**بررسي فراوانی ماركرهاي بيولوژيک و ارتباط آن ها با برخی عوامل تعیین کننده پیش آگهی در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه كننده به كلينيك انكولوژي بيمارستان امام سجاد(ع) رامسر طی سال ‌های 1390-1381**

شهربانو کیهانیان1، زهرا جنت علیپور[[1]](#footnote-1)\*2، الناز لهراسبی3، زهرا فتوکیان1، محمدمنصور ساروی4

1) گروه خون و انکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

2) گروه آموزش پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

3) گروه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

4) گروه راديولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران

تاریخ دریافت: 20/11/92 تاریخ پذیرش: 26/5/93

**چیکده**

 ***مقدمه:*** سرطان پستان شایع ‌ترین سرطان و عامل عمده مرگ ناشی از سرطان در زنان 59-20 سال می ‌باشد. شناخت فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان پستان و دانستن رابطه بین آن‌ ها می‌ تواند در تصمیم‌ گیری بالینی و انتخاب درمان مفید واقع گردد.

 ***مواد و روش­ها:*** پژوهش اخیر یک مطالعه توصیفی-تحلیلی گذشته‌ نگر می ‌باشد که بر روی 220 زن مبتلا به سرطان اولیه پستان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر طی سال‌ های 1390-1381 صورت گرفته است. جمع آوری اطلاعات با استفاده از چک لیست و با بهره گیری از اطلاعات موجود در پرونده پزشکی بیماران انجام شد. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌ افزار آماری SPSS vol.18 و آزمون های آماری توصیفی و تحلیلی(مجذور کای، درصد فراوانی و ...) استفاده گردید. سطح معنی داری در این مطالعه کمتر از 05/0 در نظر گرفته شد.

 ***یافته‌ های پژوهش:*** 3/77 درصد بیماران سن کمتر از 55 سال داشتند، 35 درصد بیماران یائسه بودند. بیان بیش از حد HER-2/neu در 2/38 درصد و جهش ژن P53 در 3/52 درصد بیماران وجود داشت. ER در 1/69 درصد و PR در 6/63 درصد موارد مثبت بود. در مطالعه اخیر بین بیومارکر HER-2/neu با اندازه تومور(P=0.0001)، بین وضعیت بیومارکر P53 با پاتولوژی تومور(P=0.042)، بیومارکر ER با مرحله بیماری(P=0.034) و درجه آسیب ‌شناسی تومور(P=0.004)، بیومارکر PR با مرحله بیماری(P=0.037) و درجه آسیب ‌شناسی تومور(P=0.011) رابطه آماری معنی ‌داری وجود داشت. در سایر موارد ارتباط آماری معنی داری بین وضعیت بیومارکرها با فاکتورهای پروگنوستیک در این مطالعه وجود نداشت(P>0.05).

 ***بحث و نتیجه گیری***: با توجه به یافته ‌های پژوهش که بیانگر وجود ارتباط بین بیومارکر HER-2/neuو اندازه تومور، بیومارکرهای ER&PR با مرحله بیماری و درجه آسیب شناسی تومور و هم چنین بیومارکر P53 با پاتولوژی تومور بوده است. تعیین وضعیت مارکرهای بیولوژیک(HER-2/neu PR, ER, P53,) در بیماران مبتلا به سرطان پستان و شروع درمان ضد استروژن در بیماران دارای گیرنده استروئیدی و هم چنین درمان ضد HER-2/neu در بیمارانی که تومور آن ها بیان بیش از حد HER-2/neu دارد توصیه می ‌شود.

