

Influence of P53 Expression in Clinical Outcome and Prognostic Factors in Iranian Breast Cancer Patients

Amir Shahram Yousefi Kashi*

Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran

(Received: 2020/04/17

Accepted: 2020/07/18)

Abstract

Background: Breast cancer (BC) is the most common visceral cancer among Iranian women with 13400 new cases annually. A few studies have reported that BC patients with p53 expression had different prognosis and clinical outcome. The aim of the present study was to evaluate and compare clinical outcome and prognostic factors in Iranian breast cancer patients with p53 expression.

Methods and materials: In a longitudinal study, 801 BC patients who had referred to and were followed by Cancer Research Center, from 2003 to 2017, were divided into two groups: 300 patients with p53 expression (positive) and 501 patients without p53 expression (negative). Then, clinical outcome and prognostic factors for these two groups were evaluated and compared.

Results: The patients with positive and negative p53 represented %37.5 and %62.5 of the cases with the mean ages of 44.2 years (SD=9.4) and 47.7 years (SD=10.9), respectively ($p < 0.0001$). There were more advanced stage and lymph node involvement, more positive lymphovascular invasion and Premenopausal status, higher degrees of negative estrogen receptor (ER) status, and positive human epidermal receptor 2 (HER2) expression in patients with positive p53 in comparison to those with negative p53 ($p=0.0162$, $p=0.0047$, $p=0.0296$, $p=0.0339$, $p=0.0374$, and $p=0.0494$, respectively). In patients with positive and negative p53, five years disease free survival were %81 and 86.4 %, ($p=0.0413$) and five years overall survival were %70 and 76.8 %, respectively ($p=0.0323$).

Conclusions: Our study showed better clinical outcomes and favorable prognostic factors in patients without p53 expression compared with those with p53 expression.

Keywords: P53 expression; Breast cancer; Iran; Clinical outcome

*Corresponding author: Amir Shahram Yousefi Kashi

Email: shahpoo2002@yahoo.com

تاثیر بیان P53 در نتایج بالینی و عوامل پیش‌آگهی در زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان

امیر شهرام یوسفی کاشی*

مرکز تحقیقات سرطان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۲۸

دریافت: ۱۳۹۹/۱/۲۹

چکیده:

سابقه و هدف: سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان احشایی در زنان ایرانی با بروز سالانه 13400 مورد جدید است. تعدادی از مطالعه‌ها گزارش کرده‌اند بیماری سرطان پستان با بیان P53 در ارتباط است و بیماران دارای این فاکتور، پیش‌آگهی و پیامد بالینی متفاوتی دارند. هدف مطالعه فعلی ارزیابی و مقایسه عوامل پیش‌آگهی و نتایج بالینی در زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان با بیان P53 است.

روش مطالعه: در یک مطالعه طولی، 801 بیمار مبتلا به سرطان پستان که بین سال‌های 2003 تا 2017 به مرکز تحقیقات سرطان ارجاع و سپس پیگیری شدند، از دیتابیس مرکز استخراج شده و سپس به دو گروه تقسیم شدند: بیماران با بیان مثبت (p53) با 300 بیمار و بیماران بدون بیان (منفی) p53 با 501 بیمار. سپس نتایج بالینی و عوامل پیش‌آگهی برای این دو گروه ارزیابی و مقایسه شدند.

یافته‌ها: بیماران با فاکتور مثبت و منفی p53، 37.5 و 62.5 درصد بامیانگین سنی 44.2 سال (انحراف معیار=9.4) و 47.7 سال (انحراف معیار=10.9) از تمام نمونه‌ها را تشکیل دادند ($p < 0.0001$). موارد بیشتری از مراحل پیشرفته و درگیری غدد لنفاوی، مثبت بودن تهاجم لنفاوی عروقی و وضعیت قبل از یائسگی، درجه‌های بیشتری از منفی بودن گیرنده استروژن و مثبت بودن HER2 در بیماران با فاکتور مثبت P53 در مقایسه با بیماران با فاکتور منفی P53 (به ترتیب $p=0.0162$ ، $p=0.0047$ ، $p=0.0296$ ، $p=0.0339$ ، $p=0.0374$ ، $p=0.0494$). دوره عاری از بیماری در پنج سال به ترتیب 81 و 86.4 درصد ($p=0.0413$) و بقای کلی پنج ساله به ترتیب 70 و 76.8 درصد ($p=0.0323$) بود.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که بیماران بدون بیان P53، پیامد بالینی بهتر و عوامل پیش‌آگهی مطلوب‌تری نسبت به بیماران با بیان p53 دارند.

