

مروری بر نقش پروژسترون در پیش آگهی سرطان پستان

دکتر سیدعباس میرمالک*، دکتر فاطمه الهام کنی**، دکتر مسعود صالحی***

چکیده:

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه بررسی نقش گیرنده پروژسترون در پیش آگهی سرطان پستان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: از بین ۲۳۵۰ مقاله منتشر شده در سال‌های ۱۹۸۳-۲۰۰۹، تعداد ۱۰۲ مقاله انتخاب و به ۵۰ مقاله از آنها اشاره شده است.

یافته‌ها: گیرنده پروژسترون نقش به‌سزایی در ایجاد و پیشبرد سرطان پستان دارد و به‌عنوان عامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی و تخمین‌زننده پاسخ به درمان، در کنار وضعیت استروژن از اهمیت خاصی برخوردار است.

نتیجه‌گیری: جمع‌بندی مقالات، حاکی از اهمیت گیرنده پروژسترون در پیش‌آگهی سرطان پستان است.

واژه‌های کلیدی: گیرنده پروژسترون، سرطان پستان

زمینه و هدف

اثرات پروژسترون با همکاری برخی از عوامل رشد در چرخه سلولی اعمال می‌شود که از بین آنها می‌توان به EGF (عامل رشد اپیدرمی)، TGF α و TGF β (عوامل رشد بافتی) اشاره نمود.^۱

پروژسترون با گیرنده‌هایش در هسته سلول‌های بافت هدف اتصال برقرار می‌کند تا باعث یک سری تغییرات در بیان پاسخدهی ژن‌ها به هورمون مربوطه شود. هورمون آزاد در سرم، بدون کمک هیچ پروتئین خاصی از غشاء عبور می‌کند تا به گیرنده‌های مخصوص خود در هسته متصل شود. این گیرنده‌ها که ویژگی (Specificity) و تمایل (Affinity) بالایی برای واکنش با پروژسترون دارند در دو زیر گروه تقسیم‌بندی

پروژسترون، یکی از هورمون‌های استروئیدی است که محل اصلی ترشح آن تخمدان و همچنین جفت در زنان حامله است. پروژسترون یکی از عوامل اصلی و ضروری در روند تکامل طبیعی لوبول و آلوئولار پستان و پس از آن در طی حاملگی و در جهت آماده‌سازی پستان برای شیردهی است. پروژسترون در کنار استروژن و پرولاکتین در تمایز اپی‌تلیوم پستانی و تغییرات دوره‌ای پستان در طی یک چرخه ماهیانه قاعدگی نیز نقش بسزائی ایفا می‌کند.^۲

ترشح پروژسترون تحت کنترل واکنش‌های پیچیده‌ای از چندین واسطه شامل LH, FSH, پرولاکتین و پروستاگلاندین‌ها است.^۳

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۷۷۸۵۶۱

E-mail: SAM@Mirmalek.net

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

** جراح عمومی، بیمارستان بوعلی

*** استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ وصول: ۱۳۸۹/۱۲/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۳/۱۶

سرطان مهاجم مجرائی (Invasive Ductal Carcinoma) هستند، مقدار PR-A به وضوح بالاتر است. این ناهمگونی ظهور PR-A و PR-B در سلول‌های بافت پستانی که در مرحله پیش بدخیمی قرار دارند، می‌تواند معرف پیشرفت این سلول‌ها در جهت بدخیمی باشد. بنابراین بررسی نسبت PR-A به PR-B در ضایعات پستانی را می‌توان بعنوان یک نشانگر از رشد بی‌رویه سلول‌ها و تغییر آنها به سمت بدخیمی، مد نظر قرار داد که البته اثبات این نظریه مستلزم مطالعات گسترده‌تری می‌باشد.^{۱۱-۹}

نقش گیرنده‌های پروژسترونی در زیست شناختی سرطان پستان:

نقش استروئیدهای تخمدانی در ایجاد و پیشرفت سرطان پستان بر کسی پوشیده نیست. حدود ۶۰٪ نئوپلاسم‌های پستانی از نظر وجود گیرنده‌های استروژن و پروژسترون مثبت هستند که معرف نقش تأثیرگذار آنها در زیست شناختی این بیماری است.^{۱۶ و ۱۲}

