

## بررسی ارتباط P<sub>53</sub> با برخی از عوامل پاتولوژیک بالینی و گیرنده های

### استروئیدی در بیماران سرطان پستان

دکتر تبسم فاخری\* - دکتر بهروز نجفی\* - دکتر غزل فداکار سوکه\*\*

\* استادیار گروه سرطان‌شناسی و خون‌شناسی، مرکز تحقیقات خون و سرطان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان  
\*\* پزشک عمومی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۹/۱۳

تاریخ پذیرش: ۸۵/۱/۲۱

#### چکیده

مقدمه: جهش در ژن P<sub>53</sub> باعث تحریک رشد سلول و پیشرفت تومور می‌شود.  
هدف: هدف بررسی ارتباط P<sub>53</sub> با دیگر متغیرهای آسیب‌شناختی - بالینی مثل اندازه و درجه آسیب‌شناختی تومور، تهاجم لنفی - عروقی و ارتباط آن با وضعیت گیرنده‌های استروئیدی در بیماران دچار سرطان پستان بوده است.  
مواد و روش‌ها: نمونه‌ها با جراحی پستان یا بیوپسی excisional از ۶۵ بیمار دچار سرطان پستان گرفته شد. از روش ایمونو هیستوشیمی برای ارزیابی گیرنده‌های استروژن و پروژسترون برای همه تومورها استفاده شد. بر طبق وضعیت گیرنده‌های استروئیدی بیماران، هورمون مثبت (گیرنده استروژن یا گیرنده پروژسترون مثبت) و هورمون منفی (گیرنده استروژن و گیرنده پروژسترون منفی) هستند. بیماران براساس درجه تمایز آسیب‌شناسی، به ۲ گروه درجه تمایز آسیب‌شناسی پائین (درجه ۱) و بالا (درجه ۲،۳) تقسیم شدند.  
نتایج: ۲۹/۷٪ بیماران دارای پروتئین P<sub>53</sub> بودند. متوسط سنی بیمارانی که P<sub>53</sub> در آنها منفی گزارش شده بود به طور معنی‌دار بالاتر از افراد P<sub>53</sub> مثبت بود (۴۹/۲ سال در برابر ۴۶/۷ سال) ارتباط منفی بین وجود P<sub>53</sub> و مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی بدست آمد (با درجه اطمینان = ۰/۰۰۸). وجود پروتئین P<sub>53</sub> با وجود پروتئین HER<sub>2</sub> (Human Epithelial Receptor<sub>2</sub>) به‌طور معنی‌دار ارتباط داشت (P= ۰/۰۰۰). منفی بودن پروتئین P<sub>53</sub> و مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی توأم با تومورهای با درجه تمایز آسیب‌شناسی پائین ارتباط معنی‌دار داشتند (P= ۰/۰۰۷). هیچ ارتباط معنی‌داری بین وجود پروتئین P<sub>53</sub> و تهاجم لنفی عروقی و عود و اندازه تومور وجود نداشت.  
نتیجه‌گیری: تومورهای با درجه تمایز آسیب‌شناسی پائین (درجه آسیب‌شناختی = ۱) بیشتر دارای فنوتیپ P<sub>53</sub> منفی گیرنده استروئیدی مثبت بودند. در حالی که تومورهای با درجه تمایز آسیب‌شناسی بالا (درجه آسیب‌شناختی = ۲ یا ۳) دارای فنوتیپ P<sub>53</sub> مثبت گیرنده استروئیدی منفی بودند. منفی بودن P<sub>53</sub> ارتباط معنی‌دار با فاکتورهای تعیین‌کننده پیش‌آگهی خوب مثل هورمون مثبت و درجه تمایز آسیب‌شناسی پائین داشت بنابراین ارزیابی مارکر بیولوژیک P<sub>53</sub> در انتخاب روش درمانی در بیماران با مرحله بالینی برابر کمک‌کننده است.

