

雄激素受体与三阴性乳腺癌相关性的研究进展

曲范杰, 时淑珍, 佟倩

(大连市第三人民医院, 辽宁 大连 116033)

摘要:三阴性乳腺癌是一组具有特殊的生物学行为和临床病理学特征的乳腺癌,其特征是组织学分级高,侵袭性强,预后较其他亚型的乳腺癌差。最近的研究发现,雄激素受体(AR)与三阴性乳腺癌的发生、发展、复发和转移以及预后有关,并可能成为预后预测指标。目前随着诊断和治疗技术的发展,AR的研究越来越受到重视,特别是在ER阴性乳腺癌中,AR有望成为乳腺癌激素治疗的另一个重要靶点。全文就目前AR与三阴性乳腺癌相关性的研究进展作一综述。

关键词:雄激素受体;三阴性乳腺癌;研究进展

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)03-0181-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.03.B001

Progress on Androgen Receptor in Triple-negative Breast Cancer

QU Fan-jie, SHI Shu-zhen, TONG Qian

(Dalian Third Hospital, Dalian 116033, China)

Abstract: Triple-negative breast cancer(TNBC) comprises a heterogeneous group of breast cancer characterized by poor survival and lack of targeted therapeutics. Recent studies have found that androgen receptor(AR) is associated with the occurrence, development, relapse and metastasis as well as the prognosis of TNBC. AR may be used as a prognostic predictor and as a novel therapeutic target for TNBC. This article provides an overview of the relationship between AR expression and TNBC.

Subject words: androgen receptor; triple-negative breast cancer; progression

20世纪70年代, McGuire的实验室就用氘标记的DHT检测到了乳腺组织中雄激素受体(androgen receptor, AR)的存在^[1]。而近年来,免疫组织化学中特异性AR抗体的应用,同样也证实了AR存在于乳腺中。AR在乳腺的上皮细胞中含量比较丰富,但在乳腺的间质和肌上皮细胞中难以检测到。AR在人体内的表达非常广泛。Takeda等^[2]对人的AR表达模式进行研究结果显示:除脾脏外,雌雄性生殖器官、肝脏、肾上腺、肾脏、心脏、骨骼肌、平滑肌、垂体前叶、前列腺、脑组织中均有AR的表达,其中雌雄性生殖器官的表达量最高。AR在不同组织中表达

水平不同,即使同一组织,处于不同发育阶段或在病理状态下,其表达水平也不一致^[3]。

AR是由位于X染色体长臂(Xq11~12)上一段含有8个外显子和7个内含子的全长约90kb的基因编码的核受体^[4]。AR与ER、PR、糖皮质激素受体(GR)和盐皮质激素受体(MR)等同属类固醇受体,且均属于核受体超家族成员。AR蛋白上含有较多的区域,分别介导不同的功能^[5,6]: ①DNA结合区域(DNA binding domain, DBD),该区富含半胱氨酸,与雌激素、催乳素、糖皮质激素、盐皮质激素等受体有不同程度的同源性,包含两个锌指结构,能与较短的DNA序列(激素反应元件)结合,从而产生作用。②配体结合区域(ligand binding domain, LBD),雄激素及其拮抗剂通过与这里的氨基酸相互作用,从而与AR相结合。③核定位区域(nuclear localization do-

基金项目:大连市医学科学研究计划项目(1611037)

通讯作者:曲范杰, 主任医师, 硕士; 大连市第三人民医院肿瘤内科, 辽宁省大连市甘井子区千山路40号(116033); E-mail: wyb960419@163.com

收稿日期:2017-06-23; **修回日期:**2017-08-07

main, NLD), 由一段碱性氨基酸组成, 其功能主要是将 AR 准确的定位于核内。④三个转录激活区域(transcription activation function, TAF), 该区与其他甾体激素的同源最小, 与 AR 的转录活性有关。其中 TAF-2 与 LBD 结合在一起, 是雄激素依赖性的区域, 当雄激素与 AR 结合时可产生效应。