زیرگروه‌های گیرنده‌های استروژنی ($ER-\beta$, $ER-\alpha$) و گیرنده‌های پروژسترونی (PR-B, PR-A) تأثیرات متفاوتی در تنظیم پاسخ‌های سلولی در بافت سرطانی به عهده دارند.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ در سوئد به انجام رسیده است، نمونه‌هایی از بافت سرطانی و بافت طبیعی مجاورش در پستان زنان در دوره پس از یائسگی را از نظر وجود زیر گروه‌های گیرنده‌های استروئیدی مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که مقدار $ER-\beta$ بطور مشخصی در بافت سرطانی کمتر از بافت طبیعی مجاورش بود و همچنین معلوم گردید زنانی که در زمان تشخیص سرطان پستان تحت درمان‌های هورمونی (HRT) بودند، مقادیر بالاتری از PR-B, PR-A را نسبت به همسالان خود که چنین درمانی نگرفته بودند، نشان می‌دهند که این افزایش تظاهر گیرنده‌های پروژسترونی ممکن است نمایانگر افزایش خطر ایجاد سرطان پستان طی درمان‌های ترکیبی استروژن / پروژسترون باشد.^{۱۳-۱۵}

در مطالعه دیگری که در دانشگاه هاروارد انجام شده است، به بررسی ارتباط گونه‌ای از ژن طبیعی گیرنده‌های پروژسترونی، با مصرف داروهای هورمونی پس از دوره یائسگی پرداختند. این ژن که $331G/A$ نام دارد و باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در حاملین ژن مربوطه می‌شود، در ۱۶۶۴ خانم مبتلا به سرطان پستان در دوره یائسگی بعنوان

می‌شوند: گیرنده پروژسترونی A (PR-A) و گیرنده پروژسترونی B (PR-B). این گیرنده‌ها در بافت‌های هدف مثل پستان، دستگاه‌های تناسلی و همچنین مغز وجود دارند تا باعث رشد و تکامل پستان و اندام‌های تناسلی، آمادگی پستان در طی حاملگی و شیردهی و همچنین کنترل رفتارهای جنسی می‌شوند.^{۷۶}

PR-A فقط در سلول‌های اپی‌تلیال لومینال پستان وجود دارد در حالیکه PR-B هم در سلول‌های لومینال و هم میوآپی‌تلیال وجود دارد، بنابراین PR-B در تنظیم عملکرد سلول‌های میوآپی‌تلیال نیز نقش دارد. قسمت اعظم سلول‌های PR-A(+) از نظر PR-B نیز مثبت هستند. در غدد پستانی در طی دوره بلوغ و همچنین در پستانی که شیردهی نداشته است، سلول‌های PR-A(+) و PR-B(+) از نظر CyclinD نیز مثبت هستند، ولی عوامل تکثیری دیگری مثل Bromodeoxy Uridine را ندارند، که این مسئله نشانگر این حقیقت است که چرخه سلولی در سلول‌هایی که از نظر PR-A و PR-B هر دو مثبت هستند، متوقف شده و این سلول‌ها در فاز تکثیری نیستند.

سلول‌های PR-A(+) در غدد پستانی بالغ و همچنین پس از طی دوره قاعدگی کاهش می‌یابد، ولی درصد سلول‌های PR-B(+) در طی دوره‌های مختلف تکامل پستان تقریباً ثابت است و در درصد مشخصی از سلول‌های پستان فقط PR-B یافت می‌شود.

در طی روند تکامل پستان و بخصوص در دوره بارداری، درصد بالایی از سلول‌های PR-B(+) از نظر Bromodeoxy Uridine نیز مثبت می‌شوند که ممکن است نشان دهنده اثرات تحریکی مستقیم پروژسترون از طریق PR-B در جهت تکثیر سلول‌ها باشد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که دو ایزوفرم گیرنده‌های پروژسترونی یعنی PR-A و PR-B قابلیت‌های متفاوتی از نظر فعال‌سازی ژن‌ها در بافت‌های هدف دارا هستند، ولی اینکه تأثیرات پروژسترونی در بافت طبیعی و بدخیم پستان با واسطه کدامیک از این دو ایزوفرم اعمال می‌شود، به روشنی مشخص نشده است.^{۸۷}

