

## آیا سرطان‌های پستان با شاخص‌های هیستوپاتولوژی نامطلوب، سطح سرمی تستوسترون بالاتری دارند؟

دکتر مجتبی قدیانی\*، دکتر حمید عطاریان، دکتر حمید رضوانی، دکتر مهدی تبرائی، دکتر طاهره محدث، دکتر فاطمه اصفهانی

گروه خون و مدیکال انکولوژی، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

سابقه و هدف: سرطان پستان در زنانی که سطح سرمی تستوسترون بالاتری دارند، شایع‌تر است و با پیش‌آگهی بدتری همراه است، اما ارتباط بین تستوسترون سرم و شاخص‌های هیستوپاتولوژی تومور پستان تا به حال بررسی نشده است. بنابراین در این مطالعه ارتباط بین سطح سرمی تستوسترون و فاکتورهای هیستوپاتولوژی سرطان پستان بررسی شد. روش بررسی: در این مطالعه توصیفی، بیماران مبتلا به سرطان پستان که جهت درمان به درمانگاه مدیکال انکولوژی مراجعه کرده و سابقه شیمی درمانی، هورمون درمانی و جراحی تخمدان‌ها و یا تومورهای دیگر نداشتند، پس از اخذ رضایت وارد مطالعه گردیدند. از بیماران سطح تستوسترون صبحگاهی اندازه‌گیری شده و شاخص‌های هیستوپاتولوژی از گزارش پاتولوژی آنها استخراج گردید. در پایان مطالعه، ارتباط سطح تستوسترون و شاخص‌های هیستوپاتولوژی سرطان پستان بررسی گردید. یافته‌ها: ۱۰۶ بیمار با میانگین سنی  $47 \pm 10$  سال بررسی شدند. فراوانی بیماران پره‌منوپاز و یائسه به ترتیب  $63/2$  و  $36/8$  درصد بود. از نظر پاتولوژی، ۵۰ درصد بیماران در گروه هیستوپاتولوژی نامطلوب بودند. فراوانی تهاجم عروقی (Vascular invasion)  $46/4$  درصد و فراوانی گیرنده هورمونی مثبت  $73$  درصد بود. سطح سرمی تستوسترون در گروه هیستوپاتولوژی مطلوب  $0/56 \pm 0/52$  نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه هیستوپاتولوژی نامطلوب  $0/70 \pm 0/77$  نانوگرم در میلی‌لیتر بود ( $p=0/4$ ). هیچ‌کدام از بیماران سطح تستوسترون بیشتر از طبیعی نداشتند. نتیجه‌گیری: بین سطح تستوسترون و فاکتورهای پیش‌آگهی هیستوپاتولوژی ارتباط معنی‌داری وجود ندارد و سرطان‌های پستان با شاخص‌های هیستوپاتولوژی نامطلوب، سطح سرمی تستوسترون بالاتری ندارند. بررسی علت پیش‌آگهی بد در بیماران با سطح تستوسترون بالا در مطالعات دیگری توصیه می‌شود. واژگان کلیدی: سرطان پستان، تستوسترون، پیش‌آگهی.

### مقدمه

مهم‌ترین فاکتور پیش‌آگهی در سرطان پستان مرحله (stage) بیماری می‌باشد. شاخص‌های هیستوپاتولوژی نیز از فاکتورهای مهم پیش‌آگهی می‌باشند و بیماران با شاخص‌های هیستوپاتولوژی نامطلوب (unfavorable) در مقایسه با بیماران با شاخص‌های هیستوپاتولوژی مطلوب (favorable) احتمال عود و مورتالیتیه بیشتری دارند (۵-۱). شناخت عوامل موثر در ایجاد تومورهای با هیستوپاتولوژی نامطلوب به پیشگیری و درمان بهتر این بیماران کمک می‌کند.