واژگان کلیدی: بیان P53، سرطان پستان، ایران، نتایج بالینی

مقدمه:

جهش ژن P53 یک پدیده شایع است که در تومورهای متعدد انسانی از جمله سرطان پستان رخ می‌دهد. جهش این ژن سرکوبگر تومور منجر به توقف چرخه سلولی در مرحله G1 یا مرگ سلولی، ترمیم DNA، آپوپتوز نامیرا شدن سلول می‌شود. این جهش منجر به تجمع پروتئین غیر عملکردی P53 در هسته سلول می‌شود که توسط روش ایمونو هیستوشیمیایی (IHC) قابل شناسایی است (۴). جهش ژن P53 نشان داده شده است که یک فاکتور مهم پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان پستان است (۵، ۶) و منجر به تهاجمی شدن تومور، متاستاز و عود دوردست بیشتر و کاهش بقای بیماران می‌شود (۷).

در حال حاضر به جز مطالعه محدودی که در غرب ایران و روی بیماران کرد در مورد ارتباط بیان ژن P53 و همبستگی آن با خصوصیات بالینی و پاتولوژیک این بیماران بدون ارزیابی پیامد بالینی انجام گرفته، مطالعه دیگری در کشور وجود ندارد (۸).

هدف از مطالعه فعلی، ارزیابی بیان ژن P53 در زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان احشایی و دومین دلیل مرگ در اثر سرطان در زنان ایران و جهان است (۱). سالانه ۱۳۴۰۰ مورد جدید ابتلا به سرطان پستان با بروز ۳۲ نفر در هر یکصد هزار نفر از زنان ایرانی گزارش شده است. میانگین سن ابتلا به این بیماری ۱۲ ± ۴۹ سال و حدود یک دهه زودتر از ابتلای زنان در کشورهای پیشرفته است (۲). بنابراین سرطان پستان مشکل و معضلی بهداشتی و درمانی بسیار مهم در کشور است.

سرطان پستان، سرطان ناهمگونی است که پیش‌آگهی و پیامد بالینی آن به عوامل مختلفی مانند: سن، زمان تشخیص بیماری، وضعیت یائسگی، سابقه خانوادگی سرطان پستان، نوع پاتولوژی تومور اولیه در پستان، اندازه تومور، وضعیت درگیری غدد لنفاوی زیر بغل، مرحله بیماری، تهاجم لنفاوی عروقی بیماری، وضعیت فاکتور ۵۳P، درجه تمایز تومور، درصد KI67 در تومور اولیه، وضعیت گیرنده‌های استروژنی، گیرنده‌های پروژسترونی و انکوژن 2 HER بستگی دارد (۳).

نویسنده مسئول: امیر شهرام یوسفی کاشی

پست الکترونیک: shahpoo2002@yahoo.com

نتایج:

در این مطالعه ۸۰۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان دارای اطلاعات کامل بررسی شدند. میانگین سن بیماران در زمان تشخیص 10.3 ± 46.4 سال بودند و تمام ۸۰۱ بیمار زن بودند. ۳۰۰ بیمار (۳۷,۵ درصد) دارای فاکتور مثبت P۵۳ و ۵۰۱ بیمار (۶۲,۵ درصد) دارای فاکتور منفی P۵۳ بودند. خصوصیات دموگرافی و اشکال بالینی و پاتولوژی تمام بیماران در جدول شماره یک خلاصه شده است.

