

• 临床研究 •

雄激素受体在非特殊类型浸润性乳腺癌中的表达及预后意义的探讨*

苏亭, 叶入裴, 李星枝, 夏天, 龙汉安, 肖秀丽[△]

646000 四川 泸州, 西南医科大学附属医院 病理科

[摘要] 目的: 通过免疫组化检测雄激素受体 (androgen receptor, AR) 在非特殊类型浸润性乳腺癌中的表达情况, 分析 AR 与非特殊类型浸润性乳腺癌临床病理特征的关系, 探讨 AR 与非特殊类型浸润性乳腺癌患者预后之间的关系, 为临床医生判断预后提供参考。方法: 收集 2017 年 1 月至 2019 年 6 月在本院经病理诊断为非特殊类型浸润性乳腺癌的病例 279 例, 统计其临床资料, 采用 Envision 两步法检测 AR、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 以及细胞增殖标记抗原 Ki-67 的表达情况, 分析 AR 与非特殊类型浸润性乳腺癌的不同组织学分级、分子分型及 Ki-67 之间的关系。结果: 279 例非特殊类型浸润性乳腺癌中组织学分级 I 级 6 例 (2.15%), II 级 217 例 (77.78%), III 级 44 例 (15.77%); 分子分型 Luminal A 型 46 例 (16.49%), Luminal B 型 153 例 (54.84%), HER2 过表达型 24 例 (8.60%), 三阴性型 37 例 (13.26%)。AR 的总阳性率为 64.87% (181/279), 在组织学 I 级 (83.33%) 和 II 级 (68.66%) 中的阳性率比在 III 级 (45.45%) 中高 ($P=0.008$); AR 在 Luminal A 型 (71.74%), Luminal B 型 (68.63%) 和 HER2 过表达型 (62.50%) 中的阳性率高于三阴性型 (27.02%) 乳腺癌 ($P<0.001$)。ER 阳性表达组的 AR 阳性率 (73.71%) 高于 ER 阴性表达组 (44.71%), 差异有统计学意义 ($P<0.001$); PR 阳性表达组 (71.07%) 高于 PR 阴性表达组 (50.00%), 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。Ki-67 阴性表达组的非特殊类型浸润性乳腺癌中 AR 阳性率 (79.45%) 高于 Ki-67 阳性表达组 (59.71%) ($P=0.002$)。结论: AR 的表达状态可能是乳腺癌预后的指标之一, 高表达者可能预后更好。

[关键词] 乳腺癌; 雄激素受体; 组织学分级; 分子分型; 预后**[中图分类号]** R737.9; R730.7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.02.005

引文格式: Su T, Ye RP, Li XZ, et al. Prognostic significance of androgen receptor expression in invasive breast carcinoma of non-specific type [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34 (2): 122-126. [苏亭, 叶入裴, 李星枝, 等. 雄激素受体在非特殊类型浸润性乳腺癌中的表达及预后意义的探讨 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34 (2): 122-126.]

Prognostic Significance of Androgen Receptor Expression in Invasive Breast Carcinoma of Non-Specific Type

Su Ting, Ye Rupei, Li Xingzhi, Xia Tian, Long Han'an, Xiao Xiuli

Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

Corresponding author: Xiao Xiuli, E-mail: xiaoxiulily@sina.com

This study was supported by Science & Technology Department of Sichuan Province (No. 2020YJ0494).

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between androgen receptor (AR) and clinicopathological features, and explore the relationship between AR and prognosis of patients with invasive breast carcinoma of non-specific type, so as to provide experience for clinically evaluating prognosis. **Methods:** Clinical data of 279 invasive breast carcinoma of non-specific

ic type were selected between January 2017 to June 2019. Expressions of AR, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and Ki-67 were detected with the Envision, a two-step method. And the relation of AR to histological grade,

[收稿日期] 2020-09-28 **[修回日期]** 2021-01-12**[基金项目]** * 四川省应用基础研究基金项目 (编号: 2020 YJ0494)**[通讯作者]** [△] 肖秀丽, E-mail: xiaoxiulily@sina.com