 **واژه های کلیدی:** سرطان پستان، مارکرهای بیولوژیک، عوامل تعیین کننده پیش آگهی

**مقدمه**

 .سرطان پستان یکی از شايع ترين سرطان خاص يك محل در زنان و پس از سرطان ریه دومین عامل عمده مرگ ناشي از سرطان در زنان 59-20 سال مي ‌باشد(1). این بیماری 26 درصد تمام سرطان‌ های تازه تشخیص داده شده در زنان را تشکیل داده و مسئول 15 درصد مرگ ‌های وابسته به سرطان در زنان می ‌باشد. بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی سالانه بیش از 2/1 بیمار مبتلا به سرطان سینه تشخیص داده شده و بیش از 500 هزار نفر در اثر این بیماری فوت می کنند(2). طبق آمار آژانس بين المللي تحقيقات سرطان، در سال 2004 ، بيش از يك ميليون مورد جديد مبتلا به سرطان پستان تشخيص داده شده است. به علاوه ميزان ابتلاء، برخلاف ايالات متحده، در كشورهاي در حال رشد رو به افزايش است(3). كشور ايران نيز از اين امر مستثني نیست. چنان که اين سرطان عامل 4/21 درصد از کل بدخیمی ‌ها و شایع ترین سرطان در زنان ايراني است(4،5). علاوه بر شيوع بالاي سرطان پستان در ايران، توجه به اين مسئله كه زنان ايراني در مقايسه با كشورهاي توسعه يافته، حداقل يك دهه زودتر به اين بيماري گرفتار مي شوند، اهميت آن را دو چندان می کند(4،5). بر خلاف کشورهای غر بی به نظر می رسد، سن شایع آن بین 35 تا 44 سالگی باشد(6). میزان بروز سرطان پستان در بیشتر کشورها از سال 1990 افزایش یافته است(7). مسائل و مشکلات سرطان پستان بر مبنای جغرافیا، شرایط زندگی منطقه ‌ای و زمینه نژادی و قومی تفاوت ‌های واضحی دارند در کل، بروز سرطان پستان و میزان مرگ و میر در جمعیت زنان آسیا و آفریقا، ملت‌ های نسبتاً تحت توسعه، و حالت ‌هایی که الگوهای تولید مثلی و تغذیه ‌ای غرب را نپذیرفته ‌اند نسبتاً پایین ‌تر است. برعکس، زنان اروپایی و شمال آمریکا، زنان کشورهایی که بسیار صنعتی یا غربی شده ‌اند به مقدار زیادی مشکلات سرطان پستان بیشتری دارند(8،9). از جمله عوامل خطر سرطان پستان می توان به عواملی چون، سن، افزایش تماس با استروژن، سن بالاتر در زمان اولین زایمان زنده، ژنتیک و تاریخچه خانوادگی مثبت، سابقه شخصی، تماس با تشعشع، چاقی، مصرف غذاهای چرب و مصرف الکل اشاره نمود(8،9). شناخت عواملي كه بتواند به طور مستقيم يا غيرمستقيم سرنوشت نهايي بيماران را پيش ‌بيني كند در تصميم‌ گيري باليني و انتخاب درمان مفيد واقع مي‌ گردد. توصيف فاكتورهاي پروگنوستيك در سرطان پستان در چند ســال اخــير افزايــش يافتــه است(10،11). فاكــتورهای

پروگنوستيك معيارهای بيولوژيك يا كلينيكال هستند كه با بقاي كلي يا فارغ از بيماري در غياب درمان سيستميك و كمكي در ارتباط است. علاوه بر برخي از خصوصيات كلينيكوپاتولوژيك مثل اندازه تومور، مرحله‌ بندی تومور، درجه کارسینوم، نوع بافت شناختی کارسینوم، میزان رشد تومور، اندازه ضایعه اولیه، درجه هيستولوژيك و وضعيت درگيري غدد لنفاوي كه در پيش آگهي سرطان پستان موثرند، برخي بيوماركرها نيز اطلاعاتي در مورد عاقبت بيماري ارائه مي ‌دهند. PR, ER P53, HER-2/neu از جمله بيوماركرهايي هستند كه در پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان دخیل هستند و در كشور ما به طور روتين سنجيده مي‌ شوند. تومورهایی که HER-2/neu را بیش از حد بیان می‌ کنند یا موتاسیون ژن ‌های P53 را دارند، پیش ‌آگهی بدتری دارند. یکی از جالب ‌ترین و بحث ‌انگیزترین نشانگرهای زیستی که چه به عنوان عامل تعیین پیش آگهی و چه به صورت عامل تخمین زننده پاسخدهی به درمان در سرطان پستان مورد توجه فراوان قرار گرفته است پروتواونکوژن HER-2/neu است(پروتوانکوژن ها ژن های طبیعی هستند که دستور حرکت را در کنترل تقسیمات سلولی صادر می نمایند). اگر این پروتواونکوژن به هر دلیل دچار جهش و افزایش فعالیت شود، تبدیل به اونکوژن HER-2 می‌ شود که باعث رشد غیرقابل کنترل و تقسیمات مکرر سلول می ‌شود. فعالیت بیش از حد HER-2 در حدود 30-20 درصد موارد سرطان پستان رخ می‌ دهد که با روش کیفی یا کمی قابل اندازه‌ گیری است. وضعیت HER-2 مثبت تخمین زننده سرعت رشد بیشتر تومور، خاصیت تهاجمی بیشتر و قدرت متاستاز بالاتر و در نتیجه طول دوره بدون بیماری کوتاه‌ تری خواهد بود(14-12). در مقابل ژن هایی که دستور حرکت می دهند ژن هایی نیز وجود دارند که دستور ایست می دهند که به آن ها ژن های سرکوب کننده تومور می گویند. اگر سلولی دچار جهش در ژن های سرکوب کننده خود شود توانایی توقف را از دست می دهد. توقف برای سلول ها الزامی است چرا که به سلول اجازه می دهد هر گونه آسیب به DNA را شناسایی و ترمیم نماید و این ترمیم باید قبل از ورود سلول به مرحله بعدی تکثیر سلولی انجام شود تا از ورود سلول های بیمار به مرحله بعدی رشد جلوگیری شود(8).