جدول ۱: خصوصیات دموگرافی، اشکال بالینی و پاتولوژی ۸۰۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان بر اساس دیتاست مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

متغیر	رسته	فراوانی	درصد
جنس	زن	801	100
	مرد	0	0
میانگین سن زمان تشخیص	سال	46.4 ± 10.3	
	مثبت	300	37.5
فاکتور P۵۳	مثبت	501	62.5
	منفی	346	43.2
وضعیت یانسی	قبل از یانسی	455	56.8
	بعد از یانسی	146	18.2
سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان	مثبت	146	18.2
	منفی	655	81.8
نوع پاتولوژی تومور اولیه	کارسینوم	732	91.4
	دکتال مهاجم کارسینوم	58	7.3
انواع دیگر	لوبولار مهاجم	10	1.3
	انواع دیگر	234	29.2
اندازه تومور	$\geq 2\text{cm}$	456	56.9
	$< 2\text{cm}$	111	13.9
درجه تمایز تومور	پایین	164	20.5
	متوسط	444	55.4
تهاجم لنفاوی عروقی	مثبت	193	24.1
	منفی	520	64.9
درگیری غدد لنفاوی	مثبت	281	35.1
	منفی	522	65.2
مرحله بیماری	مرحله I	279	34.8
	مرحله II	146	18.3
	مرحله III	392	48.9
	مرحله IV	226	28.2
درصد KI۶۷	$\geq 20\%$	37	4.6
	$< 20\%$	441	55.1
وضعیت گیرنده استروژنی	مثبت	360	44.9
	منفی	449	56.1
وضعیت گیرنده پروژسترونی	مثبت	352	43.9
	منفی	433	54.1
وضعیت انکوژن HER ۲	مثبت	368	45.9
	منفی	224	28
کل بیماران	مثبت	577	72
	منفی	801	100

و همبستگی آن با خصوصیات بالینی و پاتولوژیک این بیماران و پیامد بالینی (عود بیماری و بقای بیماری) حاصل از آن در دیتاست مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مقایسه این عوامل با دیگر مطالعه‌هاست.

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه طولی، تمام ۳۰۱۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ثبت شده در دیتا سنتر مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که بزرگ‌ترین و جامع‌ترین مرکز ریفرال بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران است وارد مطالعه شدند.

در این دیتاست در فاصله زمانی بین ماه سپتامبر سال ۲۰۰۲ تا ماه دسامبر سال ۲۰۱۷، فقط ۸۰۱ بیمار که دارای پرونده کامل پزشکی و تشخیص سرطان اولیه یا متاستاتیک پستان بودند، وارد مطالعه شده و ۲۲۰۹ بیمار که اطلاعات کامل و تمام معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند، حذف شدند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران مبتلا به سرطان پستان با پیگیری قابل قبول بعد از تشخیص بیماری و داشتن تمام ۱۷ متغیر زیر: وضعیت فاکتور P۵۳ (وضعیت فاکتور P۵۳ با استفاده از روش IHC اندازه‌گیری و ارزیابی شد و به صورت فاکتور مثبت P۵۳ و فاکتور منفی P۵۳ گزارش شد)، سن زمان تشخیص بیماری، وضعیت یانسی، سابقه خانوادگی سرطان پستان، نوع پاتولوژی تومور اولیه در پستان، اندازه تومور، وضعیت درگیری غدد لنفاوی زیر بغل، مرحله بیماری، تهاجم لنفاوی عروقی بیماری، درجه تمایز تومور، درصد KI67 در تومور اولیه، وضعیت گیرنده‌های استروژنی، گیرنده‌های پروژسترونی، انکوژن HER 2، عود موضعی تومور اولیه (اگر وجود داشت)، عود دوردست (اگر وجود داشت)، و زمان مرگ بیمار در اثر سرطان پستان (اگر وجود داشت).