1 雄激素受体在不同分子亚型乳腺癌中的表达

目前国内外研究已证实乳腺癌组织中存在 AR 异常表达。据不同的研究, AR 在乳腺癌中的表达率 35%~90%^[7-9], 与 ER 或 PR 表达相当, 甚至高于这两者。

近年有研究指出 AR 在不同类型乳腺癌组织中的表达存在差异。Park 等^[10]研究报道, 非三阴性乳腺癌中 AR 的表达率约为 80%, 三阴性乳腺癌中为 35%。Loibl 等^[11]在接受新辅助治疗的原发性乳腺癌患者的组织芯片中发现, 三阴性乳腺癌中 AR 表达最低 (21.2%), Luminal A 型乳腺癌中表达最高 (67.0%)。Gasparini 等^[12]报道, 与 ER 阳性的乳腺癌患者比较, 三阴性乳腺癌患者 AR 表达更低。综合国外报道, 有 10%~43% 的 TNBC 患者表达 AR^[12-15]。Luo 等^[16]、He 等^[17]及马蓉等^[18]研究了中国的 TNBC 患者中 AR 表达率情况, 表达率分别为 27.7%、26% 和 41%, 与国外报道一致。还有相当多的研究^[7,9,19]支持 ER 阳性乳腺癌中 AR 阳性表达率远高于 ER 阴性乳腺癌, 提示 AR 表达可能依赖于 ER 状态。

然而, 后续的一些研究表明 ER 阴性乳腺癌中 AR 同样存在较高阳性表达率。Qi 等^[20]对中国乳腺癌患者 980 例的 AR 表达进行了研究, 结果显示, 超过 50% 的 TNBC 表达 AR, 略高于国外的报道, 且 AR 阳性患者的 ER 阴性表达率约为 65%, 表明 AR 表达并不受 ER 状态影响。于琦等^[21]采用免疫组织化学方法检测 AR 在 335 例乳腺浸润性导管癌石蜡包埋组织中的表达, 分析 AR 在分子亚型中表达的特点, 乳腺癌组织中 AR 阳性率高达 72.5%, 尤其在 ER 阴性 PR 阴性乳腺癌病例, AR 常常显示阳性占 53.2%。

以上数据可以看出, 目前不同分子分型的乳腺癌中 AR 表达具有较大差异, 尤其是激素受体阴性

乳腺癌组织中。这些研究结果不一致的原因可能归咎于各研究检测 AR 表达的形式、检测方法和技术条件不尽相同, 以及 AR 阳性判定标准不一致等因素。

2 雄激素受体表达与三阴性乳腺癌预后的相关性

虽然较高比率的乳腺癌组织中有 AR 表达, 但是 AR 在乳腺癌的发生发展中的作用一直存在争议。近些年, 有研究指出 AR 可作为乳腺癌预后的预测指标, 而且很多研究都揭示了 AR 阳性患者预后较好。Riva 等^[22]的研究显示, 乳腺癌中 AR 的高表达与较好的临床病理指标有关, 如低转移率、较低的瘤细胞增生指数及组织学分级、较高的 5 年生存率等。Schippering 等^[23]报道 AR 在转移性乳腺癌中的阳性表达率为 70.7% (164/232), 复发后的中位生存时间为 21.9 个月; 而 AR 表达阴性病例中位生存时间只有 12 个月。Narita 等^[24]分析 156 例乳腺癌中 AR 表达的结果显示, 其与病理类型有关, 与组织学分级和淋巴结转移呈负相关。Tang 等^[25]在一项探讨 AR 表达与乳腺癌患者预后及治疗反应的相关性研究表明, AR 阳性者对治疗反应和 5 年生存率均优于 AR 阴性乳腺癌患者。Gasparini 等^[12]指出, AR 的表达与肿瘤分级呈负相关, AR 阳性的乳腺癌患者预后更好, 如 DFS 及 OS。Aleskandarany 等^[26]研究发现细胞核内 AR 表达水平与较好的预后指标相关, 包括年龄相对较长, 肿块较小, 低组织学分级等。Kim 等^[27]发现, 在生存分析中, 更高水平的 AR 表达与转移性乳腺癌的长期生存相关, AR 基因高表达者总生存率高于 AR 基因低表达者, 中位总生存期分别为 53.1 月和 27.2 个月。于琦^[21]等指出, 在 Luminal A、Luminal B、Basal-like 以及 Normal-like 亚型中 AR 阳性组出现局部复发、远处转移或死亡比例较 AR 阴性组少。费晓春等^[28]发现, 183 例女性乳腺癌患者 AR 蛋白的阳性率为 47.5%。AR 阳性者具有相对较低的组织学分级。分子分型为管腔型者 AR 蛋白的阳性率高于表皮生长因子受体-2 过表达及三阴性乳腺癌组。单因素分析结果显示, AR 基因阳性的乳腺癌患者的无复发生存期、总生存期、无远处转移生存期明显高于 AR 阴性者。以上研究结果均提示 AR 表达是预后较好的分子标志物。AR 表达缺失者肿

