

اهمیت فاکتورهای پیش آگهی (ER, PR, P53) در سرطان پستان و ارتباط آنها با مرحله بیماری

تاریخ دریافت: ۹۲/۸/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۲/۱۹

خلاصه

مقدمه

سرطان پستان شایعترین سرطان در میان زنان در ایران می باشد. عوامل متعددی از جمله وضعیت گیرنده های هورمونی و موتاسیون P53 بر پیش آگهی بیماران تاثیر می گذارند. در مطالعه حاضر فراوانی این عوامل و ارتباط آنها با سن بیمار، اندازه تومور و ابتلای غدد لنفاوی آگزایلا مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

در این مطالعه همگروهی گذشته نگر توصیفی از سال ۱۳۸۲-۱۳۹۰، پرونده ۱۰۲۲ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امید مشهد مورد ارزیابی قرار گرفت. اطلاعات به دست آمده و مشخصات بیماران با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون کای دو، مقایسه و تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

فراوانی گیرنده استروژن ۴۵/۵٪، گیرنده پروژسترون ۴۳/۱٪ و موتاسیون P53، ۱۸/۷٪ بود. در بررسی های انجام شده بین ابتلای غدد لنفاوی آگزایلا و PR ارتباط معنی دار منفی برقرار بود ($p=0/006$) به این معنا که با منفی بودن PR شانس ابتلای آگزایلا بیشتر می شد. بروز متاستاز با موتاسیون P53 ارتباط معنی داری داشت ($p=0/005$) و شانس متاستاز در گروه دارای موتاسیون بیشتر بود. وجود گیرنده هورمونی با سن رابطه معنی دار مثبت داشت یعنی با افزایش سن میزان بروز ER و PR افزایش نشان می داد (به ترتیب با $p=0/001$ و $p=0/001$). وجود گیرنده استروژنی و پروژسترونی با یکدیگر همخوانی مستقیم داشتند ($p=0/000$). در خصوص وجود گیرنده های فوق و P53، در هر دو مورد ارتباط معکوس معنی داری وجود داشت ($p=0/001$).

نتیجه گیری

وجود موتاسیون P53 با بروز متاستاز و پیش آگهی بد در سرطان پستان همراه است. وضعیت گیرنده های هورمونی نیز می تواند شانس ابتلای آگزایلا را پیش بینی کند. بررسی وضعیت بیومارکرهای فوق در بدو تشخیص تا حدودی مشخص کننده عاقبت بیماری خواهد بود.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، گیرنده های هورمونی، P53، فاکتورهای پیشگویی کننده

پی نوشت: این مقاله با تایید و حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده و با منافع نویسندگان ارتباطی نداشته است.

۱ سودابه شهید ثالث

۱ ساره حسینی*

۲ سعیده احمدی سیماب

۳ محمد رضا قوام نصیری

۱- استادیار رادیوترابی انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطان های توپر، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد، ایران

۲- کارشناس ارشد آمار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

۳- دانشیار رادیوترابی انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطان های توپر، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد، ایران

* ایران، مشهد، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مرکز تحقیقات درمان سرطان های

توپر

تلفن: ۰۵۱۱۸۴۶۱۵۱۸

تلفن همراه: ۰۹۱۵۳۰۸۱۹۳۹

email: Hosseinis@mums.ac.ir

Original Article

The importance of Prognostic factors (ER, PR, P53) in breast cancer and their relationship with stage of disease

Received: November 16 2013- Accepted: March 10 2014

- 1- Soodabeh Shahidsales
- 1- Sareh Hosseini*
- 2- Saeedeh Ahmadi-Simab
- 3- Mohammad Reza Ghavam-Nasiri

1- Assistant Professor of Radiation Oncology, Solid Tumor Treatment Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2- Master degrees in Statistics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
3- Associate professor of Radiation Oncology, Solid Tumor Treatment Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

* Solid Tumor Treatment Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Tel: 0511 846 15 18
Mobile: 09153088939
Email: Hosseinis@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy in Iranian women. Several factors such as estrogen and progesterone receptors and P53 mutation can influence the prognosis in these patients. In the present study, the frequency of these prognostic factors and their correlation with patient age, tumor size and lymph nodes involvement were evaluated.

Methods: In this retrospective cohort study, over a 8-year period, 1022 cases of female breast cancer, referred to Mashhad Omid Hospital, entered for analysis.

