

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

چکیده

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

زمینه و هدف: گیرنده آندروژن متعلق به خانواده‌ای از گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای است. این گیرنده‌ها در سیتوزول سلول‌های هدف و به عنوان 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 انتستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره)، با تشخیص سرطان پستان مهاجم از فوریتین ۱۳۸۶ تا اسفند ۱۳۸۹ مورد مطالعه قرار گرفتند. گیرنده آندروژن با روش ایمینوھیستوشیمی بررسی گردید.

یافته‌ها: در ۱۸۹ بیمار مورد مطالعه در طی دوره پیگیری با میانگین ۴۷ ماه، نفر ۳۴ (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. نفر ۵۹ (۵۰/۹٪) فاقد گیرنده آندروژن و ۵۷ نفر (۴۹/۱٪) دارای گیرنده آندروژن بودند. میانه 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، ایمینوھیستوشیمی، مطالعه مقطعی، سرطان مهاجم پستان، گیرنده آندروژن، پیش‌آگهی، طول عمر.

صنمبر صدیقه^۱

حسین کامران‌زاده^{*}^۲

عیسی‌جاهانزاده^۳

ساقی وزیری^۴

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

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

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

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

سالیانه ۳۷۰ هزار نفر می‌شود.^۳ 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.^۴ رشد پستان به شدت تحت کنترل تخدمان است به طوری که این

مقدمه

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

در واقع پیشنهاد شده که آندرودژن‌ها سلول‌های بدخیم را بیش از سلول‌های نرمال وادر به تکثیر می‌کنند. در صورتی که استروژن‌ها بر عکس آن عمل می‌کنند.^{۱۵}

مطالعه حاضر با توجه به تنافض موجود در مورد ارتباط گیرنده آندرودژن، در زیرگروه‌های سرطان پستان، با فاکتورهای شناخته شده تعیین کننده 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 انسیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (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 پروژترون، HER2/neu P53 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 مراجعت به بخش پاتولوژی بلوك پارافینه از بایگانی خارج شده و رنگ آمیزی ایمونوھیستوشیمی برای گیرنده آندرودژن و Ki-67 (AR441 clone, Dako GmbH, Hamburg, Germany) در مورد گیرنده آندرودژن از (MIB-1 clone, Dako GmbH, Hamburg, Germany) استفاده شد. بقای کلی به صورت مدت زمان بر حسب ماه از زمان تشخیص پاتولوژیک تا مرگ و یا آخرین آگاهی از بیمار تعریف شد.

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

ارگان با داشتن بافت حساس به هورمون نسبت به ترشحات تخدمان واکنش می‌دهد. این هورمون‌ها و فاکتورهای رشد در تکثیر و افتراء سلولی موثر هستند و می‌توانند بر ساختار و مشخصات بیولوژیک غدد شیری پستان تغییرات پا بر جایی ایجاد کنند. در این میان کلیدی‌ترین نقش بر عهده استروژن‌ها است که موجب تکثیر بافت اپی‌تیال طبیعی و نیز بافت نئوپلاستیک پستان می‌شوند.^۵ پروژترون نیز در کنار استروژن در رشد و تکثیر بافت اپی‌تیال پستان موثر است.^۶ آندرودژن‌ها همانند استروژن و پروژترون بر عملکرد بسیاری از ارگان‌ها در زنان موثرند که به عنوان نمونه به محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخدمان، غدد پستانی، رحم، استخوان و دستگاه قلب وعروق می‌توان اشاره کرد.^۷

گیرنده آندرودژن در سلول‌های اپی‌تیال طبیعی و سلول‌های استرومال وجود دارد^۸ و مطالعات زیادی بر بودن این گیرنده‌ها روی سلول‌های توموراں پستان نیز تاکید کرده‌اند.^۹ گیرنده آندرودژن متعلق به خانواده‌ای از گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای است که شامل گیرنده استروژن و پروژترون نیز می‌شود. این گیرنده‌ها در سیتوزول سلول‌های هدف حضور دارند و به عنوان عوامل نسخه‌برداری وابسته به لیگاند انجام وظیفه می‌نمایند.^{۱۰}

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.^{۱۱}

Dihydroepiandrosterone دیده شده که سطوح پلاسمایی (DHEAS) و منیپوز مبتلا به سرطان پستان بالاتر بوده است^{۱۲} و نیز زنان سالمی که سطح این دو هورمون در آنها بالا است در آینده در معرض خطر پیشتری برای بروز سرطان پستان هستند.^{۱۳} اما مطالعات در زنان پرهمنوپوز 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 پرهمنوپوز آندرودژن‌ها اثر پروفیلاکتیک در بروز سرطان دارند.^{۱۴}

در مطالعات انجام شده بر کشت‌های سلولی ثابت گردید که تستسترون و بسیاری از آندرودژن‌های آدرنال سبب مهار سلول‌های اپیتلیوم یا بدخیم شده، در حالی که رشد برخی دیگر از سلول‌ها را تحريك می‌کنند.^{۱۵}

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 ($P=0.787$).

