

## بررسی تظاهر گیرنده‌ی آندروژن بر سطح سلول‌های تومورال سرطان پستان و تاثیر آن بر پیش‌آگهی بیماران

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۳/۰۴ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۵/۲۵ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۷/۱۰

صنمبر صدیقی<sup>۱</sup>

حسین کامرانزاده<sup>\*۲</sup>

عیسی جهانزاد<sup>۳</sup>

ساقی وزیری<sup>۴</sup>

**زمینه و هدف:** گیرنده آندروژن متعلق به خانواده‌ای از گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای است. این گیرنده‌ها در سیتوزول سلول‌های هدف و به‌عنوان عوامل نسخه‌برداری انجام وظیفه می‌نمایند. هدف از این پژوهش بررسی نقش آندروژن‌ها در پیش‌آگهی سرطان پستان زنان بوده است.

**روش بررسی:** در این پژوهش مقطعی و گذشته‌نگر، بیماران ارجاع شده به بخش مدیکال انکولوژی انستیتو کانسر بیمارستان امام‌خیمینی (ره)، با تشخیص سرطان پستان مهاجم از فروردین ۱۳۸۶ تا اسفند ۱۳۸۹ مورد مطالعه قرار گرفتند. گیرنده آندروژن با روش ایمونوهیستوشیمی بررسی گردید.

**یافته‌ها:** در ۱۸۹ بیمار مورد مطالعه در طی دوره پیگیری با میانگین ۴۷ ماه، ۳۴ نفر (۱۷/۹٪) به عود بیماری دچار شدند که ۹ نفر عود لوکال و ۲۵ نفر متاستاز دور دست داشتند. ۳۴ بیمار در طی مدت پیگیری فوت شدند. از ۱۸۹ بیمار دارای پرونده در بخش پاتولوژی، برای ۱۱۶ نفر امکان بررسی گیرنده آندروژن وجود داشت. ۵۹ نفر (۵۰/۹٪) فاقد گیرنده آندروژن و ۵۷ نفر (۴۹/۱٪) دارای گیرنده آندروژن بودند. میان سن بیماران در هر دو گروه ۴۸ سال بود. در این پژوهش ۴۹/۵٪ بیماران پرمنوپوز و ۴۸/۶٪ بیماران منوپوز دارای گیرنده آندروژن بودند. در مطالعه حاضر مثبت شدن گیرنده آندروژن با بروز در مرحله پایین‌تر بیماری همراه بوده است ( $P=0/05$ ). همچنین مرحله، درجه بدخیمی و میزان مثبت شدن گیرنده استروژن ارتباط معنادار با گیرنده آندروژن نشان دادند. ولی ارتباط غیروابسته و مستقیم تظاهر گیرنده آندروژن با طول عمر بیماران مشاهده نگردید.

**نتیجه‌گیری:** در این پژوهش بقای کلی و بقای بدون بیماری با اندازه کوچک‌تر تومور و کمتر بودن درگیری غدد لنفاوی، مرحله پایین‌تر بیماری و درجه بدخیمی پایینی‌تر، مثبت بودن گیرنده استروژن و پروژسترون و درصد Ki-67 ارتباط معنادار داشت ولی ارتباط مستقیم و غیروابسته تظاهر گیرنده آندروژن با طول عمر بیماران مشاهده نشد.

**کلمات کلیدی:** سرطان گیرنده منفی پستان، ایمونوهیستوشیمی، مطالعه مقطعی، سرطان مهاجم پستان، گیرنده آندروژن، پیش‌آگهی، طول عمر.

۱- گروه داخلی مرکز تحقیقات انستیتو کانسر ایران، بخش مدیکال انکولوژی، بیمارستان امام‌خیمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه داخلی مرکز تحقیقات خون و انکولوژی و پیوند سلول‌های بنیادی، بیمارستان شریعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه پاتولوژی، انستیتو کانسر ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان شریعی، مرکز تحقیقات خون و انکولوژی و پیوند سلول‌های بنیادی. تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۰۴۱۴۰

E-mail: dr.kamranzadeh@gmail.com

### مقدمه

سالانه ۳۷۰ هزار نفر می‌شود.<sup>۱</sup> در ایران نیز سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان است به طوری که در سال ۱۳۸۸ تعداد ۷۵۸۲ مورد جدید آن ثبت شد که ۲۳٪ کل موارد سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد.<sup>۲</sup>

رشد پستان به شدت تحت کنترل تخمدان است به طوری که این

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان در تمام جهان است و حدود ۲۱٪ کل موارد سرطان‌های زنان تشکیل می‌دهد.<sup>۱</sup> در دنیا سالانه حدود یک میلیون بیمار جدید شناسایی می‌شوند که منجر به مرگ

در واقع پیشنهاد شده که آندروژن‌ها سلول‌های بدخیم را بیش از سلول‌های نرمال وادار به تکثیر می‌کنند. در صورتی که استروژن‌ها برعکس آن عمل می‌کنند.<sup>۱۵</sup>

مطالعه حاضر با توجه به تناقض موجود در مورد ارتباط گیرنده آندروژن، در زیرگروه‌های سرطان پستان، با فاکتورهای شناخته شده تعیین‌کننده پیش‌آگهی بیماری و با هدف بررسی نقش احتمالی این گیرنده به عنوان عامل مستقیم و غیروابسته طول عمر بیماران مبتلا برنامه‌ریزی و انجام شد.