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در خانم‌ها بوده و در سال ۲۰۰۷ میلادی تعداد ۱۸۰/۵۱۰ مورد جدید و ۴۰/۹۱۰ مرگ به علت سرطان پستان در آمریکا گزارش شده است (۱).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، بخش خون و

مدیکال انکولوژی، دکتر مجتبی قدیانی (e-mail: ghadianymojobtaba@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱۱/۱۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۶/۱۵

گرفته شد (۸، ۱۴، ۱۶، ۱۷). در مورد شاخص‌های تهاجم عروقی و اطراف عصبی، در صورت وجود تهاجم شاخص نامطلوب و در صورت عدم تهاجم به عنوان شاخص مطلوب در نظر گرفته شد (۱۳-۴). گیرنده استروژنی (ER) و پروژسترونی (PR) مثبت و منفی به ترتیب شاخص مطلوب و نامطلوب در نظر گرفته شدند. تمام اطلاعات فوق در پرسش‌نامه بیماران وارد شده و ارتباط بین میزان تستوسترون و هر یک از شاخص‌های هستوپاتولوژی با آزمون t مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

### یافته‌ها

در مجموع ۱۰۶ بیمار وارد مطالعه شدند. سن بیماران حداقل ۲۸ و حداکثر ۸۱ سال با میانگین و انحراف معیار  $47 \pm 10$  سال بود. فراوانی بیماران پرمنوپاز ۶۷ نفر (۶۳ درصد) و فراوانی بیماران یائسه ۳۹ نفر (۳۷ درصد) بود.

میزان سطح سرمی تستوسترون بر حسب شاخص‌های هستوپاتولوژیک درجه تمایز، درجه تمایز بافتی و درجه تمایز هسته‌ای در جدول ۱ ارائه شده و نشان می‌دهد که در انواع تمایز سرطان و در وضعیت مطلوب یا نامطلوب، سطح سرمی تستوسترون مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد ( $p < 0.1$ )

جدول ۱- توزیع بیماران بر حسب شاخص تمایز و سطح سرمی تستوسترون در مبتلایان به سرطان پستان

P-value	سطح تستوسترون (نانوگرم در میلی‌لیتر)	شاخص مطلوب	تمایز
$< 0.4$	$0.17 \pm 0.177^*$	بلی (n=28)	کلی
	$0.156 \pm 0.152$	خیر (n=28)	
$< 0.1$	$0.180 \pm 0.190$	بلی (n=43)	بافتی
	$0.150 \pm 0.133$	خیر (n=34)	
$< 0.9$	$0.164 \pm 0.130$	بلی (n=31)	هسته
	$0.160 \pm 0.176$	خیر (n=33)	

\* میانگین  $\pm$  انحراف معیار

تهاجم عروقی و تهاجم اطراف عصبی نیز از شاخص‌های مهم هستوپاتولوژی می‌باشند. همان گونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود با این شاخص‌های هستوپاتولوژی و وضعیت مطلوب یا نامطلوب نیز کماکان میزان تستوسترون مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد ( $p < 0.1$ ).

سطح بالای تستوسترون سرم علاوه بر اینکه به عنوان یک فاکتور ایجاد کننده سرطان پستان مطرح شده است، عامل موثری در پیش‌آگهی نیز بوده و بیماران با سطح سرمی بالا احتمال عود بیشتری داشته‌اند (۱۳-۶). یکی از مکانیزم‌هایی که سطح بالای تستوسترون از طریق آن می‌تواند منجر به افزایش عود شده و پیش‌آگهی بیماران را بد کند، ایجاد سرطان با شاخص‌های هستوپاتولوژی نامطلوب می‌باشد. با توجه به اینکه در مقالات فوق ارتباط بین شاخص‌های هستوپاتولوژی و سطح سرمی تستوسترون بصورت مستقیم بررسی نشده و تا آنجا که ما جستجو کرده‌ایم مقاله‌ای در این باره چاپ نشده است، لذا به منظور مقایسه شاخص‌های هستوپاتولوژی و سطح سرمی تستوسترون، این تحقیق در مراجعه کنندگان به درمانگاه مدیکال انکولوژی بیمارستان طالقانی طی سالهای ۱۳۸۴ الی ۱۳۸۶ انجام شد.