瘤分化较差且远处转移风险较高,而AR阳性表达率越高其恶性程度越低。

也有一些不同的结果。有学者^[29]发现,AR、肿瘤大小、淋巴结状态及分子分型是乳腺癌预后的独立预测因素,AR表达程度与乳腺癌预后有关,可作为其不良预后的独立预测因子。进一步研究显示,在不同分子亚型的乳腺癌中,雄激素受体的表达在乳腺癌的意义也有不同。在ER阳性乳腺癌中结果基本一致,即AR阳性患者预后较好^[30],但与ER阴性乳腺癌的预后关系仍是有争议的,尤其是TNBC。多数研究认为,在TNBC中,AR阳性患者的无病生存期(DFS)及总生存期(OS)更长^[13-18]。Rakha等^[31]检测了1726例浸润性乳腺癌患者的激素受体和Her-2表达情况,在282例三阴性表型中,234例(87%)丢失了AR的表达。AR表达缺失与高组织学分级、复发及远处转移相关,提示AR表达缺失可能与恶性表型和肿瘤侵袭进展有关。Asano等^[32]研究显示,在190例三阴性乳腺癌的病例中,AR阳性患者的预后明显好于AR阴性的患者,同时在多因素分析中,AR表达是预后良好的独立指标;在疾病复发的患者中发现,AR阳性与良好的预后具有显著性相关。雄激素受体的表达可能是三阴性乳腺癌预后的标志物。一项雄激素受体对三阴性乳腺癌患者生存状况影响的Meta分析^[33]显示,AR对三阴性乳腺癌患者5年DFS和OS存在积极影响,但尚不能证实其对三阴性乳腺癌患者3年或10年生存率的影响作用。但是,另有一些研究提出了相反的结论,Pistelli等^[12,34,35]报道AR阳性表达与TNBC预后不相关。而Hu等^[36]对211例绝经后TNBC患者AR表达与预后关系研究显示,AR阳性患者的总死亡率较AR阴性患者增加了83%,认为在TNBC中AR阳性预后差。Choi等^[37]对492例TNBC(17.7%AR+)分析发现,AR的表达与组织学分级呈正相关,与OS、无病生存期(DFS)呈负相关,显示AR是预后不良的指标。有学者^[38]还发现AR在Her-2过表达型乳腺癌中的表达率高,AR阳性患者预后较差,AR可能成为Her-2过表达型乳腺癌新的治疗靶点。进一步的研究^[39]发现AR与乳腺癌预后的相关性可能依赖于ER表达状态,在ER阳性乳腺癌中AR阳性者预后较好,ER阴性乳腺癌患者的生存率与AR表达状况无关。一些体内研究也证实,在ER阳性乳腺癌患者中,AR信号抑制肿瘤细胞生长,但是在ER阴性乳