### روش بررسی

در این پژوهش مقطعی و گذشته‌نگر، بیماران واگذار شده به انستیتو کانسر بیمارستان امام‌خمينی (ره) شهر تهران، با تشخیص سرطان پستان مهاجم، از فروردین ۱۳۸۶ تا اسفند ۱۳۸۹ مورد بررسی قرار گرفتند.

سن بیمار در زمان تشخیص، جنس، وضعیت قاعدگی، نوع جراحی، اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، وجود متاستاز، وضعیت گیرنده استروژن و پروژسترون، P53، HER2/neu، درجه بدخیمی تومور و مرحله بیماری در زمان تشخیص از پرونده استخراج شد و در فرم پرسشنامه ثبت گردید.

تاریخ آخرین ویزیت، وضعیت عود بیماری و نوع آن، درمان‌های دریافتی نیز ثبت شد. وضعیت حیات بیمار نیز بر اساس داده‌های موجود در پرونده یا تماس با ایشان مشخص گردید.

با مراجعه به بخش پاتولوژی بلوک پارافینه از بایگانی خارج شده و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای گیرنده آندروژن و Ki-67 انجام گردید. در مورد گیرنده آندروژن از (AR441 clone, Dako GmbH, Hamburg, Germany) و جهت بررسی Ki-67 از (MIB-1 clone, Dako GmbH, Hamburg, Germany) استفاده شد. بقای کلی به صورت مدت زمان برحسب ماه از زمان تشخیص پاتولوژیک تا مرگ و یا آخرین آگاهی از بیمار تعریف شد.

بقای بدون بیماری به صورت مدت زمان برحسب ماه از زمان تشخیص پاتولوژیک تا بروز عود لوکال یا متاستاز دوردست در نظر گرفته شد. با استفاده از SPSS software, version 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) منحنی Kaplan-Meier و آنالیز Cox

ارگان با داشتن بافت حساس به هورمون نسبت به ترشحات تخمدان واکنش می‌دهد. این هورمون‌ها و فاکتورهای رشد در تکثیر و افتراق سلولی موثر هستند و می‌توانند بر ساختار و مشخصات بیولوژیک غدد شیری پستان تغییرات پا برجایی ایجاد کنند. در این میان کلیدی‌ترین نقش بر عهده استروژن‌ها است که موجب تکثیر بافت اپی‌تلیال طبیعی و نیز بافت نئوپلاستیک پستان می‌شوند.<sup>۵</sup> پروژسترون نیز در کنار استروژن در رشد و تکثیر بافت اپی‌تلیال پستان موثر است.<sup>۶</sup> آندروژن‌ها همانند استروژن و پروژسترون بر عملکرد بسیاری از ارگان‌ها در زنان موثرند که به‌عنوان نمونه به محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان، غدد پستانی، رحم، استخوان و دستگاه قلب و عروق می‌توان اشاره کرد.<sup>۷</sup>

گیرنده آندروژن در سلول‌های اپی‌تلیال طبیعی و سلول‌های استرومال وجود دارد<sup>۸</sup> و مطالعات زیادی بر بودن این گیرنده‌ها روی سلول‌های تومورال پستان نیز تاکید کرده‌اند.<sup>۹</sup> گیرنده آندروژن متعلق به خانواده‌ای از گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای است که شامل گیرنده استروژن و پروژسترون نیز می‌شود. این گیرنده‌ها در سیتوزول سلول‌های هدف حضور دارند و به‌عنوان عوامل نسخه‌برداری وابسته به لیگاند انجام وظیفه می‌نمایند.<sup>۱۰</sup>

برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطح خونی تستسترون و سطح ادراری آن در زنان مبتلا به سرطان پستان افزایش یافته است و این امر مستقل از سطح استرادیول است.<sup>۱۱</sup>

دیده شده که سطوح پلاسمایی Dehydroepiandrosterone (DHEA) و (DHEAS) در زنان منوپوز مبتلا به سرطان پستان بالاتر بوده است<sup>۱۱</sup> و نیز زنان سالمی که سطح این دو هورمون در آنها بالا است در آینده در معرض خطر بیشتری برای بروز سرطان پستان هستند.<sup>۱۲</sup> اما مطالعات در زنان پرمنوپوز نتایج دیگری داشته است و نشان داده شده است که کمبود سطوح پلاسمایی DHEA و DHEAS با افزایش خطر سرطان همراه بوده است و شاید بتوان گفت در زنان پرمنوپوز آندروژن‌ها اثر پروفیلاکتیک در بروز سرطان دارند.<sup>۱۳</sup>