معیارهای خروج از مطالعه: بیماران مبتلا به سرطان پستان که بعد از پایان درمان، پیگیری قابل قبولی نداشتند یا تمام ۱۷ متغیر ذکر شده در بالا را نداشتند (حتی نبودن یک متغیر از ۱۷ متغیر ذکر شده، منجر به خروج از مطالعه بیمار می‌شد). تمام ۸۰۱ بیمار که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند به دو گروه تقسیم شدند: گروه دارای فاکتور مثبت P۵۳ (گروه الف) با ۳۰۰ بیمار، گروه دارای فاکتور منفی P۵۳ (گروه ب) با ۵۰۱ بیمار. سپس پیامد بالینی و عوامل پیش‌بینی و پیشگویی‌کننده بین دو گروه ارزیابی و مقایسه شد.

بعد از پایان درمان تمام ۸۰۱ بیمار، طبق پروتکل استاندارد جهانی پیگیری بیماران مبتلا به سرطان پستان، تحت ویزیت و معاینه کامل هر سه تا شش ماه تا پنج سال و سپس تحت ویزیت و معاینه کامل سالیانه قرار می‌گرفتند. تمام بیماران تحت ماموگرافی یا سونوگرافی سالیانه یا هر دو قرار گرفتند. چنانچه بیمار هنگام معاینه‌ها، علائمی مشکوک به عود بیماری داشت، تحت نمونه‌برداری یا تصویربرداری یا هر دو، برای تایید عود بیماری قرار می‌گرفت.

تا ماه دسامبر سال ۲۰۱۷، تمام ۸۰۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان، پیگیری کامل شدند با میانه زمان پیگیری ۷۱ ماه. فاصله زمانی بین تشخیص اولیه سرطان پستان تا عود موضعی یا عود دوردست (اگر وجود داشت)، به عنوان دوره عاری از عود بیماری و فاصله زمانی بین تشخیص اولیه سرطان پستان تا مرگ (اگر وجود داشت) به عنوان بقای کلی بیماری در نظر گرفته شد.

با توجه به ماهیت توصیفی و استفاده از داده‌های پایه بیماران و انجام ندادن مداخله در آنان با نظر کمیته اخلاق مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نیازی به گرفتن رضایت از بیماران نبوده است. در این مطالعه در بازنگری داده‌های بیماران از دیتاست مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اصل امانت و صداقت رعایت شد و اطلاعات مربوط به بیماران در این مرکز محرمانه و محفوظ نگه داشته می‌شود (کد اخلاق: IR.SB-1396.1396.358 MU.MSP.REC).

برای تحلیل داده‌ها و مقایسه ۱۷ متغیر ذکر شده بین دو گروه از بیماران دارای فاکتور مثبت P۵۳ (گروه الف) با ۳۰۰ بیمار و گروه دارای فاکتور منفی P۵۳ (گروه ب) با ۵۰۱ بیمار از آمارهای توصیفی و آزمون‌هایی مانند کای اسکور و تست t به وسیله برنامه SPSS (22.0) استفاده شد و مقادیر P value کمتر از ۰,۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: ارتباط مقایسه‌ای و تحلیلی فاکتور P53 با خصوصیات دموگرافی، اشکال بالینی و پاتولوژی ۸۰۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان بر اساس دیتاست مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