腺癌患者中,AR信号促进肿瘤细胞生长^[34,40-42]。

综上,激素受体阳性乳腺癌中AR与临床预后关系较为明确,而在激素受体阴性乳腺癌中,尤其是与三阴性乳腺癌的预后转归关系的争议较大。目前这些分析数据均为回顾性研究,样本量相对较少,每项研究选择的检测方法不同,研究者认为以上因素可能导致研究结果的差异性,故今后的研究中一致建议要更多地集中在AR与三阴性乳腺癌预后关系的分析,同时建议在统一的ER、PR、AR阳性判定标准基础上进一步开展大样本、长期随访的研究加以明确。

3 AR作为乳腺癌一个新的治疗靶点的基础研究

考虑到AR在ER-/PR-乳腺癌中有较高表达率以及与三阴性乳腺癌预后的影响,有理由猜测激素受体阴性乳腺癌可能对抗雄激素形式的内分泌治疗有反应,因此对于AR是否可作为乳腺癌的治疗靶向的研究现逐渐增多。Garreau等^[43]将原为ER-/PR-/AR-表型的HCC1806乳腺癌细胞转染AR成为ER-/PR-/AR+表型后,原本对脱氢表雄酮和阿那曲唑无反应的乳腺癌细胞株细胞出现凋亡增多和增殖受抑的现象,从而证实ER-/PR-的乳腺癌细胞只要表达AR就可能对抗雄激素受体的治疗起反应。Hardin等^[44]报道硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)通过AR途径抑制ER阴性、AR阳性乳腺癌细胞的增殖。Naderi等^[45]关于ER-/AR+乳腺癌细胞的体内外研究发现,AR信号通路和ERK信号通路间存在一个正反馈环路,即AR可通过这两条通路上游的连接器ErbB2调节ERK的磷酸化;相反,ERK-ErbB2信号也能调节AR的磷酸化。进一步研究发现,经AR拮抗剂氟他胺和MEK抑制剂CI-1040阻断后,ER-/AR+乳腺癌细胞凋亡增加。推测氟他胺和CI-1040协同作用有克服曲妥珠单抗耐药的潜在可能。也就是说AR信号通路可能在抗Her-2基因的靶向治疗耐药机制中发挥一定作用,深入相关的基础研究或许能为解救抗Her-2基因的靶向治疗耐药提供新思路。Ni等^[42]发现,比卡鲁胺能够抑制Her-3和p-AKT的表达,促进细胞凋亡,还在实验中证实了比卡鲁胺能够抑制雄激素相关的Her-2/Her-3的信号,并抑制

AR 阳性、ER 阴性和 Her-2 阴性的癌细胞生长。醋酸阿比特龙为雄激素合成抑制剂,通过阻断 17 α -羟化酶(CYP17A1)来达到治疗效果,而此酶对雄激素的产生至关重要。Enobosarm 是一种选择性雄激素受体调节剂,体外实验显示,在 AR 阳性的 TNBC 细胞中具有强效的抑制肿瘤增殖作用^[46]。中国学者于琦等^[47]发现 AR 途径对 ER 阳性和 ER 阴性乳腺癌细胞均有抑制生长作用。郑乔丹等^[48]报道 AR 在 TNBC 细胞中高表达,AR 敲低及 AR 阻断剂比卡鲁胺能明显降低乳腺癌细胞的侵袭和迁移。朱葛瑜等^[49]采用双氢睾酮和比卡鲁胺分别作用于乳腺癌细胞也发现 AR 在乳腺癌中可发挥抑制肿瘤生长的作用,并发现 AR 有可能成为 ER 阳性乳腺癌治疗的一个潜在靶点;同时发现 AR 对 TNBC 增殖也有调控作用,抑制 AR 的活性能一定程度地抑制 AR 阳性乳腺癌细胞的增殖^[50],研究认为靶向 AR 有可能使 AR 阳性的 TNBC 患者在临床上获益,延长生存时间。研究发现^[51,52]AR 不仅可经多种不同的信号转导通路在乳腺癌演进过程中发挥作用,而且通过阻断 AR 的激素治疗能明显抑制癌细胞增殖并促进癌细胞凋亡,尤其是 ER-/PR-/AR+ 表型的乳腺癌。