در مطالعات انجام شده بر کشت‌های سلولی ثابت گردید که تستوسترون و بسیاری از آندروژن‌های آدرنال سبب مهار سلول‌های اپیتلیوم یا بدخیم شده، در حالی که رشد برخی دیگر از سلول‌ها را تحریک می‌کنند.<sup>۱۴</sup>

cancer (TNBC) که از میان آنها، شش نفر (۲۵٪) دارای گیرنده آندروژن بودند.

میانگین سن بیماران در گروه دارای گیرنده آندروژن ۴۷/۸۶ سال با انحراف معیار ۱۳/۲۴۷ و در گروه فاقد گیرنده ۴۸/۴۹ سال با انحراف معیار ۱۱/۸۲۱ بود. این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ( $P=0/787$ ).

دوسوم بیماران پره‌منوپوز بودند. بودن و یا نبودن گیرنده آندروژن بر درصد منوپوز تأثیری نداشت.

از ۷۷ بیمار مرحله ۱ و ۲ بیماری ۴۵ نفر (۵۸/۴٪) دارای گیرنده آندروژن بودند، در حالی که از ۳۹ بیمار مرحله ۳ و ۴ بیماری (۳۰/۸٪) حاوی گیرنده آندروژن شناسایی گردید ( $P=0/05$ ).

از سه بیمار با درجه ۱ تومور، یک نفر فاقد گیرنده آندروژن و دو نفر دارای آن بودند. در ۹۸ بیمار درجه ۳ تومور، ۵۲ نفر دارای آندروژن و ۴۶ نفر فاقد آن بودند و در ۱۵ بیمار درجه ۳ تومور سه نفر دارای گیرنده آندروژن و ۱۲ نفر فاقد گیرنده بودند.

میانگین Ki-67 در بیماران دارای گیرنده آندروژن ۲۲/۶۹ بود و در گروه فاقد گیرنده ۳۱/۱ بود. در ۷۰/۲٪ بیماران دارای گیرنده آندروژن و ۶۷/۸٪ بیماران بدون گیرنده آندروژن P53 منفی بود.

regression اثر متغیرها بر بقا ارزیابی شد و  $P<0/05$  دارای معنا در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

از ۱۸۹ بیمار دارای پرونده در بخش مدیکال انکولوژی، برای ۱۱۶ نفر امکان بررسی گیرنده آندروژن (AR) وجود داشت و برای ۷۳ بیمار به دلایل مختلف این سنجش امکان‌پذیر نشد که مهمترین علل آن یافت نشدن بلوک پارافینه در بایگانی و کافی نبودن بافت تومورال در نمونه موجود بوده است.

۱۱۶ بیمار مبتلا به سرطان مهاجم پستان مورد مطالعه قرار گرفتند که ۱۱۴ نفر زن و دو نفر مرد بوده‌اند. جدول ۱ شامل مشخصات اولیه بیماران است.

تقریباً ۵۰٪ بیماران (۵۷ نفر) دارای گیرنده آندروژن شناسایی گردید. در حالی که در حدود ۷۰٪ بیماران گیرنده استروژن و پروژسترون مثبت اعلام شد. درصد مثبت شدن گیرنده آندروژن در موارد HER 2 مثبت حدود ۵۰٪ بود. ۲۴ بیمار (۲۰/۶٪) فاقد گیرنده استروژن و پروژسترون و HER بودند Triple-negative breast

جدول ۱: مشخصات بیماران و مشخصات تومور در بیماران مورد مطالعه

| متغیر             | طبقه‌بندی     | تعداد | درصد |
|-------------------|---------------|-------|------|
| سن (سال)          | <۵۰           | ۸۴    | ۷۳   |
|                   | >۵۰           | ۳۲    | ۲۷   |
| جنس               | مرد           | ۲     | ۱/۷  |
|                   | زن            | ۱۱۴   | ۹۸/۳ |
| وضعیت یائسگی      | پیش از یائسگی | ۷۷    | ۶۷/۵ |
|                   | پس از یائسگی  | ۳۷    | ۳۲/۵ |
| اندازه تومور*     | T1            | ۲۷    | ۲۳/۳ |
|                   | T2            | ۶۵    | ۵۶   |
|                   | T3            | ۲۰    | ۱۷/۲ |
|                   | T4            | ۴     | ۳/۴  |
| وضعیت گره لنفاوی* | N0            | ۴۱    | ۳۶   |
|                   | N1            | ۴۳    | ۳۷/۷ |
|                   | N2            | ۱۶    | ۱۴   |
|                   | N3            | ۱۴    | ۱۲/۳ |