molecular typing and Ki-67 were analyzed. **Results:** There were 279 cases of invasive breast carcinoma of non-specific type, including 6 cases in grade I (2.15%), 217 cases in grade II (77.78%) and 44 cases in grade III (15.77%). 46 cases were in Luminal A type (16.49%), 153 cases in Luminal B type (54.84%), 24 cases in HER2 overexpression type (8.60%) and 37 cases in triple-negative type (13.26%). The overall positive expression rate of AR was 64.87% (181/279). The positive rates of AR in grade I breast carcinoma (83.33%) and grade II breast carcinoma (68.66%) were higher than that in grade III breast carcinoma (45.45%) ($P = 0.008$). The positive rates of AR in Luminal A type (71.74%), Luminal B type (68.63%) and HER2 overexpression type (62.50%) than that in triple-negative type (27.02%) ($P < 0.001$). The positive rate of AR in ER-positive breast carcinoma was significantly higher than that in ER-negative breast carcinoma (73.71% vs 44.71%, $P < 0.001$); it in PR-positive breast carcinoma was significantly higher than that in PR-negative breast carcinoma (71.07% vs 50.00%, $P = 0.001$); and it in Ki-67-negative breast carcinoma was significantly higher than that in Ki-67-positive breast carcinoma (79.45% vs 59.71%, $P = 0.002$). **Conclusion:** AR may be used as an indicator to predict the prognosis of breast carcinoma. Higher expression of AR indicates better prognosis.

[Key words] Breast carcinoma; Androgen receptor; Histological grade; Molecular typing; Prognosis

乳腺癌在女性恶性肿瘤中的发病率和死亡率均居于首位,严重威胁着女性的健康和生命^[1]。目前已有大量学者对其发生发展的分子机制进行了研究,但对其预后相关指标的研究尚不够充分。近年来有研究表明雄激素受体(androgen receptor, AR)与乳腺癌的预后密切相关^[2],但对于 AR 能否作为乳腺癌预后指标尚存争议,故本实验探讨 AR 与目前较为公认的乳腺癌预后相关因素^[3]如组织学分级、分子分型、Ki-67 的关系,间接探讨 AR 是否能作为乳腺癌预后指标之一。

1 材料与方法

1.1 一般资料分析

收集 2017 年 1 月至 2019 年 6 月在本院经病理诊断为非特殊类型浸润性乳腺癌病例 279 例,统计所有患者临床资料。

1.2 方法

采用免疫组化 Envision 两步法检测癌组织中 AR、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)以及细胞增殖标记抗原 Ki-67 的表达。具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 结果判读

所有切片的染色结果均由两位高级职称病理医生进行判读。判读标准如下:根据美国临床肿瘤学会和美国病理学家学会在 2010 年发布的乳腺癌 ER/PR 免疫组化检测指南^[4], ER 和 PR 均以 $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞核内出现黄色、棕黄色或褐色颗粒为阳性。2019 版乳腺癌 HER2 检测指南^[5]提出 HER2 判读标准为:(0)为无着色或 $\leq 10\%$ 的肿瘤细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色;(+)为 $> 10\%$ 的

肿瘤细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色;(++)为 $> 10\%$ 的肿瘤细胞呈现弱~中等强度的、完整的细胞膜染色,或 $\leq 10\%$ 的肿瘤细胞呈现强而完整的细胞膜染色;(+++)为 $> 10\%$ 的肿瘤细胞呈现强而完整且均匀的细胞膜染色;(0)或(+)被认为是 HER2 阴性(HER2-);(+++)被认为是 HER2 阳性(HER2+);(++)为 HER2 可疑阳性,需结合荧光原位杂交结果进一步判读,当 HER2/CEP17 比值 ≥ 2.0 ,或者 HER2/CEP17 比值 < 2.0 但平均 HER2 拷贝数/肿瘤细胞数 ≥ 6.0 时 HER2 阳性。AR 以 $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞核内出现黄色、棕黄色或褐色颗粒为阳性^[6]。Ki-67 根据 2019 年 St. Gallen 专家共识进行判读^[7],以 $\geq 20\%$ 肿瘤细胞核内出现棕色或深棕色颗粒为高表达,反之为低表达。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,不同组织学分级的乳腺癌患者的 AR 表达阳性率差异比较采用等级资料的秩和检验,不同分子分型、不同 ER、PR 和 Ki-67 表达的乳腺癌患者的 AR 表达阳性率差异比较采用等级资料的卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

所有患者均为女性,术前均未进行放化疗、中药或激素等治疗。患者年龄 27~82 岁,中位年龄 50 岁,其中 ≤ 50 岁患者 145 例(51.97%), > 50 岁患者 134 例(48.03%);肿瘤最大直径为 0.8~13 cm,平均直径 (2.70 ± 1.34) cm,其中 ≤ 2 cm 患者 108 例(38.71%), > 2 cm 且 ≤ 5 cm 患者 152 例(54.48%), > 5 cm 患者 10 例(3.58%)。组织学分级 I 级 6 例(2.15%),II 级 217 例(77.78%),III 级