متغیر	رسته یک در مقابل رسته دو (/)	گروه الف، فاکتور مثبت P53 درصد/ فراوانی	گروه الف، فاکتور مثبت P53 درصد/ فراوانی	نسبت شانس ها فاصله (95%) اطمینان	مقدار p
میانگین سن زمان تشخیص	سال	44.2 (انحراف) (معیار=9.4)	47.7 (انحراف) (معیار=10.9)	(2.01-4.99)	<0.0001
وضعیت یائسگی	قبل از یائسگی / بعد از یائسگی	144 (48)	202 (40.3)	1.36 (1.02-1.82)	0.0339
سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان	مثبت / منفی	156 (52)	299 (59.7)	1.33 (0.93-1.92)	0.1165
نوع پاتولوژی تومور اولیه	کارسینوم داکتال مهاجم انواع دیگر	271 (90.3)	452 (90.2)	0.98 (0.60-1.60)	0.9581
اندازه تومور	T1, T2 / T3, T4	29 (9.7)	429 (85.6)	0.89 (0.58-1.35)	0.5868
درجه تمایز تومور	بالا و متوسط / پایین	261 (87)	389 (77.6)	1.28 (0.92-1.78)	0.1373
تهاجم لنفاوی عروقی	مثبت / منفی	209 (69.7)	311 (62.1)	1.40 (1.03-1.90)	0.0296
درگیری غدد لنفاوی	مثبت / منفی	91 (30.3)	190 (37.9)	1.55 (1.14-2.12)	0.0047
مرحله بیماری	مرحله I, II / مرحله III, IV	86 (28.7)	193 (38.5)	1.44 (1.07-1.95)	0.0162
درصد KI67	≥ 20% / < 20%	162 (54)	279 (55.7)	1.07 (0.80-1.42)	0.6419
وضعیت گیرنده استروژنی	مثبت / منفی	154 (51.3)	295 (58.9)	1.35 (1.01-1.81)	0.0374
وضعیت گیرنده پروژسترونی	مثبت / منفی	146 (48.7)	206 (41.1)	0.90 (0.67-1.20)	0.4795
وضعیت انکوژن HER 2	مثبت / منفی	133 (44.3)	235 (46.9)	1.37 (1.00-1.87)	0.0494
کل بیماران		801	100		

عاری از عود دوردست در طول پنج سال، دوره عاری از بیماری در پنج سال و بقای کلی پنج ساله بین دو گروه فوق در جدول شماره سه خلاصه شده است.

بحث و نتیجه‌گیری:

مطالعه فعلی نشان داد دوره عاری از عود پنج ساله و بقای کلی پنج ساله در بیماران مبتلا به سرطان پستان بدون فاکتور P53 بهتر از بیماران مبتلا به سرطان پستان با فاکتور P53 است. در این مطالعه که با استفاده از دیتاست مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد، مقایسه‌ای بین خصوصیات بالینی، پاتولوژیک، عود موضعی، عود دوردست، دوره عاری از عود پنج ساله و بقای کلی پنج ساله بین ۸۱۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان با و بدون فاکتور P53 انجام شد که به عقیده نویسندگان بزرگ‌ترین و جامع‌ترین در کشور ایران است.

مطالعه موجود نشان داد بیماران دارای فاکتور P53 مثبت دارای میانگین سنی جوان‌تر از بیماران دارای فاکتور P53 منفی و بیشتر در گروه قبل از یائسگی بودند. این نتایج برخلاف مطالعه Qing و همکاران در سال ۲۰۱۴ بود که نشان داد رابطه آماری معناداری بین فاکتور P53 و سن بیماران و وضعیت یائسگی آن‌ها وجود ندارد (۹).

تحقیق نشان داد، تفاوت معناداری به لحاظ آماری از نظر درجه تمایز تومور، درصد

بیماران دارای فاکتور P53 مثبت (گروه الف) دارای میانگین سنی ۴۴٫۲ سال (انحراف معیار = ۹٫۴) و جوان‌تر از بیماران دارای فاکتور P53 منفی (گروه ب) با میانگین سنی ۴۷٫۷ سال (انحراف معیار = ۱۰٫۹) بودند ($p < 0.0001$). همچنین بیماران گروه الف بیشتر در گروه قبل از یائسگی نسبت به گروه ب بودند ($p \text{ value} = 0.0339$). تفاوت معناداری به لحاظ آماری از نظر سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان ($p \text{ value} = 0.1165$)، نوع پاتولوژی تومور اولیه ($p \text{ value} = 0.9581$)، درجه تمایز تومور ($p \text{ value} = 0.5868$)، درصد KI67 بیشتر از ۲۰ درصد ($p \text{ value} = 0.6419$) و اندازه تومور اولیه پستان ($p \text{ value} = 0.5868$) بین دو گروه دیده نشد. بیماران در گروه الف دارای درگیری غدد لنفاوی زیر بغل بیشتری ($p \text{ value} = 0.0296$)، تهاجم بیشتر لنفاوی عروقی مثبت تومور اولیه ($p \text{ value} = 0.0047$) به گروه ب بودند و همچنین بیماری آن‌ها در مراحل پیشرفته‌تری (مرحله سه و مرحله چهار) مشاهده شد ($p \text{ value} = 0.0162$). از نظر گیرنده‌های استروژنی گروه الف، گیرنده‌های استروژنی منفی بیشتری نسبت به گروه ب داشتند ($p \text{ value} = 0.0374$) و ولی از نظر گیرنده‌های پروژسترونی تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($p \text{ value} = 0.4795$). انکوژن مثبت HER 2 در ۳۲ درصد بیماران گروه الف مشاهده شد که به لحاظ آماری از ۲۵٫۵ درصد گروه ب، بالاتر بود ($p \text{ value} = 0.0494$).

