.67)		
淋巴结转移				0.504	0.478			0.072	0.789
阳性	53	39(73.58)	14(26.42)			46(86.79)	7(13.21)		
阴性	67	53(79.10)	14(20.90)			57(85.07)	10(14.93)		
组织中是否存在坏死				4.320	0.038			6.430	0.011
有	33	21(63.64)	12(36.36)			24(72.73)	9(27.27)		
无	87	71(81.61)	16(18.39)			79(90.80)	8(9.20)		
组织学类型				4.253	0.235			3.495	0.321
浸润性癌,非特殊类型	102	76(74.51)	26(25.49)			85(83.33)	17(16.67)		
浸润性癌伴微乳头状癌	10	10(100.00)	0(0.00)			10(100.00)	0(0.00)		
富细胞性黏液癌为主	2	2(100.00)	0(0.00)			2(100.00)	0(0.00)		
浸润性小叶癌	6	4(66.67)	2(33.33)			6(100.00)	0(0.00)		

注:AR:雄激素受体;FOXA1:叉头框蛋白 A1

表 3 AR 表达与免疫组化指标的关系[n( % )]

Tab 3 Relationship between the expression of AR and immunohistochemical indexes [n( % )]

免疫组化指标	例数	AR		$\chi^2$	P	FOXA1		$\chi^2$	P
		阳性(n=29)	阴性(n=28)			阳性(n=103)	阴性(n=17)		
ER				26.619	<0.001			17.761	<0.001
阳性	91	80(75.32)	11(24.68)			85(93.41)	6(6.59)		
阴性	29	12(53.01)	17(46.99)			18(62.07)	11(37.93)		
PR				17.531	<0.001			5.607	0.018
阳性	67	61(74.03)	6(25.97)			62(92.54)	5(7.46)		
阴性	53	31(53.55)	22(46.45)			41(77.36)	12(22.64)		
HER-2				0.008	0.929			0.087	0.768
阳性	25	19(80.52)	6(19.48)			21(84.00)	4(16.00)		
阴性	95	73(29.25)	22(70.75)			82(86.32)	13(13.68)		
Ki67 阳性指数				16.954	<0.001			10.606	0.001
高表达	58	54(56.73)	4(43.27)			56(96.55)	2(3.45)		
低表达	62	38(71.15)	24(28.85)			47(75.81)	15(24.19)		

注:AR:雄激素受体;FOXA1:叉头框蛋白 A1;ER:雌激素受体;PR:孕激素受体

2.4 AR、FOXA1 在乳腺癌不同分子分型中的表达 AR、FOXA1 在乳腺癌不同分子分型中的表达有统计学差异,AR、FOXA1 表达均在 Luminal A 分型的阳性比例最高,三阴型阳性比例最低,见表 4。

2.5 相关性分析 Spearman 秩相关分析显示,AR、FOXA1 的表达与组织分级、分子分型、ER、PR、Ki67 的表达呈正相关,AR、FOXA1 与组织坏死呈负相关,见表 5。

表 4 AR、FOXA1 在乳腺癌不同分子分型中表达情况[n( % )]

Tab 4 Expression of AR and FOXA1 in different molecular types of breast cancer[n( % )]

分子分型	例数	AR		$\chi^2$	P	FOXA1		$\chi^2$	P
		阳性(n=92)	阴性(n=28)			阳性(n=103)	阴性 (n=17)		
Luminal A	24	23(95.83)	1(4.16)	25.998	<0.001	23(95.83)	1(4.16)	16.680	0.002
Luminal B HER2 <sup>-</sup>	54	45(83.33)	9(16.67)			50(92.59)	4(7.41)		
Luminal B HER2 <sup>+</sup>	14	12(85.71)	2(14.29)			12(85.71)	2(14.29)		
HER2 阳性	9	5(55.56)	4(44.44)			7(77.78)	2(22.22)		
三阴型	19	7(36.84)	12(63.16)			11(57.89)	8(42.11)		