در یک مطالعه نشان داده شد که بافت طبیعی پستان و بافتی که در حالت تکثیری ولی بدون تغییرات بدشکلی (Dysmorphism) است. PR-A و PR-B بطور همزمان و با مقادیری مشابه هم تظاهر می‌کنند، ولی در بافت‌های پستانی که دچار بدشکلی نیز شده‌اند، یکی از دو ایزوفرم بر دیگری برتری پیدا می‌کند، در بافت‌هایی که حاوی DCIS و یا

تکثیر خارج از کنترل در بافت پستان و تبدیل آن به بافت سرطانی شوند.^{۲۴}

در سرطان‌های پستان، اغلب فعالیت MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) افزایش پیدا می‌کند که باعث رشد سلول‌های سرطانی می‌شود. قسمتی از این افزایش فعالیت مدیون گیرنده‌های استروئیدی و منجمله گیرنده پروژسترون است. فعالیت تریازید یافته دو نوع از MAPK به نام‌های P42 و P44 موجب ازدیاد عملکرد نسخه برداری ژنی (Transcription) در گیرنده‌های پروژسترونی و در حضور پروژستین‌ها می‌شود و بالعکس یعنی پروژستین‌ها نیز به نوبه خود باعث افزایش تظاهرات نوع I از تیروزین کینازهای فاکتورهای رشد و بالتبع افزایش فعالیت MAPK می‌شوند. بنظر می‌رسد که این کنش واکنش‌های متقابل مابین گیرنده‌های پروژسترونی و عوامل رشد باعث پیشرفت بافت طبیعی حساس به هورمون در پستان به سمت بافت سرطانی خواهد شد.^{۲۴،۲۵}

نقش گیرنده‌های پروژسترونی در پیش‌آگهی و درمان سرطان پستان:

عوامل تعیین پیش‌آگهی (Prognostic Factors) به نشانگرهایی اطلاق می‌شود که در تخمین عاقبت بیماری، میزان طول عمر بیمار و مدت زندگی بدون بیماری به گروه‌های درمانگر سرطان کمک می‌کنند. عوامل تعیین کننده خط مشی درمان، عواملی هستند که به استناد آنها می‌توان درمان‌های خاصی را برای برخی بیماران حائز شرایط انتخاب نمود. تعیین وضعیت گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی به عنوان یکی از مهمترین عوامل که هم در تخمین پیش‌آگهی بیماری و هم در تعیین خط مشی درمانی در سرطان پستان نقش مؤثری به عهده دارند، از سال‌ها قبل مورد توجه قرار گرفته‌اند.

امروزه تعیین ER و PR به روش ایمنو‌هیستوشیمی، یکی از بررسی‌های ضروری در طی روند درمان سرطان پستان است.^{۲۷،۲۸}

اهمیت بررسی این گیرنده‌ها بخصوص در بیماران سرطان پستان که در سنین قبل از یائسگی مبتلا شده‌اند و در گروه‌های پرخطر قرار می‌گیرند، بارزتر است. چرا که دانستن وضعیت این گیرنده‌ها در این دسته از بیماران، باعث افزایش شانس انتخاب درمان‌های هورمونی در حد ۲-۳ برابر در بین بیمارانی می‌شود که بیشترین میزان پاسخ‌دهی را به دستکاری‌های هورمونی خواهند داشت.^{۲۹-۳۲}

گروه مورد و در ۲۳۹۱ خانم سالم بعنوان گروه شاهد، بررسی شد. خانم‌هایی که حامل یک یا هر دو الل این ژن بودند در خطر افزایش ۳۱ درصدی ابتلا به سرطان پستان قرار داشتند. در بین زنانی که هرگز تحت HRT قرار نگرفته بودند، آنانی که حامل این نوع ژن بودند، به وضوح در خطر بالاتری از نظر ابتلا به سرطان پستان بودند در حالیکه وجود ژن 331G/A+ با خطر ابتلا به سرطان پستان در بین کسانی که قبلاً و یا در حال حاضر تحت درمان‌های هورمونی قرار گرفته بودند، ارتباط مشخص و معنی‌داری نداشت. نتایج این تحقیق نشان داد که خطر ابتلا به سرطان پستان، در بین زنان در سنین پس از یائسگی که هرگز داروهای هورمونی مصرف نکرده‌اند ولی حامل ژن 331G/A+ هستند، دو برابر می‌شود. این یافته‌ها مؤید نقش سبب‌ساز مهمی برای گیرنده‌های پروژسترونی در ایجاد سرطان پستان است که البته بایستی با مطالعات دیگر نیز مورد ارزیابی واقع شود.^{۱۷}