 P53 یک نمونه بارز از ژن های سرکوب کننده تومور است و نقش محوری در کنترل چرخه سلولی به عهده دارد چرا که عملکرد طبیعی این ژن نه تنها باعث تشخیص موارد آسیب وارده به DNA می ‌شود بلکه سلول را وادار می‌ کند که وارد یک مرحله‌ «وقفه» یا Break شود تا بتواند آسیب را ترمیم نماید و اگر سلول نتوانست آسیب DNA خود را ترمیم کند، P53 به سلول فرمان Apoptosis یا خودکشی می ‌دهد تا ژن‌ های جهش یافته به سلول‌ های دختری منتقل نشوند. آسیب به ژن P53 در اکثر موارد به صورت اکتسابی در طول زندگی فرد رخ می ‌دهد ولی در موارد نادری در حدود 1 درصد موارد سرطان‌ های تک ‌گیر پستان را شامل می ‌شود. ژن جهش یافته P53 از پدر و مادر به فرزندان به ارث می ‌رسد که باعث ایجاد سندرومی به نام Li-Fraumeni می‌ شود که استعداد ابتلاء به سرطان‌ ها و منجمله سرطان پستان را از سنین پایین خواهند داشت(8،11). نقش تعیین وضعیت گیرنده های استروژن و پروژسترون و نحوه درمان بیماران، خصوصاً نحوه پاسخ آن ها به داروهای هورمونی کاملاً شناخته شده است و بروز گیرنده های استروژن و پروژسترون به عنوان عوامل تعیین کننده پیش آگهی در سرطان پستان مقبولیتی عام یافته اند(15) تومورهای پستان حاوی گیرنده های استروژنی دارای فعالیت بیولوژیک هستند که این امر با توجه به وجود گیرنده های پروژسترون در بافت تومور مشخص می شود(6). کورنمن نظریه پنجره باز را در خصوص ارتباط هورمون استروژن با سرطان پستان ارائه داد. بدین صورت که تحریک ناشی از استروژن بلامنازع مناسب ترین وضعیت برای القای تومور است و حساسیت به سرطان پستان با برقراری ترشح پروژسترون در مرحله لوتئال طبیعی کاهش می یابد و در طی حاملگی به حد بسیار کمی می رسد. یعنی پنجره باز، بسته می شود دو گروه اصلی پنجره باز عبارتند از سال های بلوغ، قبل از ایجاد سیکل های منظم قاعدگی همراه با تخمک گذاری و دوره حول و حوش یائسگی که در آن بلوغ فولیکول و تخمک گذاری کاهش می یابد. پروژسترون پرولیفراسیون را مهار و با افزایش مدت تماس می تواند سبب محدودیت رشد سلول های اپی تلیال پستان شود(6). وجود این گیرنده ها در یک تومور پستان پاسخ آن ها را به درمان های هورمونی از 55 درصد تا 80 درصد بالا می برد(15). ارتباط زیادی بین نوع ساختاری تومور و حضور پروتئین گیرنده هورمونی وجود ندارد و تفاوت ارزشمندی خصوصاً بین نوع داکتال و لوبولار وجود ندارد. هورمون‌ ها(استروژن‌ ها، متابولیت‌ های استروژن، و سایر هورمون‌ های استروئیدی مثل پروژسترون) نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت ســرطان پســتان دارند. احتمال