注:AR:雄激素受体;FOXA1:叉头框蛋白 A1

表 5 相关性分析

Tab 5 Correlation analysis

免疫组化指标	例数	AR		$r_s$	P	FOXA1		$r_s$	P
		阳性(n=29)	阴性(n=28)			阳性(n=103)	阴性 (n=17)		
组织学分级				0.453	<0.001			0.349	<0.001
I 级	3	3(100.00)	0(00.00)			3(100.00)	0(00.00)		
II 级	90	78(86.67)	12(13.33)			83(92.22)	7(7.78)		
III 级	27	11(40.74)	16(59.26)			17(62.96)	10(37.04)		
组织中是否存在坏死				-0.190	0.038			-0.231	0.011
有	33	21(63.64)	12(36.36)			24(72.73)	9(27.27)		
无	87	71(81.61)	16(18.39)			79(90.80)	8(9.20)		
ER				0.471	<0.001			0.385	<0.001
阳性	91	80(75.32)	11(24.68)			85(93.41)	6(6.59)		
阴性	29	12(53.01)	17(46.99)			18(62.07)	11(37.93)		
PR				0.382	<0.001			0.261	0.018
阳性	67	61(74.03)	6(25.97)			62(92.54)	5(7.46)		
阴性	53	31(53.55)	22(46.45)			41(77.36)	12(22.64)		
Ki67 阳性指数				0.376	<0.001			0.297	0.001
高表达	58	54(56.73)	4(43.27)			56(96.55)	2(3.45)		
低表达	62	38(71.15)	24(28.85)			47(75.81)	15(24.19)		
分子分型				0.405	<0.001			0.323	<0.001
Luminal A	24	23(95.83)	1(4.16)			23(95.83)	1(4.16)		
Luminal B HER2 <sup>-</sup>	54	45(83.33)	9(16.67)			50(92.59)	4(7.41)		
Luminal B HER2 <sup>+</sup>	14	12(85.71)	2(14.29)			12(85.71)	2(14.29)		
HER2 阳性	9	5(55.56)	4(44.44)			7(77.78)	2(22.22)		
三阴型	19	7(36.84)	12(63.16)			11(57.89)	8(42.11)		

注:AR:雄激素受体;FOXA1:叉头框蛋白 A1;ER:雌激素受体;PR:孕激素受体

3 讨论

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤之一,在发达国家和发展中国家女性恶性肿瘤中发病率位居首位<sup>[7]</sup>。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非常重要的指导意义。

AR 是类固醇激素受体家族的一员,是激素调节的转录因子,由位于染色体 Xq11-12 的 180 kb 基因编码的 919 个氨基酸组成,女性 AR 在肾上腺、卵巢和脂肪细胞中产生,也可通过芳香化酶途径转

化为雌激素<sup>[8]</sup>。本研究表明 AR 的表达与组织学分级、ER、PR、Ki67 的表达呈正相关(均  $P<0.05$ ),与组织坏死呈负相关( $P>0.05$ ),这与笔者之前的结果基本一致<sup>[8]</sup>。临床认为其发挥作用的机制可能是通过 AR 或生成雄激素前体物质,可以通过抑制 ER $\alpha$  活性,阻断其介导的信号通路,继而有效抑制乳腺上皮细胞增殖,此外 AR 对 ER $\beta$  表达具有上调作用,继而发挥抑制肿瘤细胞侵袭与转移作用,预示 AR 有望成为乳腺癌预后良好的标志物<sup>[9]</sup>。本研究对良性乳腺肿瘤组织、乳腺癌组织及癌旁组织中 AR、FOXA1 进行检测,比较其表达水平的差异,发现在恶性肿

瘤组织中 AR、FOXA1 的表达量明显低于癌旁组织和良性乳腺肿瘤,提示 AR、FOXA1 与乳腺癌的发病有关。FOXA1 在肿瘤组织中呈现高表达,在本研究中,FOXA1 的表达率为 85.83%。FOXA1 的表达与组织学分级、ER、PR、Ki67 的表达呈正相关(均  $P < 0.05$ ),与组织坏死呈负相关( $P > 0.05$ )。FOXA1 是叉头转录因子家族的一员,也被确定为 ER $\alpha$  相关调控通路的关键元件,ER 可诱导乳腺癌细胞表达 FOXA1,同时 FOXA1 又可促进 ER 转录复合物与染色质的结合上调 ER 表达,从而提高内分泌治疗的效果<sup>[10-11]</sup>。AR 和 FOXA1 均与雌激素受体表达相关,AR/FOXA1/ER $\alpha$  网络是 ER $\alpha$  发挥功能的必需因子,表明 AR 可能是通过 FOXA1 和 ER $\alpha$  信号通路在乳腺癌中起作用<sup>[12]</sup>。