|      |     |                                     |                           |
|------|-----|-------------------------------------|---------------------------|
| ۹۴/۸ | ۱۱۰ | M0                                  | وضعیت متاستاز*            |
| ۵/۲  | ۶   | M1                                  |                           |
| ۸۷/۱ | ۱۰۱ | ۱ یا ۲                              | درجه بدخیمی (Grade)       |
| ۱۲/۹ | ۱۵  | ۳                                   |                           |
| ۱۳/۸ | ۱۶  | ۱                                   | مرحله (Stage) *           |
| ۵۲/۶ | ۶۱  | ۲                                   |                           |
| ۲۸/۴ | ۳۳  | ۳                                   |                           |
| ۵/۲  | ۶   | ۴                                   |                           |
| ۷۰/۷ | ۸۲  | مثبت                                | گیرنده استروژن (ER)       |
| ۲۹/۳ | ۳۴  | منفی                                |                           |
| ۶۸/۱ | ۷۹  | مثبت                                | گیرنده پروژسترون (PR)     |
| ۳۱/۹ | ۳۷  | منفی                                |                           |
| ۱۶/۴ | ۱۹  | مثبت                                | گیرنده تراستوزوماب (HER2) |
| ۸۳/۶ | ۹۷  | منفی                                |                           |
| ۳۱   | ۳۶  | مثبت                                |                           |
| ۶۹   | ۸۰  | منفی                                |                           |
| ۲/۶  | ۳   | بیوپسی                              | نوع عمل جراحی             |
| ۸۰/۲ | ۹۳  | ماستکتومی رادیکال مدیفیه (MRM)      |                           |
| ۱۷/۲ | ۲۰  | جراحی همراه با نگهداشتن پستان (BCS) |                           |
| ۸۰/۹ | ۸۹  | بدون عود                            | وضعیت عود                 |
| ۴/۵  | ۵   | عود لوکال                           |                           |
| ۱۴/۵ | ۱۶  | عود در دوردست                       |                           |
| ۸۴/۵ | ۹۸  | زنده                                | وضعیت بقا                 |
| ۱۵/۵ | ۱۸  | فوت                                 |                           |
| ۹۷/۴ | ۱۱۳ | شیمی درمانی                         | درمان                     |
| ۷۲/۴ | ۸۴  | پرتودرمانی                          |                           |
| ۶۸/۱ | ۷۹  | هورمون درمانی                       |                           |

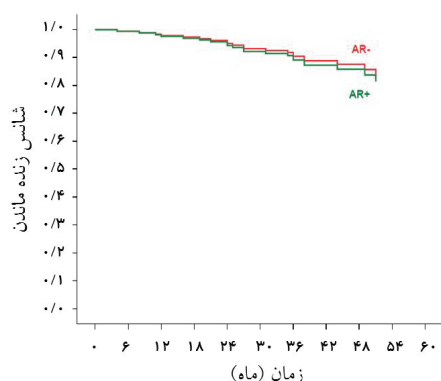
\* اندازه تومور، گرفتاری غدد لنفاوی و بررسی متاستاز و تعیین مرحله بیماری بر اساس آخرین طبقه‌بندی American Joint Committee on Cancer (AJCC) و از گزارش پاتولوژی جراحی نهایی بیمار مشخص گردیده است.

## بحث

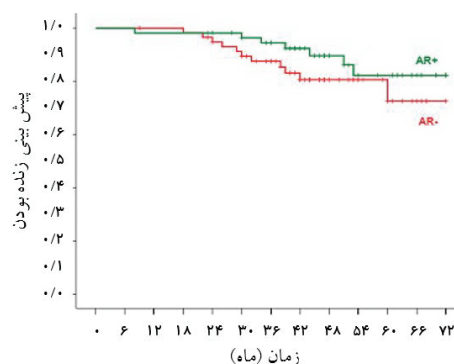
در مطالعه حاضر در مجموع ۱۱۶ بیمار، ۵۷ نفر دارای گیرنده آندروژن بودند که معادل ۴۹/۱٪ است. در مطالعات مختلف میزان مثبت شدن گیرنده آندروژن بسیار متفاوت گزارش شده است.<sup>۱۵ و ۱۶</sup> در متآنالیز انجام شده توسط Qu و همکاران حدود ۶۵٪ بیماران گیرنده آندروژن را بروز دادند و مشخص شد که استفاده از آنتی‌بادی‌های

در ۱۱۰ بیمار که در مراحل ۱ یا ۲ یا ۳ بیماری بودند، پنج نفر دچار عود لوکال شدند که سه نفر فاقد گیرنده آندروژن و دو نفر دارای آن بودند.