### مواد و روشها

این مطالعه توصیفی، پس از تصویب در کمیته علمی-اخلاقی گروه مدیکال انکولوژی، بر روی تمامی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه مدیکال انکولوژی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، پس از اخذ رضایت کتبی و آگاهانه انجام شد. شرایط ورود به مطالعه سن بالاتر از ۱۸ سال و سرطان پستان مهاجم (invasive) تأیید شده با پاتولوژی بود. بیماران با سابقه تخمدان برداری دوطرفه، هورمون درمانی، شیمی درمانی، بیماری‌های مرتبط با هورمون تستوسترون و داروهای مداخله کننده در تولید تستوسترون از مطالعه حذف شدند. پس از اخذ رضایت کتبی و آگاهانه، مقدار ۵ سی‌سی خون از بیماران در ساعت ۸ الی ۱۰ صبح گرفته شده و سطح سرمی تستوسترون آنها به روش ECL (Electrochemiluminescent) کیت شرکت Roche با واحد نانوگرم در میلی‌لیتر اندازه‌گیری شده و مقدار آن در پرونده بیماران ثبت گردید. با مراجعه به پرونده بیماران، گزارش پاتولوژی آنها مطالعه شده و شاخص‌های هستوپاتولوژی شامل درجه تمایز (Grade)، درجه تمایز هسته (Nuclear Grade)، درجه تمایز بافتی (Histologic Grade)، تهاجم عروقی (vascular invasion) و تهاجم اطراف عصبی (perineural invasion) و وضعیت گیرنده‌های هورمونی از نظر PR-ER که با روش ایمنو‌هستوشیمی مشخص شده بود، استخراج گردید. تمایز هسته، تمایز کلی و تمایز بافتی درجه ۱ و ۲ (گرید ۱ و ۲) به عنوان مطلوب و درجه ۳ (گرید ۳) به عنوان نامطلوب در نظر

است، سرطان پستان در خانم‌های با سطح بالای تستوسترون شایع‌تر بوده و سرطان‌های ایجاد شده اکثراً گیرنده‌های استروژن و پروژسترون مثبت داشته‌اند. یافته‌های تحقیق ما بر خلاف یافته این مطالعه می‌باشد، زیرا در تحقیق ما سطح سرمی تستوسترون با گیرنده‌های استروژن مثبت و منفی ارتباط معنی‌داری نداشته است، البته این یافته نیاز به بررسی بیشتری دارد (۸).

در مطالعه پسانسی و همکاران، ۱۱۰ بیمار به مدت ۵/۵ سال پیگیری شد. این بیماران از نظر مرحله بیماری و گیرنده‌های هورمونی یکسان‌سازی شده بودند. در این مطالعه، بیماران با سطح تستوسترون بالاتر از ۰/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر شانس عود بیشتری داشتند. این مطالعه تایید کننده این موضوع می‌باشد که سطح سرمی تستوسترون بالا صرف نظر از وضعیت گیرنده‌های هورمونی احتمال عود را افزایش می‌دهد و با یافته‌های تحقیق ما که شاخص‌های پیش‌آگهی بافتی - هورمونی ارتباطی به سطح تستوسترون ندارد، هماهنگی دارد (۱۳). البته این مطالعه جهت بررسی ارتباط بین سطح تستوسترون و فاکتورهای هیستوپاتولوژی نبوده و نتیجه گیری فوق در واقع یک نتیجه گیری غیرمستقیم می‌باشد. در مطالعه دیگری، ۱۹۴ بیمار در مرحله T<sub>1-2</sub> NOMO که هیچ‌گونه شیمی‌درمانی یا هورمون‌درمانی دریافت نکرده بودند، به مدت ۱۴ سال پیگیری شد. این بیماران از نظر سن، اندازه تومور و شاخص‌های هیستوپاتولوژی یکسان‌سازی شده بودند. این مطالعه نشان داد بیماران با سطح سرمی بالاتر از ۰/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر شانس عود بیشتری داشتند. همچنین به‌طور غیرمستقیم نشان می‌دهد که سطح تستوسترون صرف نظر از وضعیت شاخص‌های هیستوپاتولوژی احتمال عود را افزایش می‌دهد و با نتیجه مطالعه ما که ارتباطی بین سطح سرمی تستوسترون و شاخص‌های هیستوپاتولوژی وجود نداشت، همخوانی دارد. البته این نتیجه گیری نیز غیرمستقیم است و به صورت مستقیم ارتباط بین شاخص‌های هیستوپاتولوژی و سطح تستوسترون بررسی نشده است (۱۲). در مطالعه دیگری که جهت بررسی تاثیر رژیم غذایی بر عود سرطان پستان انجام شده است، سطح تستوسترون با شانس عود ارتباطی نداشته است. ما به متن کامل این مقاله دسترسی نداشتیم، لیکن در چکیده این مطالعه به وضعیت هیستوپاتولوژی، میزان خطر فاکتورهای عود و یکسان‌سازی اشاره ای نشده است. در صورتی که یکسان‌سازی انجام نشده باشد، عدم ارتباط سطح تستوسترون با شانس عود می‌تواند به آن علت باشد (۱۸).