动物研究也发现,用 AR 激动剂 DHT 可明显抑制小鼠乳腺上皮细胞增殖,相反,用拮抗剂氟他胺后小鼠乳腺细胞增殖明显增加^[53]。另一研究^[54]发现双氢睾酮促进裸鼠模型的转移,而 AR 在这一过程是必不可少的,从而提示了女性激素平衡的重要性以及血清雄激素和 AR 在预测乳腺癌治疗的潜在的临床意义。Ni 等^[42]在研究 AR 信号通路参与乳腺癌发病的同时,发现应用比卡鲁胺阻断 AR 可抑制动物体内乳腺肿瘤生长。Cochrane 等^[55]采用高剂量恩杂鲁胺能使小鼠体内肿瘤体积减小、重量明显减轻,可见,AR 抑制剂在 AR 阳性肿瘤中有抑制肿瘤生长的作用。

以上这些基础研究结果支持对表达 ER-/PR- 且 AR+ 的肿瘤患者进行以 AR 为靶向的激素治疗是有效的,为 ER 阴性乳腺癌的激素疗法提供了一个新的思路。

4 雄激素受体在三阴性乳腺癌临床中的应用

越来越多专家学者注意到,AR 或许是乳腺癌,

特别为 ER-/PR-/AR+ 亚型乳腺癌患者的新治疗靶点^[31,56],而这方面的临床研究也逐步开展。

2013 年 Clin Cancer Research 杂志上发表了 TBCRC 011 研究的结果。这是一项由纪念斯隆-凯特琳癌症中心开展的针对 ER-/PR-/AR+ 转移性乳腺癌应用比卡鲁胺抗雄激素治疗的多中心、开放性 II 期临床研究^[57]。研究者共筛查了 424 例 ER 和 PR 均阴性的转移性乳腺癌患者,12% 为 AR 阳性(AR 大于 10%),在 26 例可评估的雄激素受体阳性患者中,应用最低毒性剂量比卡鲁胺每日 150mg 治疗直至疾病进展,19% 的患者临床受益率 (clinical benefit rate, CBR) 达到 6 个月。遗憾的是该研究病例数较少,且无临床缓解的病例。然而 2016 年 Arce-Salinas 等^[58]的报道显示出了比卡鲁胺在 AR 阳性的 TNBC 中的突出疗效。1 例转移性 TNBC 女性患者,经免疫组织化学检测 AR 为 100%,在 6 次的化疗后疾病进展,经过 4 个月的比卡鲁胺治疗获得完全缓解,且 DFS 大于 12 个月。

除了比卡鲁胺,研究者也在试验其他雄激素受体抑制剂(如恩杂鲁胺和醋酸阿比特龙)能否用于治疗三阴性乳腺癌。2015 年 ASCO 报道了 MDV3100-11 研究的结果。这是一项开放标签的、II 期研究^[59],患者在入组前接受了 AR 筛查,79% 患者的 AR > 0%;55% 患者的 AR $\geq$ 10%。研究的首要终点为第 16 周的可评估患者的临床收益。这是 AR 抑制剂用于三阴性乳腺癌的最大规模的研究,在 26 例可评估的患者中,应用 16 周获得 42% 的 CBR(11/26),其中 1 例完全缓解,1 例部分缓解,应用 24 周 CBR 为 35% (9/26)。恩杂鲁胺的不良反应事件与之前的数据一致。另一临床试验^[60]证实在多线治疗耐药的晚期三阴性乳腺癌中,雄激素受体抑制剂恩杂鲁胺的临床获益率高达 35%。醋酸阿比特龙为雄激素合成抑制剂,通过抑制细胞色素 P450 类固醇酶途径而阻断雄激素受体,一项 II 期临床研究(NCT01616758)显示在转移性 AR 阳性乳腺癌获得 35% 临床获益率^[61]。