Result: Frequency of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and P53 mutation were 45.5%, 43.1%, and 18.7%, respectively. There was a significant negative correlation between PR and lymph node involvement ($P = 0.006$) and more axillary involvement was seen in PR negative patients. Metastasis had significant correlation with P53 mutation ($P = 0.005$). Patients age significantly associated with ER, PR ($P = 0.00$ and 0.01 respectively), such that the presence of ER, PR increased with age, but, P53 mutation had no significant correlation with age. There was a direct correlation between ER and PR ($P = 0.000$) and also a reverse correlation between hormonal receptors and P53 ($P = 0.001$).

Conclusion: P53 mutation was correlated with further metastasis and poor prognosis. Hormonal receptors could also predict axillary involvement. Evaluation of such biomarkers aided in estimation of disease prognosis.

Key words: Breast Neoplasm, Hormone receptors, P53, Predictive Factors

Acknowledgement: This study was approved and financially supported by vice chancellor of Mashhad University of Medical Sciences. The authors had no Conflict of interest with the results.

مقدمه

سرطان پستان یک معضل عمده در بهداشت عمومی زنان در سراسر جهان به شمار می رود (۱). در ایران نیز سرطان پستان شایعترین بدخیمی در خانم ها و مسئول تعداد زیادی مرگ و میر سالیانه است (۲). مهم ترین فاکتورهای موثر در پیش آگهی و پیشگویی کننده پاسخ به درمان عبارتند از سن، درگیری غدد لنفاوی اکزیلا (N)، وضعیت گیرنده های استروژن (ER)، پروژسترون (PR)، فاکتور رشد انسانی اپیدرمال (HER-2) ^۱، اندازه تومور (T)، درجه و مارکهای پرولیفراسیون سلولی نظیر P53 (۳). امروزه تصمیم گیری های درمانی در این بیماران به صورت اختصاصی برای هر بیمار و مبتنی بر ارزیابی انکو تیپ های ویژه و بررسی عوامل پروگنوستیک ذکر شده است تا تنها بیمارانی تحت درمان های تهاجمی قرار بگیرند که واقعا از آن سود می برند (۴). از آنجا که انجام چنین آزمایشات ژنتیکی تخصصی به طور معمول پر هزینه می باشد، تمرکز بر سایر عوامل همچون وضعیت گیرنده ها و شواهد پرولیفراسیون تومور می تواند در تصمیم گیری های درمانی بعدی موثر باشد. از سوی دیگر ویژگی های دموگرافیک و بالینی بیماران نیز تا حدودی پیشگویی کننده وضعیت مارکهای فوق است. با وجود تحقیقات گسترده در این زمینه، وجود اختلاف در نتایج و تاثیر عوامل جمعیتی در وضعیت بیومارکهای ذکر شده لزوم بررسی آنها در مناطق مختلف از جمله ایران و به ویژه شمال شرق کشور را خاطر نشان می سازد. مطالعه حاضر به بررسی فراوانی ER، PR و P53 و ارتباط آن با سن بیمار، اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی اکزیلا و متاستاز دوردست در جمعیت نسبتا وسیعی از مبتلایان به سرطان پستان در شرق کشوری پردازد.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه همگروهی گذشته نگر توصیفی می باشد که به بررسی اطلاعات موجود در پرونده بیماران مبتلا به سرطان پستان از سال ۱۳۸۲ تا ۱۳۹۰ که به مرکز رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امید مشهد مراجعه کرده اند پرداخته

است. در تمام بیماران پاتولوژی تایید شده سرطان پستان وجود داشت. بیماران مرد مبتلا به سرطان پستان، همچنین مواردی که اطلاعات موجود در پرونده ناقص بود یا هیچ بررسی ایمنو هیستوشیمی انجام نشده بود از مطالعه خارج گردید. داده های مربوط به سن بیمار، اندازه تومور، وضعیت ابتلای غدد لنفاوی و وجود متاستاز، وضعیت ER، PR و P53 از پرونده ها استخراج و ثبت گردید. اندازه تومور ثبت شده بر حسب سانتیمتر و بر اساس گزارش ماموگرافی یا سونوگرافی موجود در پرونده بوده است. از نقطه نظر آسیب شناسی، وجود کانون تومورال با سایز حداقل ۲ میلیمتر در غده لنفاوی معادل ابتلای آن در نظر گرفته شده است. معیار مثبت بودن مارکهای هورمونی و P53 ارزیابی ایمنو هیستوشیمی بوده است. از نرم افزار Spss 20 و تست آماری کای دو برای تجزیه و تحلیل اطلاعات استفاده شد. هم چنین $p < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