**جدول ۲-** توزیع بیماران بر حسب تهاجم اطراف عضوی - عروقی و سطح سرمی تستوسترون در مبتلایان به سرطان پستان

تمایز	شاخص مطلوب	سطح تستوسترون (نانوگرم در میلی‌لیتر)	P-value
تهاجم اطراف عضوی	بلی (n=۳۲)	۰/۶۱ ± ۰/۷۵*	< ۰/۹
	خیر (n=۳۷)	۰/۶۲ ± ۰/۴۹	
تهاجم عروقی	بلی (n=۳۸)	۰/۶۱ ± ۰/۵۴	< ۰/۸
	خیر (n=۳۴)	۰/۶۹ ± ۰/۶۶	

\* میانگین ± انحراف معیار

ارتباط گیرنده‌های هورمونی شامل گیرنده استروژن و گیرنده پروسترون با سطح سرمی تستوسترون در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. فراوانی ER مثبت در بیماران با سطح سرمی تستوسترون بیش از ۰/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر و کمتر از ۰/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر به ترتیب ۲۳ و ۳۳ درصد ( $p < ۰/۵$ ) بود. فراوانی PR مثبت در بیماران با سطح سرمی تستوسترون بیش از ۰/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر و کمتر از ۰/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر به ترتیب ۴۵ و ۴۳ درصد ( $p < ۰/۹$ ) بود.

**جدول ۳-** توزیع بیماران بر حسب وضعیت گیرنده‌های هورمونی و سطح سرمی تستوسترون در مبتلایان به سرطان پستان

تمایز	شاخص مطلوب*	سطح تستوسترون (نانوگرم در میلی‌لیتر)	P-value
ER*	بلی (n=۱۰)	۰/۴ ± ۰/۳†	< ۰/۳
	خیر (n=۲۷)	۰/۷ ± ۰/۸	
PR*	بلی (n=۱۶)	۰/۸ ± ۰/۸	< ۰/۴
	خیر (n=۲۰)	۰/۵ ± ۰/۶	

\* ER: گیرنده استروژنی، PR: پروژسترونی؛ † میانگین ± انحراف معیار  
\* گیرنده استروژنی (ER) و پروژسترونی (PR) مثبت و منفی به ترتیب شاخص مطلوب و نامطلوب در نظر گرفته شدند.

## بحث

در این تحقیق، اختلاف معنی‌داری بین سطح سرمی تستوسترون در بیماران با شاخص‌های هیستوپاتولوژی مطلوب و نامطلوب وجود نداشت. همان‌طور که در مقدمه نیز گفته شده، مطالعه مشابهی که سطح سرمی تستوسترون و شاخص‌های هیستوپاتولوژی را به طور مستقیم بررسی کرده باشد، در دسترس نمی‌باشد، اما در مطالعه‌ای که با هدف بررسی نقش تستوسترون در ایجاد سرطان پستان انجام شده

انحراف معیار مقادیر تستوسترون بالا بوده و نیاز به تعداد بیشتر بیمار را القاء می‌کند. با وجود اینکه سطح سرمی تستوسترون با پیش‌آگهی ارتباط دارد، لیکن در مطالعه ما سطح سرمی آن در بیماران با تشخیص هیستوپاتولوژی مطلوب و نامطلوب اختلاف معنی‌داری نداشت. ممکن است سطح بالاتر تستوسترون به عنوان فاکتور رشد عمل کرده و بیماران با شاخص‌های هیستوپاتولوژی مطلوب نیز عود بیشتری می‌کند و یا اینکه بیماران با سطح تستوسترون بالا عوامل خطرزای نهفته دیگری دارند که باید شناسایی گردد. البته منظور ما از سطح بالاتر تستوسترون در محدوده فیزیولوژیک بوده و مقادیر بسیار بالا و فارماکولوژیک آندروژن نقش درمانی در سرطان پستان داشته و سال‌ها قبل برای درمان بیماران مقاوم به تاموکسیفن استفاده می‌شده است (۱۹).