مقایسه تحلیلی خصوصیات دموگرافی و اشکال بالینی و پاتولوژی دو گروه فوق در جدول شماره دو خلاصه شده است. ۲۹۰ بیمار دارای فاکتور P53 مثبت (۹۶٫۷ درصد) عاری از عود موضعی در طول پنج سال بودند که در مقایسه با ۴۸۳ بیمار دارای فاکتور منفی P53 (۹۶٫۴ درصد) تفاوت معناداری به لحاظ آماری مشاهده نشد ($p \text{ value} = 0.8466$). ۲۵۲ بیمار دارای فاکتور P53 مثبت (۸۴ درصد) عاری از عود دوردست در طول پنج سال بودند که در مقایسه با ۴۵۰ بیمار دارای فاکتور منفی P53 (۸۹٫۸ درصد) دوره عاری از عود دوردست در طول پنج سال به لحاظ آماری در گروه الف از گروه ب کمتر بود و تفاوت معناداری داشت ($p \text{ value} = 0.062$).

۸۱ درصد از بیماران گروه الف دارای دوره عاری از بیماری در پنج سال بودند که کمتر از ۸۶٫۴ درصد از بیماران گروه ب بود و به لحاظ آماری معنادار بود ($p \text{ value} = 0.0413$). میزان بقای کلی پنج ساله در گروه الف، ۷۰ درصد بود که کمتر از میزان بقای کلی پنج ساله در گروه ب با ۷۶٫۸ درصد بود و به لحاظ آماری نیز معنادار بود ($p \text{ value} = 0.0323$). بنابراین بیماران دارای فاکتور P53 مثبت دارای دوره عاری از عود پنج ساله و بقای کلی پنج ساله کمتری از بیماران دارای فاکتور منفی P53 بودند. مقایسه دوره عاری از عود موضعی در طول پنج سال، دوره

جدول ۳: مقایسه دوره عاری از عود موضعی در طول پنج سال، دوره عاری از عود دور دست در طول پنج سال، دوره عاری از بیماری در پنج سال و بقای کلی پنج ساله بین ۸۰۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان بر اساس فاکتور مثبت یا منفی P53

گروه	تعداد بیماران	دوره عاری از عود موضعی در طول پنج سال درصد/ فراوانی	نسبت شاناس ها فاصله اطمینان (95%)	مقدار P
گروه الف، فاکتور مثبت P53	۳۰۰	290 (96.7)	0.92 (0.42-2.03)	0.8466
گروه ب، فاکتور منفی P53	۵۰۱	483 (96.4)		
گروه الف، فاکتور مثبت P53	۳۰۰	252 (84)	1.68 (1.10-2.56)	0.0162
گروه ب، فاکتور منفی P53	۵۰۱	450 (89.8)		
گروه الف، فاکتور مثبت P53	۳۰۰	243 (81)	1.49 (1.01-2.19)	0.0413
گروه ب، فاکتور منفی P53	۵۰۱	433 (86.4)		
گروه الف، فاکتور مثبت P53	۳۰۰	210 (70)	1.42 (1.03-1.96)	0.0323
گروه ب، فاکتور منفی P53	۵۰۱	385 (76.8)		