همچنین ۱۶ بیمار دچار متاستاز دوردست شدند که ۱۰ نفر فاقد گیرنده آندروژن و شش نفر دارای آن بودند. میانگین مدت پیگیری ۴۷ ماه (۷۲-۹ ماه) بود. در طی مدت پیگیری ۱۸ بیمار فوت شدند که ۱۱ نفر فاقد گیرنده آندروژن و ۷ نفر دارای آن بودند.



نمودار ۲: بقای بدون بیماری بیماران برحسب وضعیت گیرنده اندروژن- تعدیل شده روی اثر متغیرهای محدودش کننده



نمودار ۱: بقای کلی بیماران برحسب وضعیت گیرنده اندروژن

دارد.<sup>۲۵،۲۴</sup> در مطالعه حاضر ۵۴/۹٪ بیماران دارای گیرنده استروژن و ۳۵/۳٪ بیماران فاقد گیرنده استروژن، بروزدهنده گیرنده اندروژن بودند و این اختلاف دارای معنی آماری بوده است ( $P=0/05$ ).

در سایر مطالعات میزان مثبت بودن گیرنده اندروژن در بیماران دارای گیرنده استروژن ۷۰٪ تا ۸۰٪ و در بیماران فاقد گیرنده استروژن حدود ۵۰٪ بوده است.<sup>۲۵،۲۴</sup> در اکثر مطالعات مثبت شدن گیرنده اندروژن با مثبت شدن گیرنده استروژن همراهی داشته است.<sup>۲۶،۲۳،۲۱</sup> هرچند در مطالعه حاضر میزان بروز گیرنده اندروژن در بیماران دارای گیرنده پروژسترون بالاتر بود اما این میزان فاقد معنی آماری بوده است ( $P=0/09$ ). در بیشتر گزارشات مانند مطالعه Hu مثبت شدن اندروژن، با پروژسترون مثبت همراه بوده است<sup>۲۳</sup> اما در برخی مطالعات، مانند مطالعه Alshenawy این اختلاف معنادار نبوده است.<sup>۱۸</sup> در ۱۹ بیمار بروز دهنده HER2، ۱۱ نفر دارای گیرنده اندروژن (۵۷٪) و هشت نفر فاقد آن بودند (۴۲/۲٪).

در ۹۷ بیمار فاقد HER2 حدود ۴۷/۴٪ دارای گیرنده اندروژن و ۵۲/۶٪ فاقد گیرنده اندروژن بودند. در مطالعه حاضر مثبت شدن گیرنده اندروژن ارتباط معناداری با بروز HER2 نداشت ( $P=0/4$ ).

در مطالعه Park روی ۶۵۲ بیمار ارتباطی بین مثبت شدن گیرنده اندروژن و بروز HER2 پیدا نشد،<sup>۱۹</sup> ولی در مطالعه Hu مثبت شدن گیرنده اندروژن با عدم بروز HER2 همراه بود.<sup>۲۳</sup> در مطالعه حاضر ۲۵٪ بیماران Triple-negative breast cancer (TNBC) دارای گیرنده اندروژن بودند. از آنجایی که این بیماران دارای پیش‌آگهی نامناسبی

مختلف و نیز تعاریف متفاوت از میزان مثبت بودن گیرنده (یک تا ۱۰٪) علت ناهمگنی در گزارش‌ها بوده است. همچنین در بررسی آنها ۴۷/۷٪ بیماران دارای گیرنده اندروژن بودند.<sup>۱۷</sup> در مطالعه Alshenawy، ۷۱٪ بیماران دارای گیرنده اندروژن گزارش شد.<sup>۱۸</sup>

در مطالعه حاضر حداقل میزان مثبت شدن گیرنده اندروژن ۱۰٪ در نظر گرفته شد که ممکن است دلیل کمتر بودن میزان گیرنده اندروژن نسبت به سایر مطالعات باشد.<sup>۲۰،۱۹</sup> در مطالعه حاضر ۴۹/۵٪ بیماران پرمونوپوز و ۴۸/۶٪ منوپوز دارای گیرنده اندروژن بودند و تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/78$ ).

در مطالعه Bryan و همکاران مثبت شدن گیرنده اندروژن ارتباط معناداری با وضعیت منوپوز نداشته است،<sup>۲۱</sup> ولی در مطالعه Alshvany میزان مثبت شدن اندروژن با سن کمتر از ۵۰ سال ارتباط معنادار داشته است.<sup>۲۲</sup> در پژوهش ما مثبت شدن گیرنده اندروژن با بروز در مرحله پایین‌تر بیماری همراه بوده است ( $P=0/05$ ) درجه بدخیمی تومور در بیماران دارای گیرنده اندروژن پایین‌تر بوده است (مرحله ۱ و ۲ نسبت به ۳) که دارای معنی آماری بوده است ( $P=0/02$ ). در مطالعه Alshenawy نیز مثبت شدن گیرنده اندروژن با بروز بیماری در مراحل پایین‌تر همراه بوده است.<sup>۱۸</sup> در متآنالیز Hu نیز مشخص شد که مثبت شدن گیرنده اندروژن با بروز بیماری در مراحل پایین‌تر همراه است.<sup>۲۲</sup> همچنین مثبت شدن گیرنده اندروژن با تومور کوچکتر، درجه بدخیمی کمتر و مراحل پایین‌تر بیماری همراه بوده است.<sup>۲۲</sup> از این نظر نتایج مطالعه حاضر با سایر مطالعات هماهنگی