کلید واژه‌ها: زن‌های پی ۵۳ / سرطان‌های پستان / گیرنده‌های استروئید

#### مقدمه

P<sub>53</sub> است که نیمه عمر کوتاهی دارد و در سلول به طور طبیعی انباشته نشده و با روش‌های ایمونو هیستوشیمی در سطح سلول قابل ارزیابی نیست (۶). پروتئین محصول ژن جهش یافته P<sub>53</sub> تنها عملش را در زمینه آپوپتوزیس درست انجام نمی‌دهد بلکه در سطح سلول تجمع یافته و با روش‌های ایمونو هیستوشیمیایی در سطح سلول و بافت قابل ارزیابی است (۷، ۸، ۹). جهش در ژن P<sub>53</sub> باعث تحریک رشد سلولی شده و در پیشرفت و تکامل تومور دخالت دارد (۲). موتاسیون‌های ژن P<sub>53</sub> یا

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان است (۱). پیش‌آگهی آن بسیار متغیر است و تحقیقات اخیر بیشتر در مورد مارکرهای وابسته به تومور که پیش‌آگهی نامطلوب را پیش‌بینی می‌کنند، سمت و سو گرفته‌است. وابستگی هورمونی بسیاری از سرطان‌های پستان در زنان به اثبات رسیده است (۲). ژن سرکوب‌کننده تومور P<sub>53</sub> و پروتئین وابسته به آن در عمل آپوپتوز و کنترل سیکل سلولی دخالت دارد (۳، ۴، ۵). محصول طبیعی ژن سرکوب‌کننده تومور P<sub>53</sub>، پروتئین

اطلاعات داخل پرونده‌هایشان جمع‌آوری شد.

#### ایمونوهیستوشیمی:

قطعه‌های پارافینی به اندازه‌هایی با ضخامت  $4\mu\text{m}$  بریده شد و بر روی شیشه‌های اسلاید سالینی قرار گرفت. قطعات در گزین پارافین‌زدایی شده و سپس با الکل دوباره احیاء شد. گرفتن آنتی ژن هدف با گرما دادن میکروویو، از قطعات بافتی داخل بافر سترات انجام شد.

#### آنتی بادی‌های بکار رفته شامل:

۱- آنتی بادی منوکلونال موش

RTU(Dako Corp.Carpinteria.CA, USA)ID5 در برابر قسمت N-terminal پروتئین‌گیرنده استروژن انسان که با PBS تا  $1/50$  رقیق شد.

۲- آنتی بادی منوکلونال موش

پروژسترون که انواع A,B گیرنده پروژسترون را شناسایی می‌کرد و با دقت  $1/50$  بکار گرفته شد.

۳- آنتی بادی ضد نوع انسانی انکوپروتئین C-erb-B<sub>2</sub> خرگوش (DAKO. Crop. Carpinteria.Ca.USA) که یک آنتی بادی پلی کلونال بوده و توسط انکوپروتئین C-erb-B<sub>2</sub> فعال می‌شود با دقت  $1/50$  استفاده شد.

۴- آنتی بادی ضد نوع انسانی P<sub>53</sub> موشی

(DAKO,corp,Carpinteria ca, USA) که یک پلی کلونال آنتی بادی بوده و با گیرنده P<sub>53</sub> فعال می‌شود که با رقت  $1/50$  استفاده شد.

برای بیماران روناستانداردایمونوهیستوشیمیایی دنبال شد. قطعات بعد از بلوک اکسیداز اندوژن، با آنتی بادی‌های اولیه انکوبه شد. این قسمت با انکوباسیون ترتیبی با آنتی بادی چسبیده به بیوتینیلات و استرپتوئیدین نشاندار شده، با پراکسیداز دنبال شد. دیامینونتریپتیدین به عنوان سوبسترای کروموزن استفاده شد. معیار مثبت بودن مطابق دستورالعمل کیت DAKO بدین شرح است:

**P<sub>53</sub>**: رنگ گیری هسته در حداقل ۵٪ از تومور

**HER<sub>2</sub>**: رنگ پذیری غشایی طبق راهکار کیت DAKO

گیرنده پروژسترون: رنگ گیری هسته در حداقل ۵٪ از تومور

به عبارتی تجمع پروتئین P<sub>53</sub> در ۲۰ تا ۵۰ درصد از بیماران سرطان پستان گزارش شده است. این ناهنجاری در سرطان‌های پستان وراثتی - خانوادگی مثل سرطان پستان و تخمدان خانوادگی و سندرم (Li-Fraumeni) در مقایسه با سرطان‌های تک‌گیر پستان بیشتر دیده می‌شود (۱۰).