نتایج

طی دوره هشت ساله فوق، ۱۰۶۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان وجود داشت که اطلاعات مربوط به ۱۰۲۲ پرونده، کامل و قابل ارزیابی های آماری بود. میان سن بیماران ۴۷ سال با محدوده (۱۸ تا ۸۵) سال بود. توزیع فراوانی بیماران از نظر ویژگی های دموگرافیک و بالینی در جدول ۱ نشان داده شده است. فراوانی بروز ER در بیماران کمتر از ۳۶، ۳۶-۴۷ و بیشتر از ۴۷ سال به ترتیب ۳۸٪، ۵۷/۶٪ و ۶۰/۷٪ و فراوانی بروز PR در گروه های فوق به ترتیب ۴۰/۲٪، ۵۸/۱٪ و ۵۳/۷٪ بود. بررسی های آماری موید رابطه معنادار مثبت میان سن و گیرنده های هورمونی بود یعنی با افزایش سن میزان مثبت شدن ER و PR افزایش نشان می داد (به ترتیب با $p=0/00$ و $p=0/01$)، اما ارتباط میان سن و P53 معنی دار نبود. میان ER، PR و P53 با اندازه تومور ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد. در مورد وضعیت غدد لنفاوی و ارتباط آن با گیرنده های هورمونی میزان ابتلا در گروه PR منفی (۶۳/۸٪) ۱۳۶ و در گروه PR مثبت (۳۶/۲٪) ۷۷ بود که موید رابطه منفی PR با ابتلاء غدد لنفاوی بود و با عدم بروز گیرنده پروژسترونی شانس ابتلای اکزیلا بیشتر می شد

¹ Human epidermal growth factor2

۷۳/۹٪ بیماران متاستاتیک در مقایسه با ۲۶/۱٪ در گروه غیر متاستاتیک وجود دارد و با $p=۰/۰۰۵$ نشان دهنده افزایش معنادار شانس متاستاز دوردست در گروه دارای موتاسیون P53 است. اما متاستاز با ER و PR رابطه ندارد. توزیع فراوانی ویژگیهای دموگرافیک و بالینی بیماران برحسب ER, PR, P53 در جدول ۲ نشان داده شده است.

نتایج ER و PR در این مطالعه با یکدیگر همخوانی مستقیم ($p=۰/۰۰۰$) و با P53 ارتباط معکوس ($p=۰/۰۰۱$) داشت. توزیع فراوانی گیرنده های هورمونی برحسب P53 در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳- توزیع فراوانی گیرنده های هورمونی برحسب P53

وضعیت گیرنده های هورمونی	P53- (تعداد) (%)	P53+ (تعداد) (%)
ER -	۸۴ (۴۴/۹)	۱۰۳ (۵۵/۱)
ER+	۱۴۱ (۶۱/۶)	۸۸ (۳۸/۴)
PR-	۸۵ (۴۳/۸)	۱۰۹ (۵۶/۲)
PR+	۱۴۱ (۶۳/۸)	۸۰ (۳۶/۲)

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میان سن و وجود گیرنده های هورمونی در مبتلایان به سرطان پستان رابطه معناداری وجود دارد و با افزایش سن احتمال بروز این گیرنده ها افزایش می یابد. در مقابل، سن با موتاسیون P53 رابطه معناداری ندارد. همچنین از میان فاکتورهای مورد بررسی، ابتلای غدد لنفاوی اگرزیرا با PR رابطه معناداری را نشان داد و مشخص شد که با عدم بیان PR

جدول ۱- توزیع فراوانی ویژگی های دموگرافیک و بالینی بیماران

ویژگی های دموگرافیک و بالینی	تعداد (%)
سن	کمتر مساوی ۴۷ بیشتر از ۴۷
اندازه تومور	T1 T2 T3 T4 نامشخص
ابتلای غدد لنفاوی	N0 N1 N2 N3 نامشخص
ER	ER- ER+
PR	PR- PR+
P53	P53- P53+
متاستاز دوردست	M0 M1