انجام شد، مشخص شد دوره عاری از عود دور دست در طول پنج سال (۸۲ درصد) در بیماران دارای فاکتور P53 مثبت، پایینتر از بیماران دارای فاکتور منفی P53 (۸۷٫۶ درصد) است (p value=۰٫۰۰۱) مانند مطالعه فعلی. همچنین در مطالعه Voduc دوره عاری از بیماری در پنج سال در بیماران دارای فاکتور P53 مثبت، کمتر از بیماران دارای فاکتور P53 منفی گزارش شد، ولی بقای کلی پنج ساله که مهم ترین عامل پیش بینی کننده و پیش گویی کننده در بیماران سرطانی است، بررسی نشد. در تحقیق فعلی برای نخستین بار نشان داده شد، میزان بقای کلی پنج ساله در بیماران دارای فاکتور P53 مثبت، ۷۰ درصد است که کمتر از میزان بقای کلی پنج ساله در بیماران دارای فاکتور P53 منفی با ۷۶٫۸ درصد است (p value=۰٫۰۳۳۳).

در مجموع، بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق چنین استنباط می شود که در بیماران مبتلا به سرطان پستان و دارای فاکتور P53 مثبت، درگیری غدد لنفاوی بیشتر، عود دور دست بالاتر، بقای کلی پنج ساله کمتر و در مجموع پیش آگهی بالینی بدتری نسبت به بیماران مبتلا به سرطان پستان و دارای فاکتور P53 منفی وجود دارد. در پایان پیشنهاد می شود دوره پیگیری طولانی تر برای مقایسه بقای کلی ۱۰ ساله و حتی ۲۰ ساله، برای حصول نتایج دقیق تر و قطعی تر انجام شود.

تشکر و قدردانی:

این مقاله از دیتاست مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی استخراج شده است و نویسنده بر خود لازم می داند از تمامی کارمندان مرکز که به جمع آوری و نگه داری اطلاعات بیماران مبتلا به سرطان پستان کمک کرده، تشکر کند و بدون همراهی آنان انجام این تحقیق امکان پذیر نبود.

KI67 بیشتر از ۲۰ درصد و اندازه تومور اولیه پستان بین دو گروه وجود ندارد؛ مانند مطالعه Jasar و همکاران در سال ۲۰۱۵ (۱۰) و el-A Helal و همکاران در سال ۲۰۰۰ (۱۱) و برخلاف نتایج مطالعه Osanai و همکاران در سال ۲۰۰۵ (۱۲) که نشان داد بیماران دارای فاکتور P53 مثبت اندازه تومور اولیه بزرگ تر، درجه تمایز کمتر تومور و درصد KI67 بیشتر از ۲۰ درصد نسبت به بیماران دارای فاکتور P53 منفی هستند.

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی که در سال ۲۰۰۳ توسط Arun و همکاران (۱۳) انجام شد، مشخص شد بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای فاکتور P53 مثبت دارای درگیری غدد لنفاوی زیر بغل بیشتر، تهاجم بیشتر لنفاوی عروقی مثبت تومور اولیه و همچنین بیماری در مراحل پیشرفته تری (مرحله سه و مرحله چهار) نسبت به بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای فاکتور P53 منفی هستند و آن ها نتیجه گرفتند مثبت بودن تومور اولیه پستان از نظر فاکتور P53، جزو عوامل بد پیش بینی کننده و پیشگویی کننده در این بیماران است. این نتایج با نتایج مطالعه موجود همخوانی دارد.

از نظر وضعیت گیرنده های هورمونی تومور اولیه، مطالعه فعلی نشان داد، بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای فاکتور P53 مثبت، گیرنده های استروژنی منفی بیشتری نسبت به بیماران دارای فاکتور P53 منفی دارند مانند مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ توسط Vernet و همکاران (۱۴) انجام و مشخص شد بیماران دارای فاکتور P53 مثبت، گیرنده های استروژنی و پروژسترونی منفی بیشتری نسبت به بیماران دارای فاکتور P53 منفی دارند، که البته در مورد منفی بودن گیرنده های پروژسترونی ما تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نکردیم (p value=۰٫۴۷۹۵).