البته لازم به ذکر است که تأثیر HRT در ایجاد سرطان پستان در مطالعات بسیاری بررسی شده است، ولی هنوز راهکارهای قطعی که مورد تأیید همگان باشد، تدوین نشده است. آنچه مسلم است HRT ترکیبی که شامل استروژن و پروژسترون است، به خصوص اگر به مدت طولانی (تقریباً ۱۰ سال) مصرف شده باشد، باعث افزایش خطر تقریبی ابتلا به سرطان پستان خواهد شد، مخصوصاً اگر محتوای پروژسترون آنها از نوع پروژسترون مصنوعی (Synthetic) باشد، این در حالی است که تاکنون ارتباط قطعی و مشخصی بین HRT حاوی استروژن به تنهایی و خطر ایجاد سرطان پستان یافت نشده است.^{۱۸-۲۲}

گیرنده‌های پروژسترونی در بافت پستان می‌توانند برنامه‌های ژنتیکی خاصی را انتخاب و کنترل کنند که باعث تکامل غدد پستانی و فرآیندهای شروع و پیشبرد سرطان پستان می‌شود.^{۳۳} همانطور که پروژسترون موجب تغییرات خاصی در بافت طبیعی پستان و در طی روند بلوغ، حاملگی و شیردهی می‌شود، بر روی بافت‌های سرطانی پستان نیز تأثیرات عمده‌ای مثل تکثیر بی‌قاعده و القای رفتارهای تهاجمی تومور را اعمال می‌کند. پروژسترون این اثرات را از طریق واکنش‌های فسفوریلاسیون اعمال می‌کند که به وسیله آنها گیرنده‌های پروژسترونی، ژن‌های خاصی را به عنوان هدف انتخاب می‌کنند تا پروژسترون و سایر عوامل میتوزن مثل EGF و Heregulin بتوانند باعث

مطالعات دیگر نشان داده شد که هر چه مقدار گیرنده‌های پروژسترونی در تومور پستان یک بیمار بیشتر باشد، پاسخ‌دهی به درمان‌های هورمونی بیشتر، میزان عود بیماری در وی کمتر و مدت حیات طولانی‌تری خواهد داشت.^{۴۱-۴۳}

بطوریکه میزان پاسخ‌دهی به درمان‌های هورمونی در بیمارانی که میزان کمی گیرنده‌های پروژسترونی در آنها کمتر از ۱۰ و ۱۰-۹۹ و بیشتر از ۱۰۰ fmol/mg بود، به ترتیب ۴۳٪، ۵۳٪ و ۶۱٪ بود. این نتایج در مطالعه دیگری که سنجش گیرنده پروژسترونی به روش کیفی ایمونوهیستوشیمی نیز انجام شده بود، تأیید گردید.^{۴۱ و ۴۴}

بیمارانی که از نظر وضعیت گیرنده‌های استروژنی منفی (-ER) و از نظر پروژسترونی (+PR) هستند که فقط درصد بسیار اندکی از بیماران سرطان پستان (کمتر از ۵٪) را تشکیل می‌دهند، نسبت به کسانی که هر دو گیرنده در آنها منفی است (-ER، -PR) پاسخ‌دهی بهتری به درمان‌های هورمونی نشان می‌دهند و DFS طولانی‌تری نیز خواهند داشت.^{۴۱ و ۴۵}

به همین دلیل سرطان شناسان معتقدند در تومورهای -ER، -PR بهتر است از همان ابتدا، شیمی درمانی را به هورمون درمانی ترجیح داد.^{۳۲}

البته تحقیقات دیگری نیز وجود دارند که اهمیت چندانی برای گیرنده‌های پروژسترونی قائل نیستند و معتقدند هر چه سطح کمی گیرنده‌های استروژنی بالاتر باشد، پاسخ‌دهی تومور به درمان‌های هورمونی بیشتر است و در این میان نقش گیرنده‌های پروژسترونی را انکار می‌کنند.^{۴۶ و ۴۷}