44 例 (15.77%)。乳腺癌分子分型根据 2019 年 St. Gallen 专家共识^[7]分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型和三阴性型 4 种亚型。其中 Luminal A 型 46 例 (16.49%), Luminal B 型 153 例 (54.84%), HER2 过表达型 24 例 (8.60%), 三阴性型 37 例 (13.26%)。

2.2 AR 在非特殊类型浸润性乳腺癌不同组织学

分级中的表达

在 279 例非特殊类型浸润性乳腺癌中 AR 阳性表达率为 64.87% (181/279)。AR 在组织学 I、II、III 级中的阳性率分别为 83.33%、68.66%、45.45% (表 1、图 1), 差异有统计学意义 ($P=0.008$)。提示随着组织学分级的增加, 非特殊类型浸润性乳腺癌患者 AR 的阳性率逐渐降低。

表 1 不同的组织学分级、分子分型、ER、PR 和 Ki-67 表达的非特殊类型浸润性乳腺癌患者其 AR 表达阳性率的比较

Table 1. Positive Expression Rates of AR in Different Histological Grades, Molecular Subtypes, ER, PR and Ki-67 Expressions in Invasive Breast Carcinoma of Non-Specific Type

Variable	N	Positive (n)	Negative (n)	Positive/total (%)	χ^2	P
Histological grade *					9.013	0.008
I	6	5	1	83.33		
II	217	149	68	68.66		
III	44	20	24	45.45		
Molecular subtype #					24.037	<0.001
Triple-negative	37	10	27	27.03		
Luminal A	46	33	13	71.74	16.419	<0.001 ^a
Luminal B	153	105	48	68.63	21.582	<0.001 ^a
HER-2	24	15	9	62.50	7.573	0.006 ^a
ER					21.821	<0.001
Positive	194	143	51	73.71		
Negative	85	38	47	44.71		
PR					11.276	0.001
Positive	197	140	57	71.07		
Negative	82	41	41	50.00		
Ki-67					9.220	0.002
Positive	206	123	83	59.71		
Negative	73	58	15	79.45		

* Data of 12 cases were missed; # Data of 19 cases were missed; ^a Compared with the triple-negative type, $P < 0.05$.

AR: Androgen receptor; ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor.

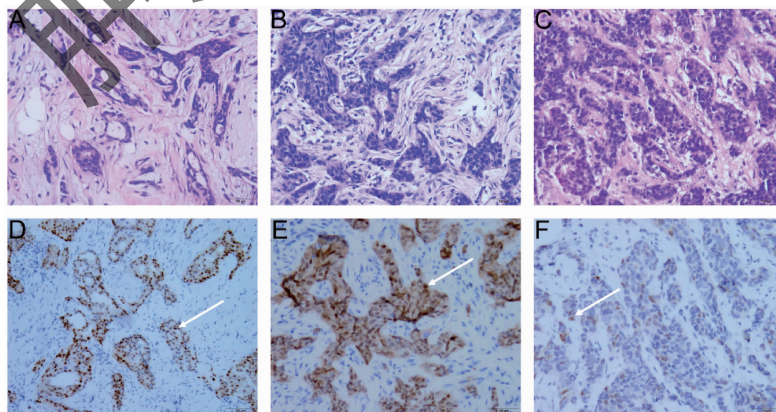


图 1 非特殊类型浸润性乳腺癌的组织学分级以及 AR 在不同组织学分级中的表达 (×200)

Figure 1. Invasive Breast Carcinoma of Non-Specific Type in Different Histological Grades, and AR Expressions in Different Histological Grades of This Carcinoma (200 ×)

A. Grade I invasive breast carcinoma of non-specific type; B. Grade II invasive breast carcinoma of non-specific type; C. Grade III invasive breast carcinoma of non-specific type; D. AR was positive in grade I; E. AR was positive in grade II; F. AR was positive in grade III (200 ×). The positive expression of AR as indicated by the white arrows.

Abbreviations as indicated in Table 1.

2.3 AR 在非特殊类型浸润性乳腺癌不同分子分型中的表达

AR 在不同分子分型中的阳性率也不同,AR 在 Luminal A 型、Luminal B 型和 HER2 过表达型中的阳性率分别为 71.74%、68.63% 和 62.50%, 均比其在三阴性型乳腺癌中的阳性率(27.03%)高,差异均有统计学意义($P < 0.001$)(表 1)。

2.4 非特殊类型浸润性乳腺癌中 AR 的表达与 ER、PR 的关系

非特殊类型浸润性乳腺癌中,ER 阳性表达组(73.71%)的 AR 阳性率高于 ER 阴性表达组(44.71%),差异有统计学意义($P < 0.001$);PR 阳性表达组的 AR 阳性率(71.07%)高于 PR 阴性表达组(50.00%),差异有统计学意义($P = 0.001$)(表 1)。