آمار و اطلاعات فعلی، در مورد کاربرد ارزیابی P<sub>53</sub> در بیماران سرطان پستان کافی نیست و نیز ارزش پیش‌بینی‌کننده و تعیین‌کننده پیش‌آگهی پروتئین P<sub>53</sub> که محصول ژن جهش یافته آن است هنوز جای بحث دارد. در بررسی گسترده ای که بر ۱۴۰۰ بیمار دچار سرطان پستان با لنف نود منفی انجام شد، افرادی که با روش ایمونوهیستوشیمی پروتئین P<sub>53</sub> مثبت بودند طول عمر کوتاه‌تری داشتند (۱۲) که مشابه یافته‌ها در مطالعات دیگر بود (۱۳) ولی در یک بررسی که بر ۲۰۶ بیمار با لنف نود منفی انجام شد هیچ ارتباطی بین P<sub>53</sub> و پیش‌آگهی بافت بدست نیامد (۱۴).

هدف این مطالعه، بررسی ارتباط بین پروتئین P<sub>53</sub> با دیگر متغیرهای آسیب‌شناختی - بالینی مثل اندازه و درجه آسیب‌شناختی تومور، وضعیت تهاجم لنفی عروقی و بیومارکریابی مثل گیرنده‌های استروئیدی و پروتئین HER<sub>2</sub> است.

#### مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه توصیفی - مقایسه‌ای است. نحوه جمع‌آوری اطلاعات با مراجعه به پرونده‌های بیماران و تکمیل فرم بوده است. نمونه‌ها از ۲ مرکز سرطان شناسی در رشت جمع‌آوری شد. در مجموع ۴۶۵ بیمار از دی ماه سال ۱۳۷۹ تا خرداد ۱۳۸۴ مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه‌های بافتی از بیوپسی انسیزیونال و اکسیزیونال و نیز ماستکتومی گرفته شد که در فرمالین فیکس و در پارافین قرار داده و در آزمایشگاه‌های پاتولوژی نگهداری شد. گیرنده‌های استروئیدی P<sub>53</sub> , HER<sub>2</sub> با روش ایمونوهیستوشیمیایی مورد مطالعه قرار گرفتند و درجه بندی بافت‌شناسی بر اساس روش Elston & Ellis از متد Bloom & Richardson انجام شد. اطلاعات بالینی و پیگیری بیماران

از ۴۶۵ بیمار P53 مثبت داشتند و متوسط سنی این گروه ۴۹/۲ سال بود که از میانگین سن بیماران P53 منفی به طور معنی دار بیشتر بود (جدول ۱). همچنین در این بررسی بیماران P53 منفی بطور معنی دار با گیرنده هورمونی مثبت (ER یا PR مثبت) ارتباط داشتند (P value = 0.008). این گروه از بیماران P53 منفی و گیرنده هورمونی مثبت درجه آسیب شناختی پایین (grade I) (P=۰/۰۵) داشتند (جدول ۲). در ضمن P53 مثبت بطور معنی دار با HER2 مثبت مرتبط بود.

در این بررسی هیچ ارتباط معنی داری بین وجود P53 و تعداد غده های لنفاوی درگیر، تهاجم به لنف و عروق، اندازه تومور و میزان عود وجود نداشت.

گیرنده استروژن: رنگ گیری هسته به هر میزان از سلول های تومورال (قانون همه یا هیچ).

درجه تمایز آسیب شناختی تومور به ۲ گروه درجه تمایز پایین (درجه ۱ آسیب شناختی تومور) و بالا (درجه ۲ و ۳ آسیب شناختی تومور) تقسیم شدند.

برای مقایسه اندازه متوسط تومور و سن بیماران از آزمون تی (T-test) و برای مقایسه عوامل پیش آگهی و بیولوژیک اندازه گیری شده از آزمون کای دو استفاده شد. نتایج وقتی از نظر آماری معنی دار تلقی شد که ارزش p کمتر از ۰/۰۵ بدست آمد.