در حالیکه اخیراً مطالعاتی منتشر شده است که به جنبه‌های دیگری از تأثیرات گیرنده‌های پروژسترونی در سرطان پستان پرداخته‌اند، بطور مثال مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ منتشر شده است ارتباط آنژیوژنز در تومورهای پستان با سطح گیرنده‌های پروژسترونی بررسی شد. نتایج این مطالعه نشان داد آنژیوژنز که یک روند پیچیده در تومورهای پستان است و به واسطه آن، تومور توانایی متاستاز را به دست می‌آورد، ارتباط مستقیمی با وضعیت مثبت گیرنده‌های پروژسترونی دارد، بطوریکه تومورهائی که میزان آنژیوژنز بالاتری داشتند، سطح گیرنده‌های پروژسترونی بالاتری نیز داشته‌اند. این یافته می‌تواند به عنوان راهکار جدیدی در جهت ساخت داروهای ضد آنژیوژنز (و بالتبع ضد متاستاز) از طریق کاستن از گیرنده‌های پروژسترونی نیز مورد بررسی قرار گیرد.^{۴۸}

بنظر می‌رسد وضعیت گیرنده‌های هورمونی یک عامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی مستقل (Independent) است. وقتی توموری از نظر این گیرنده‌ها مثبت باشد، به احتمال زیاد از نظر درجه‌بندی تمایز نیز خوب تمایز یافت است و همچنین دوره بدون بیماری (Disease Free Survival [DFS]) طولانی‌تری خواهند داشت که البته این ارتباطات مستقل از سن، وضعیت بایئوسگی، اندازه تومور و یا وضعیت غدد لنفاوی است.^{۳۳ و ۴۴}

اما در این بین همیشه به گیرنده‌های استروژنی (ER) بیشتر از گیرنده‌های پروژسترونی (PR) اهمیت داده شده است. در حالیکه Clark و همکارانش جزء نخستین کسانی بودند که به اهمیت وجود و مقدار گیرنده‌های پروژسترونی در تعیین دوره بدون بیماری در بیماران سرطان پستان اشاره کردند و حتی اهمیت PR را در تخمین زمان عود بیماری پررنگ‌تر از ER می‌دانستند.^{۳۵}

PR در واقع نوعی تنظیم‌کننده ER است و تولید آنها در بافت‌هائی مثل پستان که تحت تأثیر استروژن‌ها قرار دارند، افزایش می‌یابد.^{۳۶} در واقع گیرنده‌های پروژسترونی تحت تأثیر مستقیم استروژن‌ها قرار دارند و بنظر می‌رسد وجود گیرنده‌های پروژسترونی در بافت پستان نشانگر ظرفیت عملکردی صحیح گیرنده‌های استروژنی باشد.^{۳۷}

از آنجا که گیرنده‌های استروژنی نیز یک عامل کلیدی در نسخه‌برداری ژنی برای ظهور گیرنده‌های پروژسترونی هستند، وجود گیرنده پروژسترونی نه تنها معرف وجود گیرنده‌های استروژنی است، بلکه نشان می‌دهد گیرنده استروژنی، فعال و دارای عملکرد مطلوب است، در حالیکه فقدان گیرنده‌های پروژسترونی در تومورهائی که (+ER) هستند، نشانگر گیرنده‌های استروژنی ناپه‌نجا است، پس جای تعجب نیست که تومورهای (+ER) و (-PR) به داروهای هورمون تاموکسیفن پاسخ چندان مناسبی نمی‌دهند.^{۳۸ و ۳۹}

چرا که پاسخ‌دهی به درمان‌های هورمونی نیاز به گیرنده‌های استروژنی فعال دارد و وجود گیرنده‌های استروژنی به تنهایی ممکنست منعکس‌کننده یکپارچگی و تکامل راه‌های پاسخ‌دهی به درمان‌های هورمونی نباشد، به همین دلیل است که از سال‌ها قبل اعتقاد بر این است که دانستن وضعیت گیرنده‌های پروژسترونی در کنار گیرنده‌های استروژنی، تخمین زنده بهتری در میزان پاسخ‌دهی به درمان‌های هورمونی است تا گیرنده‌های استروژنی به تنهایی^{۴۰} و حتی در