سرطان پستان مرتبط با تماس با استروژن در طول زمان است. بیماران دارای تومورهای گیرنده-مثبت در مقایسه با بیماران دارای تومور گیرنده- منفی پس از تشخیص تومور متاستاتیک، 3-2 برابر طولانی ‌تر زندگی می‌ کنند. بالاترین میزان پاسخ به درمان ضد استروژن در بیمارانی دیده می‌ شود که تومور واجد هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون دارند. میزان پاسخ تومور مثبت‌ ها برای هر دو گیرنده >50 درصد، تومور منفی ‌ها برای هر دو گیرنده >10 درصد، و تومور مثبت ‌ها برای یکی از دو گیرنده 33 درصد می ‌باشد(16). با وجود تحقيقات گسترده در زمينه ماركرهاي مولكولي سرطان پستان، اختلافات مشاهده شده در نتايج و نيز تاثیرات، عوامل جمعيتي در وضعيت اين بيوماركرها اهمیت بررسي هاي بيشتر در مناطق گوناگون را خاطر نشان مي سازد(9،17). طي سال هاي اخير در كشور ايران وضعيت بيوماركرها در سرطان پستان و ارتباط آن ها PR وER ،p53 ، HER2/neu با ساير فاكتورهاي پروگنوستيك اين بيماري در مطالعات محدودي مورد بررسي قرار گرفته كه بيشتر آن ها محدود به رابطه بيوماركرهاي پروگنوستيك و خصوصيات كلينيكوپاتولوژيك سرطان پستان بوده است(23-18،9،6،13،14). در مطالعه ‌اي كه توسط شمسعلي ‌نيا و همكاران بر روي 67 بيمار زن مبتلا به سرطان اوليه پستان مراجعه كننده به بخش انكولوژي بيمارستان امام سجاد(ع) رامسر طي سال هاي 1380 تا 1384 انجام شد، 7/50 درصد موارد داراي ER، 3/43 درصد داراي PR، 3/31 درصد داراي ژن P53 و 3/31 درصد HER-2/neu مثبت بودند. HER-2/neu در 2/14 درصد از بيماراني كه داراي ER و PR به صورت توأم بودند و در 7/66 درصد از بيماراني كه فاقد PR و ER بودند مثبت تشخيص داده شد. آزمون مجذور کای اختلاف معنی داری را بين HER-2/neu مثبت و ER مثبت، PR مثبت بيان توأم PR و ER مثبت، بيان توأم PR و ER منفي و سابقه خانوادگي ابتلاء به سرطان نشان داد. بين افزايش HER-2/neu و متغيرهايي مانند ژن P53، سن، منوپوز و وضعيت تاهل ارتباط معني‌ داري پيدا نشد(20). در مطالعه ‌اي كه توسط مرادي‌ مرجانه و همكاران بر روي 339 بيمار مراجعه كننده به بيمارستان هاي قائم(عج) و اميد مشهد طي سال هاي 1379 تا 1384 انجام شد، به ترتيب 6/46، 8/43، 7/51، 1/36 درصد از بيماران از نظر HER-2/neu, PR, ER و P53 مثبت بودند. همراهي ER با PR و HER-2/neu با P53 به طور معني ‌داري مشاهده

شد. بين ER با HER-2/neu ارتباط مستقيم معناداري مــشاهده شــد. در آناليز بقاء، ارتباط معناداري بين بيوماركرها و بقاي عاري از عود مشاهده نگرديد(9).