T1: تومور با قطر ۲ سانتیمتر یا کمتر. T2: تومور با قطر بین ۲ تا ۵ سانتیمتر. T3: تومور با قطر بیش از ۵ سانتیمتر. T4: تهاجم مستقیم تومور به دیواره قفسه سینه یا پوست، بدون توجه به قطر آن. N1: تعداد غدد لنفاوی بین ۱-۳. N2: تعداد غدد لنفاوی بین ۴-۹. N3: تعداد غدد لنفاوی درگیر ۱۰ عدد یا بیشتر و یا درگیری یکطرفه سوپراکلاوا

($p=0.006$). اما P53 با ابتلای اگرزیرا ارتباط نداشت. بررسی رابطه فاکتورهای فوق با متاستاز نشان داد که موتاسیون P53 در

جدول ۲- توزیع فراوانی ویژگیهای دموگرافیک و بالینی بیماران برحسب ER, PR, P53 در بیماران دارای فاکتورهای مشخص

ویژگی های دموگرافیک و بالینی	ER-	ER+	PR-	PR+	P53-	P53+
سن	کمتر مساوی ۳۵ سال ۳۶ تا ۴۷ سال بیشتر از ۴۷ سال	۵۷ (۲۲) ۱۳۹ (۴۲/۴) ۱۵۵ (۳۹/۳)	۳۵ (۳۸) ۱۸۹ (۵۷/۶) ۲۳۹ (۶۰/۷)	۵۵ (۵۹/۸) ۱۸۹ (۴۱/۹) ۱۸۲ (۴۶/۳)	۳۷ (۴۰/۲) ۱۹۰ (۵۸/۱) ۲۱۱ (۵۳/۷)	۱۸ (۳۸/۳) ۹۵ (۵۸/۳) ۱۱۲ (۵۴/۴)
اندازه تومور	T1 T2 T3 T4	۲۶ (۳۶/۶) ۱۵۹ (۴۰/۱) ۶۳ (۴۵) ۲۹ (۴۷/۵)	۴۵ (۶۳/۴) ۲۳۸ (۵۹/۹) ۷۷ (۵۵) ۳۲ (۵۲/۵)	۳۲ (۴۵/۱) ۱۷۰ (۴۲/۹) ۶۲ (۴۴/۹) ۲۹ (۴۷/۵)	۳۹ (۵۴/۹) ۲۲۹ (۵۷/۱) ۷۶ (۵۵/۱) ۳۲ (۵۲/۵)	۲۱ (۵۲/۵) ۱۲۵ (۵۹/۵) ۴۳ (۵۵/۸) ۸ (۳۸/۱)
ابتلای غدد لنفاوی	N0 N1 N2 N3	۱۰۵ (۴۶/۷) ۷۵ (۳۵/۲) ۶۸ (۴۰/۵) ۳۳ (۴۸/۵)	۱۲۰ (۵۳/۳) ۱۳۸ (۶۴/۸) ۱۰۰ (۵۹/۵) ۳۵ (۵۱/۵)	۱۱۰ (۴۹/۱) ۱۳۶ (۶۳/۸) ۷۶ (۴۵/۵) ۳۹ (۵۷/۴)	۱۱۴ (۵۰/۹) ۷۷ (۳۶/۲) ۹۱ (۵۴/۵) ۲۹ (۴۲/۶)	۷۳ (۵۵/۷) ۶۳ (۶۰/۶) ۴۲ (۵۶) ۱۸ (۵۸/۱)
متاستاز دوردست	M0 M1	۳۳۲ (۴۳/۲) ۱۹ (۴۰/۴)	۴۳۷ (۵۶/۸) ۲۸ (۵۱/۶)	۳۵۶ (۴۶/۵) ۱۸ (۳۶/۷)	۴۰۹ (۵۳/۵) ۳۱ (۶۳/۳)	۲۲۰ (۵۵/۸) ۶ (۲۶/۱)