2.5 非特殊类型浸润性乳腺癌中 AR 的表达与 Ki-67 的关系

在 Ki-67 阴性表达组的非特殊类型浸润性乳腺癌中 AR 阳性率(79.45%)比在 Ki-67 阳性表达组(59.71%)高($P = 0.002$)(表 1)。

3 讨论

AR 是类固醇核受体家族的一员,有 4 个独特的功能结构域,包括配体独立激活功能域、高保守的 DNA 结构域、高保守的配体结合域和铰链区,通过与其他因子的相互作用来调控雄激素的生物学效应^[8]。近年来有大量研究聚焦于 AR 在乳腺癌中的作用机制,研究发现 AR 是乳腺癌的抑癌基因^[9]。Zhang 等^[2]研究发现在双氢睾酮的刺激下,AR 转位到细胞核内,并上调 let7 的表达,从而降低肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移;并提出 AR/let7a 信号通路可以作为一个新的治疗靶标。McNamara 等^[10]研究发现雄激素途径与降低三阴性型乳腺癌的侵袭性相关,AR 的表达缺失在乳腺癌的侵袭与转移中起着重要作用。但 AR 在乳腺癌预后中的作用仍需进一步研究。目前乳腺癌已成为全球第一大癌症^[1],而非特殊类型浸润性乳腺癌是乳腺癌中最常见的亚型^[3],因此本研究以非特殊类型浸润性乳腺癌为研究对象,观察其免疫组化指标 AR 的表达情况,统计分析 AR 与目前较为公认的预后指标,包括组织学分级、分子分型以及 Ki-67 的关系,从而探讨 AR 在非特殊类型浸润性乳腺癌中的预后意义。

本研究显示 AR 在非特殊类型浸润性乳腺癌中的阳性表达率为 64.87%,与以往文献中所报道的 60%~80% 一致^[11],并且组织学分级越高的乳腺癌

中,AR 的阳性表达率越低($P = 0.008$),与文献报道一致^[12],而组织学分级正是判断肿瘤恶性程度的一个重要指标,分级越高的肿瘤,分化越差,恶性程度越高,提示 AR 阳性表达的乳腺癌恶性程度可能更低。在不同的分子分型中 AR 的阳性表达率也有很大差别,Collins 等^[13]研究发现 AR 的阳性表达率在三阴性型乳腺癌中最低(32%),在 Luminal A 型中最高(91%),本研究结果与之一致,AR 阳性率在三阴性型(27.02%)、HER2 型(62.50%)、Luminal B 型(68.63%)、Luminal A 型(71.74%)中依次升高。而三阴性型乳腺癌与其他分子亚型乳腺癌相比,恶性程度更高,预后更差,进一步提示 AR 的表达可能与肿瘤恶性程度及预后有一定关系,表达越低预后越差。

本研究显示 AR 在 ER 阳性表达组中高表达,与文献报道一致^[12]。AR 在 ER 阳性乳腺癌中的作用是近年来的研究热点,Peters 等^[14]首次提出 AR 可作用于雌激素靶基因的反应元件,作为乳腺癌细胞中 ER α 信号通路的直接抑制因子,可以抑制 ER 阳性乳腺癌细胞的增殖。研究发现 AR 可能在 ER 靶基因上有独特的结合位点,通过与该位点结合,直接抑制其转录,也可以通过竞争性结合调控因子而间接抑制转录,从而抑制乳腺癌细胞的增殖^[15]。王丽等^[16]对 584 例非特殊类型浸润性乳腺癌进行了预后分析,研究结果显示与 ER 阴性/AR 阳性组相比,ER 阳性/AR 阳性组中,患者的无复发生存率、总生存率以及无远处转移生存率均更高,即在 ER 阳性乳腺癌中,AR 阳性表达预后更好,进一步提示,AR 与乳腺癌预后相关。本研究结果还显示 PR 阳性组 AR 高表达,与文献报道一致^[17]。PR 是 ER α 的作用靶标,因此 PR 常被作为功能性 ER 表达的标志物^[18]。此外,也有学者研究发现,PR 阳性是原发性乳腺癌患者预后良好的标志,与 PR 阴性组相比,其分化程度更高,侵袭性更低,以及总体生存率更高^[19-20]。本研究显示 PR 阳性组 AR 高表达,进一步提示 AR 与乳腺癌预后相关。