这些临床数据提示,在某些情况下,雄激素可能驱动肿瘤增殖,患者从 AR 靶向治疗中收益。因此,ER、PR 阴性乳腺癌也许并不是真正的激素“不敏感”,可能对以阻断 AR 为基础的治疗手段有反应,而此前这类患者只能接受细胞毒化疗药物,但其可行性、安全性和有效性仍需要更为严谨的大型的前瞻性多中心、双盲、对照 II、III 期临床研究进一步加以证

实,从而为 ER、PR 阴性乳腺癌提供新的治疗策略。

三阴性乳腺癌是高度异质性的乳腺癌亚型。由于其自身生物学特性,TNBC 仍是乳腺癌治疗领域研究的难点和热点。随着分子生物学技术的不断发展,由基因分型指导 TNBC 精准治疗的探索取得了一些成果,特别是在 LAR 亚型 TNBC 中,AR 可能是雄激素 TNBC 患者的治疗靶点。虽然 AR 在 TNBC 预后中的价值及 AR 靶向人群仍有待进一步明确,但是随着研究者对 AR 信号转导途径研究的深入及基因组学技术的发展,AR 信号通路在 TNBC 治疗、预后等方面会带来新的希望。

参考文献:

- [1] Allegra JC, Lippman ME, Thompson EB, et al. Distribution, frequency, and quantitative analysis of estrogen, progesterone, androgen, and glucocorticoid receptors in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 1979, 39(5): 1447-1454.
- [2] Takeda H, Chodak G, Mutchnik S, et al. Immunohistochemical localization of androgen receptors with mono- and polyclonal antibodies to androgen receptor[J]. *Endocrinol*, 1990, 126(1): 17-25.
- [3] Anders NV. Selective androgen receptor modulators (SARMs): a novel approach to androgen therapy for the new millennium [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (10): 3459-3462.
- [4] Shen HC, Coetzee GA. The androgen receptor: unlocking the secrets of its unique transactivation domain[J]. *Vitam Horm*, 2005, 71: 301-319.
- [5] Baniahmad A. Nuclear hormone receptor co-repressors[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 93(2-5): 89-97.
- [6] Garza AMS, Khan SH, Kumar R. Site-specific phosphorylation induces functionally active conformation in the intrinsically disordered N-terminal activation function (AF1) domain of the glucocorticoid receptor[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(1): 220-230.
- [7] Lehmann BD, Pietersen JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtype[J]. *J Pathol*, 2014, 232(2): 142-150.
- [8] Hickey TE, Robinson JL, Carroll JS, et al. Minireview: the androgen receptors in breast tissues; growth inhibitor, tumor suppressor oncogene? [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26 (8): 1252-1267.
- [9] Zhang L, Fang C, Xu X, et al. Androgen receptor, EGFR, and BRCA1 as biomarkers in triple-negative breast cancer: a meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 357485.
- [10] Park S, Koo J, Park HS, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (3): 488-492.
- [11] Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130 (2): 477-487.
- [12] Gasparini P, Fassan M, Cascione L, et al. Androgen receptor status is a prognostic marker in non-basal triple negative breast cancers and determines novel therapeutic options[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88525.
- [13] Sutton LM, Cao D, Sarode VR, et al. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor expressing triple-negative breast carcinoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(4): 511-516.
- [14] McNamara KM, Yoda T, Takagi K, et al. Androgen receptor in triple-negative breast cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 133(2): 66-76.
- [15] Gucalp A, Traina TA. Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor[J]. *Cancer J*, 2010, 16(1): 62-65.
- [16] Luo X, Shi YX, Li ZM, et al. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple-negative breast cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(6): 585-590.
- [17] He J, Peng R, Yuan Z, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 406-410.
- [18] Ma R, Yao YF, Gong JP, et al. Expression and prognostic significance of androgen receptor in triple negative breast cancer[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2013, 26(3): 122-124. [马蓉, 姚宇峰, 龚建平, 等. 雄激素受体在三阴性乳腺癌中的表达及其预后价值[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2013, 26(3): 122-124.]
- [19] Collins L, Cole S, Marotti D, et al. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the nurses' health study[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(7): 924-931.
- [20] Qi JP, Yang YL, Zhu H, et al. Expression of the androgen receptor and its correlation with molecular subtypes in 980 Chinese breast cancer patients[J]. *Breast Cancer*, 2012, 6: 1-8.
- [21] Yu Q, Niu Y, Wang SL, et al. Androgen receptor expression in different molecular subgroups of breast cancer and its