تحقیق ما از نظر اینکه با هدف بررسی ارتباط بین فاکتورهای هیستوپاتولوژی و سطح تستوسترون انجام شده است، منحصر به فرد می‌باشد، لیکن بیماران ما از نظر عوامل موثر در ایجاد تومور پستان با شاخص‌های هیستوپاتولوژی مطلوب یا نامطلوب مانند سن، وضعیت یائسگی، ژنتیک، چاقی و فاکتورهای دیگر یکسان سازی نشده بودند و این امر می‌تواند نتایج حاصل از مطالعه ما را مخدوش نماید. پیشنهاد می‌گردد مطالعه‌ای با تعداد بیماران بیشتر و با تکیه بر عوامل مخدوش کننده و یکسان‌سازی آنها انجام گردد و ارتباط بین سطح تستوسترون سرم و شاخص‌های هیستوپاتولوژی با دقت بیشتری بررسی گردد. البته تعداد بیماران ما با توجه به اینکه سطح سرمی تستوسترون یک فاکتور کمی و پیوسته می‌باشد و در مقایسه با مطالعات دیگر مناسب به نظر می‌رسد، لیکن

## REFERENCES

1. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Jameson L, Loscalzo J, et al., editors. Harrison's principles of internal medicine. 17<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2008.
2. Devita VT, Larence TS, Rosenberg SA, Weinberg RA, DePinho RA, editors. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer principles and practice of oncology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
3. Dirier A, Burhanedtin-Zincircioglu S, Karadayi B, Isikdogan A, Aksu R. Characteristics and prognosis of breast cancer in younger women. J Buon 2009; 14: 619-23.
4. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. Cancer 1995; 76: 1772-78.
5. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. Jpn J Clin Oncol 2005; 35:126-33.
6. Ho CC, Rohaizak M, Zulkifli SZ, Siti-Aishah MA, Nor-Aini U, Sharifah-Noor-Akmal SH. Serum sex hormone levels in pre- and postmenopausal breast cancer patients. Singapore Med J 2009; 50: 513-18.
7. Ness RB, Albano JD, McTiernan A, Cauley JA. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. Intern Med 2009; 169: 41-46.
8. Sieri S, Krogh V, Bolelli G, Abagnato CA, Grioni S, Pala V, et al. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18:169-76.
9. McTiernan A, Rajan KB, Tworoger SS, Irwin M, Bernstein L, Baumgartner R, et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. J Clin Oncol 2003; 21: 1961-66.
10. Berrino F, Pasanisi P, Bellati C, Venturelli E, Krogh V, Mastroianni A, et al. Serum testosterone levels and breast cancer recurrence. Int J Cancer 2005; 113: 499-502.
11. Sauter ER, Tichansky DS, Chervoneva I, Diamandis EP. Circulating testosterone and prostate-specific antigen in nipple aspirate fluid and tissue are associated with breast cancer. Environ Health Perspect 2002; 110: 241-46.
12. Micheli A, Meneghini E, Secreto G, Berrino F, Venturelli E, Cavalleri A, et al. Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol 2007; 25: 2685-90.
13. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panrico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. Int J Cancer 2006; 119: 236-38.
14. Schöndorf T, Göhring UJ, Becker M, Hoopmann M, Schmidt T, Rützel S, et al. High apoptotic index correlates to p21 and p27 expression indicating a favorable outcome of primary breast cancer patients, but lacking prognostic significance in multivariate analysis. Pathobiology 2004; 71: 217-22.
15. Rudan I, Skorić T, Rudan N. Breast cancer prognosis. I. Prognostic factors in patients with node-negative (N0) breast cancer. Acta Med Croatica 1994; 48: 159-63.

16. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3153-58.
17. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology breast cancer v1.2010. Available from: <http://www.nccn.org>.
18. Rock CL, Flatt SW, Laughlin GA, Gold EB, Thomson CA, Natarajan L, et al. Reproductive steroid hormones and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 614-20. [Abstract]
19. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res* 2009; 11: 212.