۴۴٪ و ۲۷٪ می باشد، همچنین بروز موتاسیون P53 ۴۹٪ گزارش شد (۸). در این مطالعه مشابه نتایج مطالعه حاضر عدم بیان PR به طور معناداری با ابتلای آگزایلا رابطه داشت. در این مطالعه موتاسیون P53 به طور واضحی در مبتلایان به درگیری لنفاتیک پایینتر بود اما ارتباط آن با متاستاز مورد بررسی رقرار نگرفته بود. نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که بروز ER, PR در جمعیت ایرانی مشابه گزارشات سایر مطالعات آسیایی از جمله مصر، اردن، پاکستان و سریلانکا می باشد و در مقایسه با آمارهای غربی که فراوانی گیرنده های هورمونی را ۶۵-۸۰٪ ذکر کرده اند پایینتر است (۹-۱۵). در مقابل نتایج موتاسیون P53 در جمعیت مطالعه حاضر در مقایسه با چندین مطالعه آسیایی از جمله مطالعه المیونجری^۲ از عمان (۴۰٪) و تمیم^۳ از کویت (۵۷٪) پایینتر می باشد که احتمالاً وابسته به تفاوت های ژنتیکی بیماران ایرانی و تفاوت در حجم نمونه مورد بررسی است (۱۶، ۱۷). با توجه به نقش موتاسیون P53 در کنترل چرخه سلولی، تحریک اپوپتوز و افزایش شانس متاستاز امروزه به عنوان یکی از عوامل پروگنوستیک سرطان پستان مطرح است و لازم است در مطالعات تکمیلی ارتباط آن با سورویوال و عود در بیماران مورد ارزیابی قرار بگیرد (۱۸-۲۰).

نتیجه گیری

وجود موتاسیون P53 با بروز متاستاز و پیش آگهی بد در سرطان پستان همراه است. وضعیت گیرنده های هورمونی نیز می تواند شانس ابتلای آگزایلا را پیش بینی کند. بررسی وضعیت بیومارکرهای فوق در بدو تشخیص تا حدودی مشخص کننده عاقبت بیماری خواهد بود.

تشکر و قدردانی

با تشکر از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و جناب آقای دکتر مخدومی، دکتر نوفرستی و دکتر زاهد که در جمع آوری نمونه های این پژوهش نویسندگان را یاری کردند.

شانس ابتلای لنفاتیک بیشتر می شود. به علاوه موتاسیون P53 نیز با افزایش احتمال متاستاز دوردست همراه بود. میان p53 و PR-ER با سائز تومور رابطه ای مشخص نشد. ER, PR با یکدیگر همخوانی مستقیم و با P53 ارتباط معکوس داشت.

در تنها مطالعه گزارش شده از شمال شرق کشور که بر روی ۳۳۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام گرفته است، بروز ER, PR, P53 در جمعیت مورد مطالعه به ترتیب ۴۶/۶٪، ۴۳/۸٪ و ۳۶٪ بوده که به استثنای میزان موتاسیون P53 (۱۸/۷٪) در مطالعه مذکور به نتایج مطالعه حاضر بسیار نزدیک است (۵). در مطالعه فوق میان PR و درگیری آگزایلا رابطه معنادار مثبت دیده شد و با بیان PR ابتلای آگزایلا بیشتر بود. همچنین بر خلاف انتظار، رابطه معکوسی میان موتاسیون P53 با اندازه تومور و وجود متاستاز گزارش شد. این یافته ها با نتایج مطالعه حاضر که بر حجم نمونه بزرگتری انجام گرفته متفاوت است. در مطالعه ای در اصفهان که بر ۶۸۵ بیمار مبتلا به صورت گذشته نگر انجام گرفته است، فراوانی ER, PR و موتاسیون P53 به ترتیب ۴۰٪، ۳۷٪ و ۵۰٪ گزارش شده و ارتباط مثبتی میان سن و بروز گیرنده های هورمونی دیده شده است (۶). اما P53 با سن رابطه ای نداشته است. همچنین میان بیومارکرهای فوق با سائز تومور و ابتلای آگزایلا رابطه ای مشاهده نگردیده است. نتایج این مطالعه تفاوت فراوانی موتاسیون P53 را در مبتلایان به سرطان پستان در دو نقطه جغرافیایی ایران نشان می دهد که تاکید مجددی بر تاثیر فاکتورهای جمعیتی در بیان فاکتورهای فوق است. نتایج چندین مطالعه در خارج از ایران نیز موید ارتباط بیومارکرهای فوق با سن و مرحله بیماری است. از جمله مطالعه آینده نگر سوفی^۱ بر ۱۳۲ بیمار مبتلا در منطقه کشمیر هندوستان نشان داد که فراوانی بروز گیرنده های هورمونی در این منطقه در مقایسه با سایر گزارشات آسیا بالاتر است (۷). همچنین بیماران با سن کمتر و تومور بزرگتر در این مطالعه به طور معناداری بروز ER, PR کمتری داشتند. مطالعه گذشته نگر حسین در یمن بر روی ۱۵۰ بیمار دارای سرطان پستان نشان داد که فراوانی ER, PR در این گروه از مبتلایان آسیایی تقریباً مشابه مطالعه حاضر و در حدود