Ki-67 被称为细胞增殖指数,标记处于增殖周期中的细胞,组织分化越差,阳性率越高^[21]。研究显示,AR 阳性表达者 Ki-67 增殖指数低^[22],其原因可能是 AR 在双氢睾酮刺激下向细胞核转移,并上调 let-7a 的转录,然后抑制乳腺癌细胞增殖^[2];也可能是激活的 AR 通过负性调节 miR-21 的表达而降低细胞的增殖作用^[23];AR 激活后还可促进抑癌基因 KLLN 的表达,然后激活 TP53 和 TP73 的转录,从而

促进细胞周期阻滞,抑制增殖^[24]。本研究也显示 Ki-67 阴性组 AR 表达较 Ki-67 阳性组高($P=0.002$),与文献报道一致^[22]。

众所周知,组织学分级低和 Ki-67 低表达是公认的预后好的指标。本研究显示在非特殊类型浸润性乳腺癌中,AR 高表达与组织学分级低、Ki-67 指数低相关,且在预后最差的三阴性型乳腺癌中 AR 低表达,从而间接推测 AR 高表达可作为乳腺癌预后好的指标之一,AR 低表达可能提示预后差。AR 与乳腺癌预后之间的关系仍需大量的临床病例研究来证实,AR 在乳腺癌中的作用机制仍值得进一步探索。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] Zhang W, Liu XZ, Liu S, et al. Androgen receptor/let-7a signaling regulates breast tumor-initiating cells [J]. Oncotarget, 2018, 9(3):3690-3703.
- [3] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ. WHO classification of tumours of the breast[M]. Lyon: IARC Press, 2012.
- [4] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(6):907-922.
- [5] 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版) [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3):169-175.
- [6] Lehmann BD, Abramson VG, Sanders ME, et al. TBCRC 032 IB/II multicenter study: Molecular insights to AR antagonist and PI3K inhibitor efficacy in patients with AR(+) metastatic triple-negative breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(9):2111-2123.
- [7] Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019[J]. Ann Oncol, 2019, 30(10):1541-1557.
- [8] 刘娟,郑唯强. 乳腺癌中雄激素受体的作用及其研究进展 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(12):1352-1355.
- [9] 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 Nat Cancer Ins, 2014, 106(1):dj319.
- [10] McNamara KM, Yoda T, Nurani AM, et al. Androgenic pathways in the progression of triple-negative breast carcinoma: A comparison between aggressive and non-aggressive subtypes [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(2):281-293.
- [11] Ricciardelli C, Bianco-Miotto T, Jindal S, et al. The magnitude of androgen receptor positivity in breast cancer is critical for reliable prediction of disease outcome [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(10):2328-2341.
- [12] Kensler KH, Regan MM, Heng YJ, et al. Prognostic and predictive value of androgen receptor expression in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer: Results from the Breast International Group Trial 1-98 [J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1):30.
- [13] Collins LC, Cole KS, Marotti JD, 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.
- [14] Peters AA, Buchanan G, Ricciardelli C, et al. Androgen receptor inhibits estrogen receptor- α activity and is prognostic in breast cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69(15):6131-6140.
- [15] Robinson JL, Macarthur S, Ross-Innes CS, et al. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1 [J]. EMBO J, 2011, 30(15):3019-3027.
- [16] 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.
- [17] 祝志川,张喜平. 雄激素受体在不同分子分型乳腺癌组织中的表达及意义 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2018, 10(5):315-318.
- [18] Knutson TP, Lange CA. Tracking progesterone receptor-mediated actions in breast cancer [J]. Pharmacol Ther, 2014, 142(1):114-125.
- [19] Mohammed H, Russell IA, Stark R, et al. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer [J]. Nature, 2015, 523(7560):313-317.
- [20] Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(10):1973-1979.
- [21] Mitrović O, Čokić V, Dikić D, et al. Correlation between ER, PR, HER-2, Bcl-2, p53, proliferative and apoptotic indexes with HER-2 gene amplification and TOP2A gene amplification and deletion in four molecular subtypes of breast cancer [J]. Target Oncol, 2014, 9(4):367-379.
- [22] 孙向洁,左珂,唐绍娟,等. 雄激素受体在浸润性乳腺癌中的表达及其与乳腺癌分子分型的关系 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(7):476-480.
- [23] Casaburi I, Cesario MG, Donà A, et al. Androgens downregulate miR-21 expression in breast cancer cells underlining the protective role of androgen receptor [J]. Oncotarget, 2016, 7(11):12651-12661.
- [24] Wang Y, He X, Yu Q, et al. Androgen receptor-induced tumor suppressor, KLLN, inhibits breast cancer growth and transcriptionally activates p53/p73-mediated apoptosis in breast carcinomas [J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(11):2263-2272.