دو سوم بیماران پرمنوپوز بودند. بودن و یا نبودن گیرنده آندروژن بر درصد منوپوز تاثیری نداشت. از ۷۷ بیمار مرحله ۱ و ۲ بیماری ۴۵ نفر (۵۸٪) دارای گیرنده آندروژن بودند، در حالی که از ۳۹ بیمار مرحله ۳ و ۴ بیماری ۰٪ (۳۰٪) 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٪ بیماران دارای گیرنده آندروژن و ۶۷٪ 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 مديکال 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 بلوك پارافينه در بايگانی و کافي نبودن بافت تومورال در نمونه موجود بوده است.

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

قریباً 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 ۲ HER مثبت حدود ۵۰٪ بود. بیمار (۲۰٪) فاقد گیرنده استروژن و پروژسترون و HER بودند Triple-negative breast cancer است.

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	۲۲/۳
	T2	۶۵	۵۶
وضعیت گره لنفاوی*	T3	۲۰	۱۷/۲
	T4	۴	۳/۴
	N0	۴۱	۳۶
	N1	۴۳	۳۷/۷
	N2	۱۶	۱۴
	N3	۱۴	۱۲/۳

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

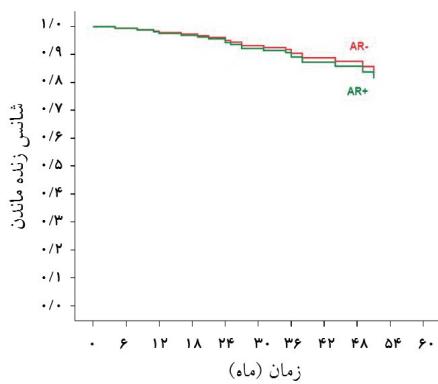
* اندازه تومور، گرفتاری غدد لنفاوی و بررسی متاستاز و تعیین مرحله بیماری بر اساس آخرین طبقه بندی (AJCC) و از گزارش پاتولوژی جراحی نهایی بیمار مشخص گردیده است.

بحث

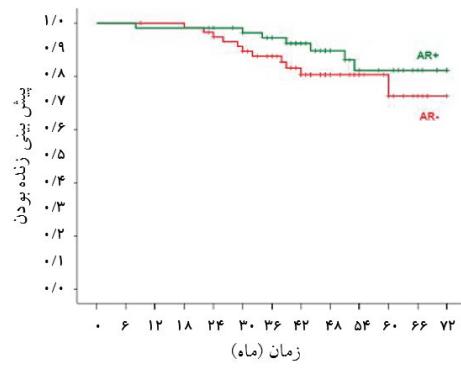
در مطالعه حاضر در مجموع ۱۱۶ بیمار، ۵۷ نفر دارای گیرنده آندرودن بودند که معادل ۴۹/۱٪ است. در مطالعات مختلف میزان مشبت شدن گیرنده آندرودن بسیار متفاوت گزارش شده است. در متانالیز انجام شده توسط Qu و همکاران حدود ۶۵٪ بیماران گیرنده آندرودن را بروز دادند و مشخص شد که استفاده از آنتی بادی های

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

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



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



نمودار ۱: بقای کلی بیماران بر حسب وضعیت گیرنده اندروژن

دارد.^{۲۴} در مطالعه حاضر ۵۴/۹٪ بیماران دارای گیرنده استروژن و ۳۵/۳٪ بیماران فاقد گیرنده استروژن، بروزدهنده گیرنده آندروژن بودند و این اختلاف دارای معنی آماری بوده است ($P=0/05$).

در سایر مطالعات میزان مثبت بودن گیرنده آندروژن در بیماران دارای گیرنده استروژن ۷۰ تا ۸۰٪ و در بیماران فاقد گیرنده استروژن حدود ۵۰٪ بوده است.^{۲۵} در اکثر مطالعات مثبت شدن گیرنده آندروژن با مثبت شدن گیرنده استروژن همراهی داشته است.^{۲۶}^{۲۷} هرچند در مطالعه حاضر میزان بروز گیرنده آندروژن 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 آندروژن، با پروژسترون مثبت همراه بوده است^{۲۸} اما در برخی مطالعات، مانند مطالعه Alshenawy این اختلاف معنادار نبوده است.^{۱۸}

در ۱۹ بیمار بروز دهنده HER2، ۱۱ نفر دارای گیرنده آندروژن و هشت نفر فاقد آن بودند ($42/2\%$).