## نتایج

مشخصات بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. ۲۹/۷٪

جدول ۱: مشخصات بیماران

P value	تعداد کل	P53- (%)	P53+ (%)	معیارها متغیرها
	۴۶۵	۲۳۲	۱۴۵	تعداد بیماران
۰/۰۱۶		۴۹/۲۲	۴۶/۴۵	متوسط سنی (سال)
۰/۱۶۷	۳۳	۲۴(۱۰/۳)	۹(۶/۲)	ER+ PR-
۰/۶۸	۱۹۴	۱۲۸(۵۵/۲)	۶۶(۴۵/۵)	ER+ PR+
۰/۷۳	۱۴	۸(۳/۴)	۶(۴/۱)	ER- PR+
۰/۰۱	۱۳۶	۷۲(۳۱)	۶۴(۴۴/۱)	ER- PR-
۰/۰۰۰	۱۵۳	۷۸(۳۳/۹)	۷۵(۵۳/۲)	HER2 +
۰/۰۰۰	۲۱۸	۱۵۲(۶۶/۱)	۶۶(۴۶/۸)	HER2 -
۰/۰۰۰	۱۱۳	۵۴(۲۷/۱)	۵۹(۴۶/۵)	لنف نود منفی
۰/۰۰۰	۲۱۳	۱۴۵(۷۲/۹)	۶۸(۵۳/۵)	لنف نود مثبت

جدول ۲: ارتباط گیرنده هورمونی و P53 با اندازه تومور و درجه آسیب شناختی

P value	P53+, HRN	P53- , HRP	معیارها متغیرها
	۶۱	۱۶۰	تعداد بیماران
۰/۰۲۹	۴۷/۱	۵۰/۶	متوسط سنی (سال)
۰/۸۸	۴	۳/۹	متوسط اندازه تومور cm
۰/۰۵	۰	۹	درجه آسیب کم
۰/۰۵	۳۲	۷۷	درجه آسیب زیاد

## بحث و نتیجه گیری

امروزه یکی از مباحث پر اهمیت در زمینه سرطان پستان، تعیین پتانسیل بدخیمی تومور و مشی رفتار آن است. عوامل تعیین کننده پیش آگهی؛ مثل درجه آسیب شناختی و اندازه تومور و تعداد لنف نودهای درگیر، اگرچه هنوز از فاکتورهای مهم در تعیین نوع درمان بیماران هستند (۱۵)، ۱۶ و ۱۷)، ولی مشاهده تومورهای با مرحله بالینی یکسان ولی رفتار متفاوت سبب شده تا تلاش برای یافتن فاکتورهای بیولوژی مولکولی افزایش یابد. گیرنده های هورمونی (استروژنی و پروژسترونی) بارزترین مثال هستند که به این ترتیب بیماران کانسر پستان با گیرنده هورمونی مثبت پیش آگهی بهتری دارند. در سرطان پستان جهش ژن P53 رویدادی شایع است و در ۲۰ تا ۵۰ درصد موارد، پروتئین P53 در آن مثبت است (۱۸، ۱۹، ۲۰ و ۲۱).

بررسی ایمونوهیستوشیمیایی در این مطالعه نشان داد که نبود گیرنده هورمونی (استروژنی و پروژسترونی) که از فاکتورهای پیش آگهی دهنده بیماران است با وجود پروتئین P53 ارتباط معنی دار دارد که این یافته مشابه نتایج مطالعات دیگر است (۲۲، ۲۳ و ۲۴). در بررسی دکتر لیوزی و همکاران بر ۷۵ نمونه بافتی سرطان پستان، ۵۱ درصد

P53 مثبت داشتند که این گروه با درجه آسیب شناختی بالا و نبود گیرنده هورمونی ارتباط معنی دار داشت (۲۵). در بررسی دیگری در ترکیه توسط دکتر کلین و همکاران در ۶۵ بیمار، میزان بیان پروتئین P53 ۲۷/۶ درصد بود که با درجه آسیب شناختی بالا و وضعیت یائسگی ارتباط داشت (۲۶). در مطالعه ماهم ارتباط معنی داری بین وجود پروتئین P53 و منفی بودن گیرنده های استروئیدی (پروژسترون - استروژن) بدست آمد.