آندروژن بقای طولانی‌تری داشتند و به‌ویژه در زنان دارای گیرنده استروژن از سایر گروه‌ها بهتر بوده است، اما در زنان فاقد گیرنده استروژن، بروز گیرنده آندروژن ارتباط معناداری با میزان بقای بیماران نداشته است.<sup>۳۳</sup>

در متآنالیز چند مطالعه، هیچ ارتباطی بین بروز گیرنده آندروژن و مرگ بیماران پیدا نشد و تنها در بیماران دارای گیرنده استروژن این ارتباط معنادار بود.<sup>۳۴</sup>

نتایج مطالعات مختلف، اثر گیرنده آندروژن بر بقای بیماران TNBC یا فاقد گیرنده استروژن را متفاوت گزارش کرده‌اند.<sup>۳۷-۳۰</sup> مطالعه Agoff, Peters و همکارانشان نتوانستند ارتباطی بین گیرنده آندروژن و بقای بیماران در افراد فاقد گیرنده استروژن پیدا کنند.<sup>۳۵ و ۳۶</sup> در پژوهش Gucalp روی بیماران TNBC، نبود گیرنده آندروژن با عود بیشتر همراه بود<sup>۳۲</sup> و در مطالعه Xiang بودن گیرنده آندروژن با بقای پنج ساله بهتری همراه بوده است.<sup>۳۷</sup>

از جمله محدودیت‌های این پژوهش، کاهش حجم نمونه از حدود ۲۰۰ نمونه اولیه به ۱۱۶ به علت فقدان بافت کافی جهت بررسی دوباره و تکمیلی، کم بودن تعداد بیماران گیرنده منفی نسبت به سایر بررسی‌های مشابه، محدوده ۱۰٪ برای مثبت در نظر گرفته شدن گیرنده آندروژن، گذشته‌نگر بودن مطالعه و مدت پیگیری کوتاه به ویژه برای موارد گیرنده مثبت بوده است. انجام مطالعات وسیع‌تر، آینده‌نگر و با مدت پیگیری طولانی، همراهی پژوهشگر بالینی با گروه‌های فارماکوژنتیک و فارماکودینامیک، جهت بررسی مستقیم اثر داروهای آنتی‌آندروژن در بیماران TNBC دارای گیرنده آندروژن، مدنظر می‌باشد. در مطالعه حاضر بروز گیرنده آندروژن با درجه بدخیمی کمتر و مرحله بالینی پایین‌تر و میانگین ki-67 کمتر و بروز گیرنده استروژن همراه بوده است، اما ارتباط معناداری با بقای کلی بیماران و بقای بدون عود بیماری، وضعیت منوپوز، وجود گیرنده P53, PR, HER2 با بروز گیرنده آندروژن مشاهده نگردید.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی با عنوان "بررسی تظاهر گیرنده آندروژن بر سطح سلول‌های سرطان پستان و تاثیر آن بر پیش‌آگهی بیماری" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۹۲ با کد ۲۰۸۹۳ می‌باشد و با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

بوده و درمان هورمونی یا هدفمند برای ایشان وجود ندارد، از این‌رو بروز گیرنده آندروژن در این گروه مورد توجه بسیاری از پژوهشگران بوده است.<sup>۳۷-۳۰</sup>

در مطالعه Park حدود یک سوم این گروه بیماران دارای گیرنده آندروژن بودند<sup>۱۹</sup> و در مطالعه Gasparini حدود ۲۵٪ دارای آن بودند.<sup>۳۱</sup> در گزارش Xiang نیز ۲۷/۷٪ بیماران TNBC دارای گیرنده آندروژن بودند.<sup>۳۲</sup> با توجه به اینکه در پژوهش ما کمتر از نیمی از کل بیماران دارای گیرنده آندروژن بوده‌اند، بروز ۲۵٪ این گیرنده در گروه TNBC قابل توجه به نظر می‌رسد.