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

در مطالعه Park روی ۶۵۲ بیمار ارتباطی بین مثبت شدن گیرنده آندروژن و بروز HER2 پیدا نشد،^{۱۹} ولی در مطالعه Hu مثبت شدن گیرنده آندروژن با عدم بروز HER2 همراه بود.^{۲۰} در مطالعه ۲۵٪ بیماران (TNBC) دارای گیرنده Triple-negative breast cancer آندروژن بودند. از آنجایی که این بیماران دارای پیش‌آگهی نامناسبی

مخالف و نیز تعاریف متفاوت از میزان مثبت بودن گیرنده (یک تا ۱۰٪) علت ناهمگنی در گزارش‌ها بوده است. همچنین در بررسی آنها ۴۷٪ بیماران دارای گیرنده آندروژن بودند.^{۲۱} در مطالعه Alshenawy، ۷۱٪ بیماران دارای گیرنده آندروژن گزارش شد.^{۲۲} در مطالعه حاضر حداقل میزان مثبت شدن گیرنده آندروژن ۱۰٪ در نظر گرفته شد که ممکن است دلیل کمتر بودن میزان گیرنده آندروژن نسبت به سایر مطالعات باشد.^{۲۳} در مطالعه حاضر ۴۹/۵٪ بیماران پرمونوپوز و ۴۸/۶٪ منوپوز دارای گیرنده آندروژن بودند و تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/78$).

در مطالعه Bryan و همکاران مثبت شدن گیرنده آندروژن ارتباط معناداری با وضعیت منوپوز نداشته است،^{۲۴} ولی در مطالعه Alshvany میزان مثبت شدن آندروژن با سن کمتر از ۵۰ سال ارتباط معنادار داشته است.^{۲۵} در پژوهش ما مثبت شدن گیرنده آندروژن با بروز در مرحله پایین تر بیماری همراه بوده است ($P=0/05$) درجه بدخیمی تومور در بیماران دارای گیرنده آندروژن پایین تر 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 آندروژن با بروز بیماری در مراحل پایین تر همراه بوده است.^{۲۶} در متانالیز Hu نیز مشخص شد که مثبت شدن گیرنده آندروژن با بروز بیماری در مراحل پایین تر همراه است.^{۲۷} همچنین مثبت شدن گیرنده آندروژن با تومور کوچکتر، درجه بدخیمی کمتر و مراحل پایین تر بیماری همراه بوده است.^{۲۸} 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.^{۳۳}

در متانالیز چند مطالعه، هیچ ارتباطی بین بروز گیرنده آندروژن و مرگ بیماران پیدا نشد و تنها در بیماران دارای گیرنده استروژن این ارتباط معنادار بود.^{۲۶}

نتایج مطالعات مختلف، اثر گیرنده آندروژن بر بقای بیماران TNBC یا فاقد گیرنده استروژن را متفاوت گزارش کردند.^{۲۷-۳۰} مطالعه Peters و همکارانشان نتوانستند ارتباطی بین گیرنده آندروژن و بقای بیماران در افراد فاقد گیرنده استروژن پیدا کنند.^{۳۵-۳۹} در پژوهش Gucalp، TNBC روی بیماران Xiang، نبود گیرنده آندروژن با عود بیشتر همراه بود^{۳۳} و در مطالعه Bryan بودن گیرنده آندروژن با بقای پنج ساله بهتری همراه بوده است.^{۲۷}

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 فارماکوپرینامیک، جهت بررسی مستقیم اثر داروهای آنتی‌آندروژن در بیماران TNBC دارای گیرنده آندروژن، مدنظر می‌باشد. در مطالعه حاضر بروز گیرنده آندروژن با درجه بدحیمی 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 منژوز، 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 این روز گیرنده آندروژن در این گروه مورد توجه بسیاری از پژوهشگران بوده است.^{۲۷-۳۳}

در مطالعه Park حدود یک سوم این گروه بیماران دارای گیرنده آندروژن بودند^{۱۹} و در مطالعه Gasparini حدود ۲۵٪ دارای آن بودند.^{۳۱} در گزارش Xiang نیز ۲۷٪/۷٪ بیماران TNBC دارای گیرنده آندروژن بودند.^{۲۷} 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.^{۳۱} میانگین Ki-67 در گروه دارای گیرنده آندروژن ۲۲/۶۹ بوده است درحالی 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.^{۳۲} در پژوهش‌های مختلفی مانند مطالعه Nishimura و همکاران بالاتر بودن Ki-67 با درجه بدحیمی بیشتر و بقای کمتر همراه شده است^{۳۴} ولی در مطالعه Bryan ارتباطی بین Ki-67 و گیرنده آندروژن یافت نشده است.^{۳۱}

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 بدحیمی پایین‌تر، مثبت بودن گیرنده استروژن و پروژسترون ارتباط معنادار داشت ($P<0.05$) ولی با p53، Ki-67، HER2 و وضعیت منژوز 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. 3rd 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, Szwajcer D, Hill SA, Seachrist JL. The 4-pregnene and 5 α -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.
- Gualp 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.¹
 Hosein Kamranzadeh M.D.^{2*}
 Easa Jahanzad M.D.³
 Saghi Vaziri B.Sc.⁴

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 Re-
 search Center, Shariati Hospital,
 Tehran University of Medical Sci-
 ences, Tehran, Iran.

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

4- Department of Pathology, Can-
 cer Research Center of Cancer In-
 stitute of Iran, Imam Khomeini
 Hospital, Tehran University of
 Medical Sciences, Tehran, Iran.

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 determined 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 statistic 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.

* 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