² Al-Myundhri

³ Tammim

¹ Sofi

References

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-592.
2. Ramezani daryasari R. Islamic republic of Iran, Ministry of health and Medical Educance: Iranian Annual of national cancer Registration Report ,2009.
3. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-616.
4. Cronin M, Sangli C, Liu ML, Pho M, Dutta D, Nguyen A, *et al.* Analytical Validation of the *Oncotype DX* Genomic Diagnostic Test for Recurrence Prognosis and Therapeutic Response Prediction in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Chem* 2007; 53 (9): 1084-1091.
5. Moradi M, Homaei F, Shamsian SAA, Eftekhari Zadeh Mashhadi I, Hedayati Moghadam MR. Correlation of HER2/neu over-expression, p53 protein accumulation and steroid receptor status with tumor characteristics: an Iranian study of breast cancer patients. *Iranian J Publ Health* 2008; 37(3): 19-28.
6. Fariborz Mokarian, Fariba Hashemi, Reza Mohajeri, Neda Abdeyazdan, Parnian Tabesh, Shirin Mokarian, *et al.* Investigation of Prognostic Factors in Breast Cancer and their Relationship with Age and Cancer. *J Isfahan Med School* 2013;193:34-37.
7. Sofi GN, Sofi JN, Nadeem R, Shiekh RY, Khan FA, Sofi AA, *et al.* Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Status in Breast Cancer in Relation to Age, Histological Grade, Size of Lesion and Lymph Node Involvement. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012, 13 (10), 5047-5052.
8. Gadelkarim Ahmed H, Al-Adhraei MA, Al-Thobhani AK. Correlations of Hormone Receptors (ER and PR), Her2/neu and p53 Expression in Breast Ductal Carcinoma Among Yemeni Women. *The Open Cancer Immunology* 2011, 4:1-9.
9. Rashed MM, Ragab NM, Galal MK. The association of HER2/neu over-expression in relation to p53 nuclear accumulation, hormonal receptor status and common clinicopathological prognostic parameters in a series of Egyptian women with invasive ductal carcinoma. *Eur J Gen Med* 2007; 4(2):73-79.
10. Sughayer MA, Al-khawaja MM, Massarweh S, Al-masri M. Prevalence of hormone receptors and HER2/neu in breast cancer cases in Jordan. *Pathol Oncol Res* 2006; 12(2): 83-86.
11. Yarney J, Vanderpuye V, Clegg Lamptey JN. Hormone receptor and HER2 expression in breast cancers among Sub-Saharan African women. *Breast J* 2008; 14(5): 510-511.
12. Mudduwa LK. Quick score of hormone receptor status of breast carcinoma: correlation with the other clinicopathological prognostic parameters. *Indian J Pathol Microbiol* 2009; 52(2): 159-163.
13. Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Spona J, Tuchler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993; 218(1): 13-21.
14. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 28-34.
15. Li CI, Malone KE, Daling JR. Differences in breast cancer hormone receptor status and histology by race and ethnicity among women 50 years of age and older. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 601-607.
16. Al-Moundhri M, Nirmala V, AL-Mawaly K, Ganguly S, Burney I, Rizvi A, *et al.* Significance of p53, Bcl-2, and HER2/neu protein expression in Omani Arab females with breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2003; 9(4): 226-231.
17. Tammim L, Baker H, Sinowatz F. Immunohistochemical detection of p53 protein expression in breast cancer in young Kuwaiti women. *Anticancer Res* 2001; 21(1B): 743-748.
18. Chae BJ, Bae JS, Lee A, Park WC, Seo YJ, Song BJ, *et al.* P53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(4): 217-224.

19. Ferrero JM, Ramaoli A, Formento JL, Francoual M, Etienne MC, Peyrottes I, *et al.* p53 determination alongside classical prognostic factors in node-negative breast cancer: An evaluation at more than 10-year follow-up. *Ann Oncol* 2000 ;11(4): 393-397.
20. Turner N ,Moretti E,Siclari O,Migliaccio I, Santarpia L, D'Incalci M, *et al.* Targeting Tripple Negative Breast Cancer:is p53 is the answer. *Cancer Treat Rev* 2013;39(5),541-550.