 در مطالعه‌ سیرتي و همكاران 200 بيمار كه با شكايت توده پستان به درمانگاه جراحي مركز سرطان بيمارستان امام خميني(ره) يك مطب خصوصي طي سال هاي 83-1380 مراجعه كرده و تشخيص پاتولوژيك سرطان پستان داكتال يا لبولار داشتند مورد بررسي قرار گرفتند. ميانگين سني بیماران 6/49 سال و محدوده سني 81-26 سال بود. ER در 71 درصد، PR در 5/65 درصد، P53 در 5/31 درصد و HER-2/neu در 5/71 درصد مثبت بود. بين وجود(ER و (PR رابطه مستقيم معني ‌دار وجود داشت. بين وجود(ER, P53) و (P53 و PR) نيز رابطه معكوس معني ‌دار وجود داشت. در مورد سن، فقط بين وجود ER و سن بيماران، رابطه مستقيم معني ‌دار ديده شد. بين هيچ كدام از اين ماركرها و منوپوز رابطه معني ‌داري مشاهده نشد(14). در مطالعه ‌اي که توسط كديور و همكاران در بيمارستان رسول اكرم(ص) و آتيه تهران انجام شد، 60 بیمار مبتلا به تومور پستان زير 40 سال و 57 بیمار مبتلا به تومور پستان بالاي 60 سال وارد مطالعه شدند. بين گروه زير 40 سال و گروه بالاي 60 سال اختلاف معني‌ داري بين سايز تومور، درگيري لنفاوي، درجه هيستولوژيك، مرحله تومورهاي مورد بررسي، بيوماركر PR, ER و بروز HER-2/neu وجود نداشت. بروز P53 تغيير يافته در گروه زير 40 سال به طور معني‌ داري بالاتر بود. در نتيجه در اين مطالعه، اختلاف عوامل هيستوپاتولوژيك در سرطان پستان قبل و بعد از منوپوز تأييد نشد. بين محتواي وابستگي هورموني سرطان قبل و بعد از يائسگي اختلاف قابل ملاحظه ‌اي وجود نداشت. بروز HER-2/neu به عنوان يك فاكتور پروگنوستيك مستقل در شناسايي رفتار بيولوژيك سرطان پستان مطرح شد. اختلاف قطعي بروز P53 تغيير يافته در زنان مبتلا به سرطان پستان زير 40 سال در اين مطالعه نشانگر احتمالي ماهيت مجزاي عوامل به وجود آورنده سرطان پستان، قبلي و بعد از سن باروري است(19).

 در مطالعه ‌اي كه توسط تبسم فاخري و همكاران انجام شد، نمونه‌ هاي بافتي از بيوپسي انسيزيونال و اكسيزيونال و ماستكتومي 465 بيمار از دي‌ ماه 1379 تا خرداد 84 از دو مركز سرطان شناسي در رشت جمع ‌آوري شد. 7/29 درصد بيماران داراي پروتئين P53 بودند. متوسط سنی بیمارانی که P53 در آن ها منفی گزارش شده بود به طور معنی دار بالاتر از افراد P53 مثبت بود. ارتباط منفي بين وجود P53 و مثبت بودن گيرنده هاي هورموني به دست آمد. وجود پروتئين P53 با وجود پروتئین HER-2/neu به طور معنی دار ارتباط داشت. منفی بودن پروتئین P53 و مثبت بودن گيرنده‌ هاي هورموني توأم با تومورهاي با درجه تمايز آسيب ‌شناسي پايين ارتباط معني‌ دار داشتند. هيچ ارتباط معني ‌داري بين وجود پروتئين P53، تعداد غدد لنفاوی درگیر و تهاجم لنفاوي عروقي و عود و اندازه تومور وجود نداشت. نتایج نشان داد که تومورهاي با درجه تمايز آسيب ‌شناسي پايين(درجه آسيب ‌شناختي=1) بيشتر داراي فنوتيپ P53 منفي گيرنده استروئيدي مثبت بودند. در حالي كه تومورهاي با درجه تمايز آسيب ‌شناسي بالا(درجه آسيب ‌شناختي= 2 يا 3) داراي فنوتيپ P53 مثبت گيرنده استروئيدي منفي بودند. منفي بودن P53 ارتباط معني‌ دار با فاكتورهاي تعيين كننده پيش آگهي خوب مثل هورمون مثبت و درجه تمايز آسيب‌ شناسي پايين داشت(18).

 در مطالعه ‌اي كه توسط بهرام مفيد و همكاران انجام شد، 102 بيمار مراجعه كننده به بيمارستان شهيد مصطفي خميني تهران از تاريخ مهرماه 1380 الي پايان خرداد 82 مورد بررسي قرار گرفتند. 7/63 درصد بيماران HER-2 مثبت و 3/36 درصد بيماران HER-2 منفي بودند. ارتباط معني‌ داري بين HER-2 و تعداد غدد‌ لنفاوي درگير به دست آمد. ارتباط معني‌ داري بين ER و PR و مرحله بيماري با HER-2 مشاهده نشد(13).