AR、FOXA1 在不同分子分型中的表达存在差异,可以为临床分子分型的判断提供可靠依据。三阴性乳腺癌是一个异质性群体,以雄激素过表达为特征的管腔雄激素受体亚型(LAR)是一个稳定的亚群,其特征是下游 AR 靶点和辅激活因子的高表达,其中,LAR 乳腺癌高度表达 FOXA1 基因,转录因子 FOXA1 能够结合高度致密的染色质,并作为具有激发染色质潜能的前驱因子,允许其他转录因子和类固醇激素受体触发转录程序<sup>[13]</sup>。在健康的乳腺上皮细胞以及 ER 阳性乳腺癌中,FOXA1 是 ER $\alpha$  靶基因表达的必需因子<sup>[14]</sup>。研究表明,FOXA1 允许 AR 与 DNA 结合,从而诱导 AR 靶基因转录,刺激肿瘤增殖<sup>[15]</sup>。另有研究表明,LAR 乳腺癌细胞系对 AR 拮抗剂(比卡鲁胺)和 AR 抑制剂(恩杂鲁胺)敏感,AR 抑制剂可改善其预后<sup>[16]</sup>。FOXA1 可能是乳腺癌亚型分类的另一个重要参考指标,FOXA1 高表达与 ER $\alpha$  阳性预后好的 luminal 亚型乳腺癌相关<sup>[17]</sup>。本研究结果表明,三阴性乳腺癌患者中 AR 及 FOXA1 表达较低,表明 AR、FOXA1 有可能成为三阴性乳腺癌的诊断指标之一,有望成为治疗三阴性乳腺癌的关键靶点。

由于本组病例数及术后时间有限,未进行随访及 AR、FOXA1 相关预后分析。本课题组将在后续实验中深入探讨 AR、FOXA1 在不同 ER 表达状态及乳腺癌不同分子分型中的生物学功能差异,并通过大样本多中心临床样本进行 AR、FOXA1 生存相关研究,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。临床上可以选择更为经济有效的检查方式,减轻患者经济负担或共同检测多种分子标志物,提高乳腺癌诊断的准确性,开展精准治疗,为肿瘤治疗提供新的思路和方法。

#### 参考文献:

- [1] KATSURA C, OGUNMWONYI I, KANKAM H K, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(2): 1-7.
- [2] YOU C P, LEUNG M H, TSANG W C, et al. Androgen receptor as an emerging feasible biomarker for breast cancer[J]. Biomolecules, 2022, 12(1): 72.
- [3] METOVIC J, BORELLA F, D' AIONZO M, et al. FOXA1 in breast cancer: a luminal marker with promising prognostic and predictive impact[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(19): 4699.
- [4] CRUZ-TAPIAS P, RUBIANO W, RONDON-LAGOS M, et al. Intrinsic subtypes and androgen receptor gene expression in primary breast cancer. A meta-analysis[J]. Biology (Basel), 2021, 10(9): 834.
- [5] YANG Y A, YU J. Current perspectives on FOXA1 regulation of androgen receptor signaling and prostate cancer[J]. Genes Dis, 2015, 2(2): 144-151.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
- [7] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [8] 李华芳, 丁新新. 雄激素受体在 HER-2+(HR-), HER-2+(HR+) 及三阴性乳腺癌中的表达及临床病理分析[J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(4): 295-300.
- [9] 袁小庆, 邢益祥, 赵铁. 雄激素受体(AR)在浸润性乳腺癌中的表达及其与乳腺癌分子分型的相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(4): 252-255.
- [10] BERNARDO G M, LOZADA K L, MIEDLER J D, et al. FOXA1 is an essential determinant of ER $\alpha$  expression and mammary ductal morphogenesis[J]. Development, 2010, 137(12): 2045-2054.
- [11] RANGEL N, FORTUNATI N, OSELLA-ABATE S, et al. FOXA1 and AR in invasive breast cancer: new findings on their co-expression and impact on prognosis in ER-positive patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 703.
- [12] GUIU S, GHARON-BARRA C, VERNEREY D, et al. Coexpression of androgen receptor and FOXA1 in nonmetastatic triple-negative breast cancer: ancillary study from PACS08 trial[J]. Future Oncol, 2015, 11(16): 2283-2297.
- [13] DAGHER E, ROYER V, BUCHET P, et al. Androgen receptor and FOXA1 coexpression define a "luminal-AR" subtype of feline mammary carcinomas, spontaneous models of breast cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1267.
- [14] KATO H, IGARASHI M, FUKUDA H, et al. Cancer genetics and genomics of human FOX family genes[J]. Cancer Lett, 2013, 328(2): 198-206.
- [15] ROBINSON J L, MACARTHUR S, ROSS-INNES C S, et al. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1[J]. EMBO J, 2011, 30(15): 3019-3027.
- [16] DI LEONE A, FRAGOMENI S M, SCARDINA L, et al. Androgen receptor expression and outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(4): 1910-1915.
- [17] HORIMOTO Y, SASAHARA N, SASAKI R, et al. High FOXA1 protein expression might predict late recurrence in patients with estrogen-positive and HER2-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 183(1): 41-48.

(2023-04-01 收稿)