سنجش گیرنده‌های پروژسترونی را در بررسی‌های ضروری برای بیماران سرطان پستان، مطرح نمودند، ولی همانطور که از محتوای مطالب عنوان شده در این مقاله معلوم است، سنجش گیرنده‌های پروژسترونی نه تنها بی‌ارزش نیست، بلکه مکمل گیرنده‌های استروژنی و حتی در برخی موارد، بهتر از آن است، چرا که وجود گیرنده‌های پروژسترونی در بافت سرطان پستان نشانگر قدرت عملکردی مطلوب گیرنده‌های استروژنی و بالتبع پاسخ درمانی بهتر به هورمون درمانی است. گیرنده‌های پروژسترونی در کنار گیرنده‌های استروژنی در تخمین عاقبت بیماری و پیش‌آگهی بیمار نقش بسزائی ایفا می‌کنند و حتی برخی مطالعات معتقدند ارزش گیرنده‌های پروژسترونی در تخمین زمان عود و تعیین دوره بدون بیماری (DFS) از گیرنده‌های استروژنی بیشتر است، بنابراین بنظر می‌رسد حذف سنجش گیرنده‌های پروژسترونی از بررسی‌های متداول بیماران سرطان پستان، نه تنها عادلانه نیست، بلکه عاقلانه‌تر آن است که به مطالعات و تحقیقات بیشتری در این زمینه همت گمارده شود تا جنبه‌های دیگری از اهمیت وجودی این گیرنده‌ها مثل نقش آنها در پیشرفت سرطان‌های درجا به نوع مهاجم و یا تقابل آنها با انواع خاصی از داروهای شیمی درمانی روشن‌تر شود.

امید اینکه مطالب این مقاله توانسته باشد اهمیت گیرنده‌های پروژسترونی را که در بسیاری مواقع به ناحق نادیده گرفته می‌شوند، نمایان کند و انگیزه تحقیقات وسیع‌تر و توجه بیشتر به جنبه‌های کشف نشده این گیرنده‌ها را در اذهان دانش پژوهان ایجاد نماید.

وضعیت گیرنده‌های پروژسترونی بعنوان یک تخمین زنده پاسخ به درمان، نه تنها در درمان‌های هورمونی بلکه در شیمی درمانی نیز تأثیرگذار است، بطوریکه حساسیت تومورهای که سطح بالاتری از نظر گیرنده‌های پروژسترونی دارند، نسبت به داروی شیمی درمانی به نام Paclitaxel کمتر است و تومورهای که از نظر گیرنده‌های پروژسترونی منفی هستند، پاسخ بهتری به این دارو می‌دهند.

این یافته که فعلاً بطور آزمایشگاهی (Invitro) بررسی شده است، می‌تواند معرف تأثیر وضعیت گیرنده‌های پروژسترونی در طراحی و انتخاب نوع درمان‌های مناسب برای بیماران سرطان پستان باشد.^{۴۹}

یکی دیگر از تأثیرات گیرنده‌های پروژسترونی در سرطان‌های پستان، نقش آنها در سرطان لوبولار درجا (LCIS) است، بطوریکه نتایج یک مطالعه در انگلستان نشان داده است، میزان گیرنده‌های پروژسترونی در انواعی از LCIS که به سمت نوع تهاجمی (Invasive) پیش می‌روند، بیشتر است که نشانگر این حقیقت است که حضور گیرنده پروژسترونی در LCIS، پیشرفت این نوع کارسینوم درجا به نوع تهاجمی آن را پیش‌بینی می‌کند و این یافته نیز می‌تواند راهکارهای درمانی جدیدتری را در این نوع تومورها، فراروی سرطان شناسان قرار دهد.^{۵۰}

بحث و نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد اهمیت گیرنده‌های پروژسترونی به صورت ناعادلانه‌ای تحت‌الشعاع گیرنده‌های استروژنی قرار گرفته است، بطوریکه برخی از سرطان‌شناسان پیشنهاد حذف

Abstract:

A Review of the Role of Progesterone Receptor in the Prognosis of Breast Cancer

Mirmalek S. A. MD^{}, Kani F.E. MD^{**}, Salehi M. PhD^{***}*

(Received: 6 March 2011 Accepted: 6 June 2011)

Introduction & Objective: The purpose of this study is to evaluate the role of progesterone receptors in the prognosis of breast cancer.

Materials & Methods: Out of 2350 articles published during 1983-2009, we selected 102 articles of which 50 are mentioned in this article.

Results: Progesterone receptor has a significant role in the production and progress of breast cancer and along with estrogen has an important role in its prognosis and estimation of response to the treatment.