برای شناخت اهمیت واقعی پروتئین P53 در سرطان پستان هنوز نیاز به انجام مطالعات بسیار زیادی وجود دارد زیرا همچنان نکات زیادی وجود دارد که باید روشن شود. تعداد موارد ما (۴۶۵ بیمار) برای نتیجه گیری قطعی ناکافی است. ولی با توجه به یافته ها به این نتیجه رسیدیم که تومورهای با درجه آسیب شناختی پایین (درجه ۱) اکثراً دارای ایمونوفنوتیپ P53 منفی و گیرنده هورمون مثبت هستند. در حالی که تومورهای با درجه بدخیمی بالا، بیشتر فنوتیپ P53 مثبت و گیرنده هورمون منفی دارند.

بنابراین ارزیابی مارکر بیولوژیک P53 می تواند با کمک در تخمین پیش آگهی بیماران، در انتخاب روش درمانی در افرادی که در مرحله بالینی یکسانی هستند، مؤثر باشد.

## منابع

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for Early Breast Cancer. An Overview of the Randomised Trials. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.
2. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM et al. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer by Immunohistochemical Analysis. *Mod Pathol* 1998; 11:155-168.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human Breast Cancer. Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. *Science* 1987; 235:177-182.
4. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H et al. HER-2/neu Amplification Predicts Poor Survival in Node-positive Breast Cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 4322-4327.
5. Winstanley J, Cooke T, Murray GD et al. The Long Term Prognostic Significance of c-erb-2 in

- Primary Breast Cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 447-450.
6. Gusterson, BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic Importance of c-erbB-2 Expression in Breast Cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group *J Clin Oncol* 1992; 10:1049.
7. Ruley HE. P53 and Response to Chemotherapy and Radiotherapy. *Oncol Update* 1997; 11:7-19.
8. Kastan MB. The P53 Tumor Suppressor Gene. A Multifaceted Cancer Threat. *Adv Oncol* 1996; 12:3-7.
9. Lane DP. P53, Guardian of the Genome. *Nature* 1992; 358:15-16.
10. J.berg, Clinical Studies of P53 in Treatment and Benefit of Breast Cancer Patients. *Endocrine-Related Cancer* 1999; 6:51-59.
11. Silvestrini R, Daidone M, Benini E, Faranda A, Tomasic G, Boracchi P, Salvadori B, Veronesi U 1996 Validation of P53 accumulation as a Predictor