- significance[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2011, 38(2): 159-162. [于琦, 牛昀, 王淑玲, 等. 雄激素受体在不同分子亚型乳腺癌中的表达及其意义[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(2): 159-162.]
- [22] Riva C, Dainese E, Caprara 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.
- [23] Schippinger W, Regitnig P, Dandachi N, et al. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer[J]. Virchows Arch, 2006, 449(1): 24-30.
- [24] Narita D, Raica M, Suci C, et al. Immunohistochemical expression of androgen receptor and prostate-specific antigen in breast cancer [J]. Folia Histochem Cyto, 2006, 44(3): 164-165.
- [25] Tang D, Xu S, Zhang Q, et al. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer[J]. Med Oncol, 2012, 29(2): 526-533.
- [26] Aleskandarany MA, Abduljabbar R, Ashanky I, et al. Prognostic significance of androgen receptor expression in invasive breast cancer: transcriptomic and protein expression analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 159(2): 215-227.
- [27] Kim JY, Park K, Lee E, et al. The effect of androgen receptor expression on clinical characterization of metastatic breast cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(5): 8693-8706.
- [28] Fei XC, Xu HY, Yan NN, et al. Expression of androgen receptor in breast cancer and its prognostic significance[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2017, 37(5): 632-636. [费晓春, 徐海燕, 闫宁宁, 等. 雄激素受体在乳腺癌中的表达及其预后意义 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(05): 632-636.]
- [29] Yan Y, Yu SP, Wang CW, et al. Correlation analysis of androgen receptor expression with breast cancer prognosis[J]. Chinese Journal of Breast Disease (Electronic Edition), 2016, 10(3): 146-150.
- [30] Park S, Koo JS, Kim MS, et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1755-1762.
- [31] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. Cancer, 2007, 109(1): 25-32.
- [32] Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, et al. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple-negative breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2017, 9(1): pii: E4.
- [33] Zhang CS, Pan CL, Gao YN, et al. Meta-analysis on influence of androgen receptor in living conditions of patients with triple-negative breast cancer [J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2017, 43(1): 73-79. [张成帅, 潘翠柳, 高亚男等. 雄激素受体对三阴性乳腺癌患者生存状况影响的 Meta 分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(1): 73-79.]
- [34] Thike AA, Yong-Zheng Chong L, Cheok PY, et al. Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast cancer[J]. Mod Pathol, 2014, 27(3): 352-360.
- [35] Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T, et al. Androgen receptor expression in early triple-negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations [J]. Cancers (Basel), 2014, 6(3): 1351-1362.
- [36] Hu R, Dawood S, Holmes MD, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(7): 1867-1874.
- [37] Choi JE, Kang SH, Lee SJ, et al. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(1): 82-89.
- [38] Ni J. Clinical significance of androgen receptor in breast cancer patients with human epidermal growth factor receptor-2 overexpression[J]. Journal of Chinese Oncology, 2017, 23(3): 189-193. [尼杰. 雄激素受体在 Her-2 过表达型乳腺癌中的意义[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(3): 189-193.]
- [39] Vera-Badillo FE, Templeton AJ, De Gouveia P, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(1): dji319.
- [40] Higgins MJ, Wolff AC. The androgen receptor in breast cancer: learning from the past[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 124(3): 619-621.
- [41] Sreter G, Zmoff B. Role of androgen excess in the development of estrogen receptor-positive and estrogen receptor-negative breast cancer[J]. Anticancer Res, 2012, 32(8): 3223-3228.
- [42] Ni M, Chen Y, Lim E, et al. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer[J]. Cancer Cell, 2011, 20(1): 119-131.
- [43] Garreau JR, Muller P, Pommier R, et al. Transgenic introduction of androgen receptor into estrogen-receptor-, progesterone-receptor-, and androgen-receptor-negative breast