Conclusions: Progesterone receptor have important role in the prognosis of breast cancer.

Key Words: Progesterone Receptor, Breast Cancer

* *Assistant Professor of General Surgery, Azad University of Medical Sciences and Health Services, Boali Hospital, Tehran, Iran*

** *General Surgeon, Boali Hospital, Tehran, Iran*

*** *Assistant Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, Faculty of Management and Medical Informatics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

References:

1. Lange CA: Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer, *Steroids* 2008; 73(9-10): 914-21.
2. Eigeliene N, Härkönen P, Erkkola R: Effects of estradiol and medroxyprogesterone acetate on morphology, proliferation and apoptosis of human breast tissue in organ cultures, *BMC Cancer* 2006; 6: 246.
3. Graham JD, Clarke CL: Physiological action of progesterone in target tissue, *Endocr Rev* 1997; 18(4): 502-519.
4. Mukherjee A etal: Steroid receptor co activator 2 is required for female fertility and mammary morphogenesis: insights from the mouse, relevance to the human, *NuclRecept signal* 2007; 5: e011.
5. Humphreys RC etal: Mammary gland development is mediated by both stromal and epithelial progesterone receptors, *MolEndocrinol* 1997; 11: 801-811.
6. Kariagina A etal: Progesterone receptor isoform functions in normal breast development and breast cancer, *crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2008; 18(1): 11-33.
7. Apperlee MD etal: Progesterone receptor isoforms and proliferation in rat mammary gland during development, *Endocrinology* 2007; 148(6): 2723-36.
8. Mc Cormack O etal: Role of the progesterone receptor (PR) and the PR isoforms in breast cancer, *crit Rev Oncog* 2007; 1(4): 283-301.
9. Mote PA etal: Loss of Co-ordinate expression of progesterone receptors A and B is an early event in breast carcinogenesis, *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72(2): 163-72.
10. Lange CA etal: Progesterone receptor action: translating studies in breast cancer models to clinical insights, *AdvExp Med Biol* 2008; 630: 44-111.
11. Santos SJ etal: Progesterone receptor A regulated gene expression in mammary organoid cultures, *J Steroid BiochemMolBiol* 2009; 115(3-5): 161-72.
12. Graham JD etal: Nuclear matrix binding is critical for progesterone receptor movement in to nuclear foci, *FASEBJ* 2009; 23(2): 546-56.
13. Lofgren L etal: Expression of sex steroid receptor subtypes in normal and malignant breast tissue- a pilot study in postmenopausal women, *ActaOncol* 2006; 45(1): 54-60.
14. Hofling M etal: Associations between serum testosterone levels, cell proliferation and progesterone receptor content in normal and malignant breast tissue in postmenopausal women, *Gynecol Endocrinol* 2008; 24(7): 405-10.
15. Esslimani-Sahla M etal: Increased expression of fatty acid synthase and progesterone receptor in early steps of human mammary carcinogenesis, *Int J Cancer* 2007; 120(2): 224-9.
16. Lanari C etal: The MPA mouse breast cancer model: evidence for a role of progesterone receptors in breast cancer, *endocrRelat cancer* 2009; 16(2): 333-50.
17. Kotsopoulos J etal: +331G/A variant in progesterone receptor gene, postmenopausal hormone use and risk of breast cancer, *Int J Cancer* 2009; 125(7): 1685-91.
18. Yeh IT: Postmenopausal hormone replacement therapy, endometrial and breast effect, *AdvAnatPathol* 2007; 14(1): 17-24.
19. Coombs NJ etal: Hormone replacement therapy and breast cancer risk in California, *Breast J* 2005; 11(6): 410-15.
20. Cuzick J: Hormone replacement therapy and risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(2344-9).
21. Kumar AS etal: Type and duration of exogenous hormone use affects breast cancer histology. *Ann SurgOncol* 2007; 14(2): 695-70.
22. Fournier A etal: Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies, results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(1): 103-11.
23. Afhüppe W etal: Global gene expression profiling of progesterone receptor modulators in T47D cells provides a new classification system, *J Steroid BiochemMolBiol* 2009; 113(1-2): 105-15.
24. Daniel AR etal: Signaling inputs to progesterone receptor gene regulation and promoter selectivity, *Mol Cell Endocrinol* 2009; 308(1-2): 47-52.
25. Pierson-Mullang LK etal; Cross-talk between growth factor and progesterone receptor signaling pathways: implications for breast cancer cell growth, *Breast Dis* 2003; 18: 21-31.
26. Faivre EJ etal: Progesterone receptor rapid signaling mediates serine 345 phosphorylation and tethering to specificity protein 1 transcription factors, *Mol Endocrinol* 2008; 22(4): 823-37.
27. Change HL etal: Keratinocyte growth factor (KGF) induces tamoxifen resistance in human breast cancer MCF-7 cells, *Anticancer Res* 2006; 26(3A): 1773-84.
28. Bedard PL etal: Overcoming endocrine resistance in breast cancer is signal transductions inhibitors the answer, *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108(3): 307-17.
29. Finek J etal: The importance of prognostic factors in premenopausal woman with breast cancer, *Anticancer Res* 2007; 27(4A): 1893-6.
30. Nagai MA, Brentani MM: Gene expression profiles in breast cancer to identify estrogen receptor target genes. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8(5): 448-54.
31. Pulido H etal: Estrogen and progesterone receptor status and outcome in epithelial ovarian cancers and low malignant potential tumors, *GynecolOncol* 2009; 114(3): 480-5.