در مطالعه حاضر بروز گیرنده آندروژن ارتباط معناداری با بروز P53 نداشت ( $P=0/78$ ). در مطالعه Bryan نیز ارتباط معناداری بین این دو گزارش نشد.<sup>۲۱</sup> میانگین Ki-67 در گروه دارای گیرنده آندروژن ۲۲/۶۹ بوده است در حالی که در گروه فاقد گیرنده آندروژن ۳۱/۱ بوده است و این اختلاف دارای معنی آماری است ( $P=0/01$ ). نقش Ki-67 در سرطان پستان مورد اختلاف نظر زیادی بوده است.<sup>۳۳ و ۳۴</sup> در پژوهش‌های مختلفی مانند مطالعه Nishimura و همکاران بالاتر بودن Ki-67 با درجه بدخیمی بیشتر و بقای کمتر همراه شده است<sup>۳۳</sup> ولی در مطالعه Bryan ارتباطی بین Ki-67 و گیرنده آندروژن یافت نشده است.<sup>۲۱</sup>

در این پژوهش بقای کلی (Overall survival, OS) و بقای بدون بیماری (Disease-free survival, DFS) با سایز کوچک‌تر تومور و کمتر بودن درگیری غدد لنفاوی مرحله پایین‌تر بیماری و درجه بدخیمی پایین‌تر، مثبت بودن گیرنده استروژن و پروژسترون ارتباط معنادار داشت ( $P<0/05$ ) ولی با p53, Ki-67، بروز HER2 و وضعیت منوپوز ارتباط معنادار یافت نشد ( $P>0/05$ ). از آنجایی که بیماران دارای گیرنده استروژن یا پروژسترون تحت درمان هورمونی قرار می‌گیرند، درمان هورمونی نیز با OS و DFS بهتری همراه بوده است. هرچند در پژوهش ما بیماران دارای گیرنده آندروژن دارای OS و DFS بهتری بودند (نمودار ۱) اما از نظر آماری این تفاوت معنادار نبوده است ( $P=0/2$ ). از سویی دیگر پس از تعدیل نمودن عوامل مؤثر در پیش‌آگهی بیماران که می‌تواند اثر مخدوش‌کننده داشته باشد، به نظر می‌رسد بروز گیرنده آندروژن تاثیر غیروابسته‌ای بر OS و DFS بر کل بیماران مورد پژوهش نداشته است (نمودار ۲). در مطالعه Hu با میانگین پیگیری ۱۴ ساله بیماران (۱۶۸ ماه)، زنان دارای گیرنده

## References

- Bonadonna G, Hortobagyi GN, Valagussa P, editors. Textbook of Breast Cancer: A Clinical Guide to Therapy. 3<sup>rd</sup> ed. London: Taylor and Francis; 2006.
- Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007;13(4):383-91.
- Taleghani F, Yekta ZP, Nasrabadi AN. Coping with breast cancer in newly diagnosed Iranian women. *J Adv Nurs* 2006;54(3):265-72; discussion 272-3.
- Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. *Public Health* 2000;114(2):143-5.
- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. *Breast Cancer Res* 2002;4(5):R10.
- Guarneri V, Conte PF. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 Suppl 1:S149-61.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492-502.
- Hickey TE, Robinson JL, Carroll JS, Tilley WD. Minireview: The androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol* 2012;26(8):1252-67.
- Garay JP, Park BH. Androgen receptor as a targeted therapy for breast cancer. *Am J Cancer Res* 2012;2(4):434-45.
- Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol* 2011;24(7):924-31.
- TwoRoger SS, Missmer SA, Eliassen AH, Spiegelman D, Folkert E, Dowsett M, et al. The association of plasma DHEA and DHEA sulfate with breast cancer risk in predominantly premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):967-71.
- Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(4):1071-82.
- Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res* 2011;17(7):1867-74.
- Gonzalez LO, Corte MD, Vazquez J, Junquera S, Sanchez R, Alvarez AC, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological characteristics of the tumors, prognosis, and expression of metalloproteases and their inhibitors. *BMC Cancer* 2008;8:149.
- Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol* 2008;13(5):431-5.
- Wiebe JP, Muzia D, Hu J, Sz wajcjer D, Hill SA, Seachrist JL. The 4-pregnene and 5alpha-pregnane progesterone metabolites formed in nontumorous and tumorous breast tissue have opposite effects on breast cell proliferation and adhesion. *Cancer Res* 2000;60(4):936-43.
- Qu Q, Mao Y, Fei X, Shen K. The Impact of Androgen Receptor Expression on Breast Cancer Survival: A Retrospective Study and Meta-Analysis. *PLoS One* 2013;8(12):e82650.
- Alshenawy HAS. Prevalence of androgen receptor in invasive breast carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst* 2012;24(2):77-83.
- Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(3):488-92.
- Proverbs-Singh T, Feldman JL, Morris MJ, Autio KA, Traina TA. Targeting the androgen receptor in prostate and breast cancer: several new agents in development. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(3):R87-R106.
- Bryan RM, Mercer RJ, Bennett RC, Rennie GC, Lie TH, Morgan FJ. Androgen receptors in breast cancer. *Cancer* 1984;54(11):2436-40.
- Mishra AK, Agrawal U, Negi S, Bansal A, Mohil R, Chintamani C, Saxena S. Expression of androgen receptor in breast cancer & its correlation with other steroid receptors and growth factors. *Indian J Med Res* 2012;135(6):843-52.
- Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Kim SI, et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2011;22(8):1755-62.
- Vessey MP. Effect of endogenous and exogenous hormones on breast cancer: epidemiology. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997;81:493-501.
- López-Otín C, Diamandis EP. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological, genetic, and biochemical features. *Endocr Rev* 1998;19(4):365-96.
- Kim Y, Jae E, Yoon M. Influence of androgen receptor expression on the survival outcomes in breast cancer: a meta-analysis. *J Breast Cancer* 2015;18(2):134-42.
- Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang WQ. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer* 2010;29(6):585-90.
- Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Christenson JL, Elias A, Richer JK. Androgen Receptor Biology in Triple Negative Breast Cancer: a Case for Classification as AR+ or Quadruple Negative Disease. *Horm Cancer* 2015. [Epub ahead of print]
- Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *Am J Clin Pathol* 2003;120(5):725-31.
- Ni M, Chen Y, Lim E, Wimberly H, Bailey ST, Imai Y, et al. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell* 2011;20(1):119-31.
- Gasparini P, Fassan M, Cascione L, Guler G, Balci S, Irkkan C, et al. Androgen receptor status is a prognostic marker in non-basal triple negative breast cancers and determines novel therapeutic options. *PLoS One* 2014;9(2):e88525.
- Gucalp A, Traina TA. Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor. *Cancer J* 2010;16(1):62-5.
- Vera-Badillo FE, Chang MC, Kuruzar G, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, et al. Association between androgen receptor expression, Ki-67 and the 21-gene recurrence score in non-metastatic, lymph node-negative, estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer. *J Clin Pathol* 2015;68(10):839-43.
- Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp Ther Med* 2010;1(5):747-54.
- Peters AA, Buchanan G, Ricciardelli C, Bianco-Miotto T, Centenera MM, Harris JM, et al. Androgen receptor inhibits estrogen receptor-alpha activity and is prognostic in breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(15):6131-40.