- cancer cells renders them responsive to hormonal manipulation[J]. *Am J Surg*, 2006, 191: 576–580.
- [44] Hardin C, Pommier R, Calhoun K, et al. A new hormonal therapy for estrogen receptor negative breast cancer[J]. *World J Surg*, 2007, 31(5): 1041–1046.
- [45] Naderi A, Hughes-Davies L. A functionally significant cross-talk between androgen receptor and ErbB2 pathways in estrogen receptor negative breast cancer[J]. *Neoplasia*, 2008, 10(6): 542–548.
- [46] Narayanan R, Ahn S, Cheney MD, et al. Selective androgen receptor modulators (SARMs) negatively regulate triple-negative breast cancer growth and epithelial-mesenchymal stem cell signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103202.
- [47] Yu Q, Niu Y, Liu N, et al. Expression of androgen receptor in breast cancer cell lines and its effect on proliferation[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2011, 28(5): 650–652. [于琦, 牛昀, 刘宁, 等. 雄激素受体在乳腺癌细胞中的表达及对细胞增殖的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(5): 650–652.]
- [48] Zheng QD, Wu WY. The effect of androgen receptor on migration and invasion of human breast cancer cells[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2014, 30(8): 1189–1193. [郑乔丹, 吴文苑. 雄激素受体对人乳腺癌细胞侵袭和迁移影响的研究 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(8): 1189–1193.]
- [49] Zhu AY, Xu YM, Xu J, et al. Androgen receptor inhibits the proliferation of estrogen receptor-positive breast cancer cells [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2016, 26(4): 354–358. [朱蔼瑜, 许宇媚, 许晶, 等. 雄激素受体对雌激素受体阳性乳腺癌细胞增殖的抑制作用 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 26(4): 354–358.]
- [50] Zhu AY. The role of androgen receptor on proliferation in triple-negative breast cancer[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2016. [朱蔼瑜. 雄激素受体对三阴性乳腺癌增殖调控作用的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2016.]
- [51] Pietri E, Conteduca V, Andreis D, et al. Androgen receptor signaling pathways as a target for breast cancer treatment [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(10): 485–498.
- [52] Murtuza R, Mph KB, Wisinski Ruth O, et al. Role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer [J]. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 2016, 14(3): 186–193.
- [53] Peters AA, Ingman WV, Tilley WD, et al. Differential effects of exogenous androgen and an androgen receptor antagonist in the peri- and postpubertal murine mammary gland[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(10): 3728–3737.
- [54] Feng J, Li L, Zhang N, et al. Androgen and AR contribute to breast cancer development and metastasis: an insight of mechanisms[J]. *Oncogene*, 2016, 36(18): 2775–2790.
- [55] Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(1): R7.
- [56] Ahn SG, Kim SJ, Kim C, et al. Molecular classification of triple-negative breast cancer[J]. *Journal of Breast Cancer*, 2016, 19(3): 223–230.
- [57] Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive estrogen receptor-negative metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5505–5512.
- [58] Arce-salinas C, Riesco-maritne MC, Hanna W, et al. Complete response of metastatic androgen receptor positive breast cancer to bicalutamide: case report and review of the literature[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4): e21–e24.
- [59] Castan JC, Schmid P, Awada A, et al. Stage 1 results from MDV3100-11: a 2-stage study of enzalutamide (ENZA) an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC) [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 3): 6–9.
- [60] Wang C, Pan B, Zhu H, et al. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46482–46491.
- [61] Overmoyer B, Sanz-Actamira P, Taylor RP, et al. Enobosarm: a targeted therapy for metastatic androgen receptor positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(12-suppl): 568.