32. Vial G: Chemoneodocrine Compared with endocrine adjuvant therapies for node-negative breast cancer: predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors International Breast Cancer study Group, *J ClinOncol* 2008; 26(9): 1404-10.
33. McGuire WJ et al: Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer, *Natl cancer Inst Monogr* 1986; 1: 19.
34. Nahleh Z: Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptor negative breast cancer an uncharted territory, *Future Oncol* 2008; 4(1): 15-21.
35. Clark GM et al: Progesterone receptors as a prognostic factor in stage II breast cancer, *N Engl J Med* 1983; 309: 1343.
36. Dunnwald et al: hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients, *Breast Cancer Res* 2007; 9(1): R6.
37. Hardy DB et al: Progesterone receptor inhibits aromatase and inflammatory response pathways in breast cancer cell via ligand-dependent and ligand-independent mechanisms, *MolEndocrinol* 2008; 22(8): 1812-24.
38. Lapidus RG et al: Mapping of ER gene CPG island methylation-specific polymerase chain reaction, *cancer Res* 1998; 58(12): 2515-19.
39. Read LD et al: Ligand-modulated regulation of progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in human breast cancer cell lines, *Mol Endocrinol* 1988; 2(3): 263-71.
40. Cui X et al: Insulin-like growth factor- I inhibits progesterone receptor expression in breast cancer cell via the phosphatidylinositol 3 -Kinase/ AKT/ mammalian target of rapamycin pathway: progesterone receptor as a potential indicator of growth factor activity in breast cancer, *MolEndocrinol* 2003; 17(4): 575-88.
41. Ravdin PM et al: prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen, *J clinOncol* 1992; 10(8): 1284-91.
42. Castagnetta L et al: Ligand binding and cytochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in relation to follow up in patients with breast cancer, *Ann N Y AcadSci* 2002; 963: 98-103.
43. Costa SD et al: Factors influencing the prognostic role of estrogen and progesterone receptor levels in breast cancer results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow up, *Eur J cancer* 2002; 38(10): 1329-34.
44. Elledge RM et al: ER and PgR, by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immunohistochemistry in predicting response to tamoxifen in metastasis breast cancer, *Int J cancer* 2000; 89(2): 111-117.
45. Bast RC Jr et al: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of clinical Oncology, *J ClinOncol* 2001; 19(6): 1865-78.
46. Bezwoda WR et al: The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen, *Cancer* 1991; 68:867.
47. Payne SJ et al: Predictive markers in breast Cancer, *Histopathology* 2008; 52(1): 82-90.
48. Vame: Angiogenesis and progesterone receptor status in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies, *Rom J MorpholEmbryol* 2007; 48(3): 267-74.
49. Schmidt M et al: Role of the progesterone receptor for paclitaxel resistance in primary breast cancer, *Br J Cancer* 2007; 96(2): 241-7.
50. Green AR et al: The expression of ER alpha, ER beta and PR in lobular carcinoma in situ of the breast determined using laser micro dissection and real-time PCR, *Histopathology* 2009; 54(4): 419-27.