- of Distant Metastasis at 10 Years Offollow-up in 1400 node-negative Breast Cancers. *Clinical Cancer Research* 2005; 11: 207-213.
12. Allred D, Clark G, Elledge R, Fuqua S, Brown R, Chamness G, Osborne C, McGuire W. 1993 Association of P<sub>53</sub> Protein Expression with tumor Cell Proliferation Rate and Clinical outcome in Node-negative Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 85: 200-206.
13. Allred D, Clark G, Elledge R, Fuqua S, Brown R. Time for Integration of Predictive Factors for Selection of Breast Cancer Patients who Need Postoperative Radiation?. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89: 605-607.
14. Haagensen CD, Bodian C, et al. Importance of P<sub>53</sub> in the Diagnosis and Treatment of cancer. *Bergh J* 1998; 25: 179-186.
15. A (Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, et al. Postoperative Radiotherapy in High-risk Premenopausal Women with Breast Cancer who Receive Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2003; 337: 949-955.
16. Haagensen CD, Bodian C. A Personal Experience with Halsted's Radical Mastectomy. *Surg* 1999; 6: 143-150.
17. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U, et al. Patterns of Relapse and Survival Following Radical Mastectomy. *Cancer* 1998; 41: 1170-1178.
18. B (Allred DC, Clark GM, Elledge R, et al: Association of P<sub>53</sub> Protein Expression with Tumor Cell Proliferation Rate and Clinical Outcome in Node-negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 200-206.
19. Elledge RM, Fuqua SAW, Clark GM, et al. The Role and Prognostic Significance of P<sub>53</sub> Gene Alterations in Breast Cancer. *Cancer Res Treat* 1993; 27: 95-102.
20. Friedrichs K, Gluba S, Eidtmann H, et al. Over-Expression of P<sub>53</sub> and Prognosis in Breast Cancer. *Cancer* 1993; 72: 3641-3647.
21. Kovach JS, Hartmann A, Blaszyk H, et al. Mutation Detection by Highly Sensitive Methods Indicates that P<sub>53</sub> Genetic Mutations in Breast Cancer can have Important Prognostic Value. *Proc Natl Acad Sci US1 A* 1993; 93: 1093-1096.
22. Donegan WL, Perz-Mesa CM, Watson F. Biostatistical Study of Locally Recurrent Breast Carcinoma. *Gynecol Obstet* 1996; 122: 529-540.
23. Mentzer SJ, Osteen RT, Wilson RE. Local Recurrence and the Deep Resection Margin in Carcinoma of the Breast. *Surg Gynecol Obstet* 1998; 163: 513-517.
24. Houghton J, Baum M, Haybittle JL. Role of Radiotherapy Following Total Mastectomy in Patients with Early Breast Cancer: The Closed Trials Working Party of the CRC Breast Cancer Trials Group. *World J Surg* 1994; 18: 117-122.
25. A. Ioakim-Liossi P, Karakitsos C Markopoulos. P<sub>53</sub> Protein Expression and Oestrogen and Progesteron Receptor Status in Invasive Ductal Breast Carcinomas. *Cytopathology*: 2001; 12: 197-200.
26. Kiline N, Yaldiz M. P<sub>53</sub>, c-erbB-2 expression and Steroid Hormone Receptors in Breast Carcinoma: Correlation with Histopathological Parameters. *Apmis* 2005; 113: 175-178.

## Correlation Of P<sub>53</sub> Protein Expression with Clinicopathologic Parameters and Hormonal Receptor Status in Breast Cancer

### Patients

Fakheri T.(MD), Najafi B. (MD), Fadakar Soogheh GH.(MD)

#### Abstract

**Introduction:** Mutation of the P<sub>53</sub> gene is thought to stimulate cell growth and to be involved in the development and progression of tumors.

**Objective:** The aim of this study was to survey the relationship of P<sub>53</sub> with other clinic pathological parameters such as size of tumor, grade of malignancy, lymph vascular attacks, and also its correlation with the condition of steroid receptors in breast cancer patients (BCP).

**Materials and Methods:** The study samples were chosen from 465 BCPs who had breast surgery or excisional biopsy. Immunohistochemistry method was applied for the detection of estrogen and progesterone receptor and HER<sub>2</sub> and P<sub>53</sub>. According to hormone receptor status, cases were; either hormone receptor positive (ER+ or PR+) or hormone receptor negative (ER- and PR-). We divided patients into two groups: low grade instead of grade 1, and high grade instead of grade 2 and 3.

**Results:** 29.7% of our 465 cases were P<sub>53</sub> positive. The mean age of P<sub>53</sub> negative cases was significantly more than P<sub>53</sub> positive ones. (49.2 y/o vs. 46.7 y/o) P<sub>53</sub> protein Expression correlated positively with HER<sub>2</sub> protein expression. (P=0.000). P<sub>53</sub> negativity and hormone receptor positivity had a positive correlation with low-grade tumor (P=0.007). There were no significant correlation between P<sub>53</sub> and lymphovascular invasion and relapse and tumor size.

**Conclusion:** Our results show that tumors of low malignant potential (grade 1) have an immunophenotype of P<sub>53</sub>- , ER+, PR+, while high grade tumors (grade 3) frequently express a P<sub>53</sub>+ and ER-, PR- phenotype. Negativity of P<sub>53</sub> has a significant correlation with good prognostic factors like hormone receptor positive and low gradity, so evaluation of biologic marker of P<sub>53</sub> is helpful to select the protocol of treatment in patients with equal stages.

**Key words:** Breast Neoplasms/ Genes, P<sub>53</sub>/ Receptors, Steroid