در دو مطالعه جداگانه که در سال های ۱۹۹۵ توسط Sirvent و همکاران (۱۵) و ۲۰۱۵ توسط Wang و همکاران (۱۶) انجام شد، مشخص شد درصد انکوژن مثبت HER 2 در بیماران دارای فاکتور P53 مثبت، بیشتر از بیماران دارای فاکتور P53 منفی است. این نتایج با نتیجه تحقیق فعلی هماهنگ است.

در مطالعه فعلی ۹۶٫۷ درصد از بیماران دارای فاکتور P53 مثبت، عاری از عود موضعی در طول پنج سال بودند که در مقایسه با ۹۶٫۴ درصد از بیماران دارای فاکتور منفی P53 تفاوت معناداری به لحاظ آماری مشاهده نشد

منابع:

1. The Top 10 Causes of Death in 2014, Fact Sheet of WHO Report. World Health Organization, 2008.
2. Goya M. Iranian Annual Cancer Registration Report 2015/2016. Ministry of Health and Medical Education, Health Deputy, Center for Disease Control and Prevention (In Persian). Tehran, Iran, 2007
3. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a 2009;
4. unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(12): 718-30.
5. Temmim L, Baker H, Sinowatz F (2001). Immunohistochemical detection of p53 protein expression in breast cancer in young Kuwaiti women. *Anticancer Res*, 21, 743-8.
6. Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G (2006). p53 and breast cancer, an update. *Endocr Relat Cancer*, 13, 293-325.
7. Sirvent JJ, Salvado MT, Santafe M, et al (1995). p53 in breast cancer. Its relation to histological grade, lymph-node status, hormone receptors, cell-proliferation fraction (ki-67) and c-erbB-2. Immunohistochemical study of 153 cases. *Histol Histopathol*, 10, 531-9.
8. Pharoah PD, Day NE, Caldas C (1999). Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 80, 1968-73.
9. Mehrdad Payandeh, Masoud Sadeghi, Edris Sadeghi, Seyed-Hamid Madani (2015). Expression of p53 in Breast Cancer in Kurdish Women in West Iran: a Reverse Correlation with Lymph Node Metastasis. DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.17.3.1261>.
10. Qing Z, Zou W, Luo J, Wen Q, Fan S (2014). [p53 protein expression in HER2-negative breast invasive ductal carcinoma]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 39, 1016-22.
11. Jasar Dz, Smichkoska S, Kubelka K, Filipovski V, Petrushevska G (2015). Expression of p53 protein product in triple negative breast cancers and relation with clinical and histopathological parameters. *Prilozi*, 36, 69-79.
12. el-A Helal T, Khalifa A, Kamel AS (2000). Immunohistochemical expression of p53 and c-erbB2 proteins in breast cancer in Egypt. *Anticancer Res*, 20, 2145-50.
13. Osanai T, Takagi Y, Toriya Y, et al (2005). Inverse correlation between the expression of O6-methylguanine-DNA methyl transferase (MGMT) and p53 in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 35, 121-5.
14. Arun B, Kilic G, Yen C, et al (2003). Correlation of Bcl-2 and p53 expression in primary breast tumors and corresponding metastatic lymph nodes. *Cancer*, 98, 2554-9.
15. Vernet-Tomás M, Baños N, Sabadell D, et al (2015). p53 expression in breast cancer predicts tumors with low probability of non-sentinel nodes infiltration. *J Obstet Gynaecol Res*, 41, 1115-21.
16. Sirvent JJ, Salvado MT, Santafe M, et al (1995). p53 in breast cancer. Its relation to histological grade, lymph-node status, hormone receptors, cell-proliferation fraction (ki-67) and c-erbB-2. Immunohistochemical study of 153 cases. *Histol Histopathol*, 10, 531-9.
17. Wang XZ, Liu Q, Sun JJ, et al (2015). Correlation between p53 and epidermal growth factor receptor expression in breast cancer classification. *Genet Mol Res*, 14, 4282-90.
18. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al (2010). Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*, 28, 1684-91.