## Androgen receptor expression on breast cancer cells: a clinicopathologic and survival study

Sanambar Sadighi M.D.<sup>1</sup>  
Hosein Kamranzadeh M.D.<sup>2\*</sup>  
Easa Jahanzad M.D.<sup>3</sup>  
Saghi Vaziri B.Sc.<sup>4</sup>

1- Department of Internal Medicine, Cancer Research Center of Cancer Institute of Iran, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Internal Medicine, Blood, Oncology and Stem cell Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Pathology, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Pathology, Cancer Research Center of Cancer Institute of Iran, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Blood, Oncology and Stem cell Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 88004140  
E-mail: dr.kamranzadeh@gmail.com

### Abstract

Received: 25 May. 2015 Accepted: 16 Aug. 2015 Available online: 02 Oct. 2015

**Background:** Breast cancer is the most common cancer in women around the world. It has been known for over a century that androgens and androgen receptor (AR) play a role in normal and neoplastic breast cells. The aim of this study was to determine the AR expression on tumor cells and its correlation with other prognostic and predictive factors as well as contribution of AR in patients overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

**Methods:** This retrospective cross-sectional study performed on 189 patients who referred to Medical Oncology Ward of Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, from April 2007 to February 2010. We performed an immunohistochemistry study for AR (AR441 clone, Dako, Germany) (10% cut-off point) and Ki-67 MIB-1 clone, Dako, Germany) on paraffin embedded blocks. Other data were extracted from patients' documents.

**Results:** Overall, AR expression was 49.1%. Mean age of the patients with and without AR was 47.86 and 48.49 years, respectively. AR positive tumors presented more in stage I/II than III/IV ( $P=0.02$ ) and AR were more positive for estrogen receptor positive, lower grade of tumor (grade I/II versus III) and lower Ki-67 ( $P=0.01$ ). AR positivity had neither correlation with progesterone receptor, HER2/neu, P53 expression or menopausal status. OS and DFS were higher in AR positive patients but did not reach statistical significance. In triple-negative breast cancer (TNBC) group, 25% of tumors showed AR expression. AR had non-significant positive correlation with OS in TNBC cancer patients. OS and DFS had significant statistical positive correlation with ER, PR and stage regardless of AR status.

**Conclusion:** Based on this study, although androgen receptor expression showed correlation with other prognostic factors for survival in patients, we didn't find statistically significant independent relationship between AR and overall survival in patients. As far as there isn't any targeted therapy for triple-negative breast cancer (TNBC), prospective basic and clinical studies regarding AR inhibitors in the treatment of TNBC seems to be logical and valuable.

**Keywords:** androgen receptor, cross-sectional studies, immunohistochemistry, invasive ductal carcinoma, prognosis, survival, triple-negative breast neoplasms.