 در مطالعه‌ اي كه در سال 2009 توسط لیو و همكاران در كشور چين انجام شد، نمونه ماستكتومي 520 بيمار كه حاوي هر دوي DCIS و IDC بود مورد آزمايش قرار گرفت. بيان ER و PR و HER-2/neu و پروتئين P53 توسط ايمونوهيستوشيمي بررسي شد. كاهش معناداري در بيان HER-2/neu در IDC در مقابل DCIS وجود داشت. اما تفاوت معناداري در بيان P53 بين DCIS و IDC يافت نشد. در هر دوي DCIS و IDC ارتباط مثبت معناداري بين بيان ER و PR مشاهده شد و به اين نتيجه رسيدند كه پيشرفت سرطان پستان اغلب با تغييرات در بيان ER و PR و HER-2/neu همراه است(11).

 در مطالعه ‌اي كه در سال هاي 2002-1999 توسط میلوناس و همكاران در آلمان انجام شد، 166 نمونه بافتي سرطان پستان با تشخيص تومور مهاجم(IDC (130=n) با DCIS (36=n)) توسط ابزارهاي ايمونوهيستوشيمي مورد بررسي قرر گرفت. افزايش معناداري در grading تومور

بين IDC و IDC/DCIS مشاهده شد. افزايش HER-2/neu در 6/49 درصد از IDC در مقایسه با 31 درصد از IDC/DCIS نشان داده شد. در بیان ER تفاوت آماری بین IDC و IDC/DCIS نبود. بيان PR در 71 درصد از IDC با شدت معنادار كمتري نسبت به IDC/DCIS نشان داده شد. بيان Ki-67 در نمونه‌ هاي IDC به طور معناداري در مقابل IDC/DCIS بيشتر بود(64 درصد در مقابل 7/49 درصد) تفاوتي در بيان P53 بين IDC و IDC/DCIS مشاهده نشد. در نتيجه الگوهاي بيان متفاوت معناداري در HER-2/neu و PR و Ki-67 در IDC در مقابل IDC/DCIS نشان داده شد(24).

با وجود تحقيقات گسترده در زمينه ماركرهاي مولكولي سرطان پستان، اختلافات مشاهده شده در نتايج و فقدان يك تحقيق جامع در اين منطقه از كشور بر روي اين فاكتورها، تصمیم به انجام پژوهشی با هدف بررسي فراوانی ماركرهاي بيولوژيک و ارتباط آن ها با سایر عوامل تعیین کننده پیش آگهی در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه كننده به كلينيك انكولوژي بيمارستان امام سجاد(ع) رامسر گرفته شد.

**مواد و روش ها**

 مطالعه اخیر از نوع توصیفی-تحلیلی و گذشته ‌نگر می ‌باشد. جامعه آماری متشکل از زنان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر از ابتدای سال 1381 تا پایان سال 1390 بودند که تشخیص سرطان پستان در آن ها با گزارش پاتولوژی و توسط انکولوژیست مورد تایید قرار گرفته بود. به این ترتیب نمونه های پژوهش شامل آن تعداد از بیماران جامعه پژوهش که پرونده پزشکی آنان کامل بود در نظر گرفته شده و در نهایت 220 نفر به عنوان نمونه انتخاب و وارد مطالعه شدند. معیار ورود به مطالعه کامل بودن پرونده پزشکی و معیار خروج ناقص بودن اطلاعات و مدارک پزشکی بود. گردآوری اطلاعات به روش میدانی و از طریق تکمیل چک لیست مربوط به هر بیمار با استفاده از پرونده بیماران انجام شد. چک لیست توسط پژوهشگر و با مطالعه منابع و متون تهیه و سپس روایی آن به روش روایی محتوی تعیین گردید. چک لیست مورد استفاده در بر گیرنده اطلاعات مربوط به مشخصات فردی شامل سن، وضعیت تاهل، تعداد بارداری، تعداد زایمان، نوع زایمان، سابقه سقط، سابقه شیردهی، سن شروع قاعدگی، وضعیت یائسگی(پره منوپوز، منوپوز)، وضعیت بیومارکرهای HER-2/neu و P53 و ER و PR در ارزیابی ایمونوهیستوشیمی و خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک شامل اندازه تومور، تعداد گره‌ های لنفاوی درگیر، درجه هیستولوژیک، نوع پاتولوژی، مرحله بیماری، محل متاستاز دوردست در زمان تشخیص بیماری بود که از پرونده بیماران استخراج شده و در چک لیست مربوط به هر بیمار ثبت گردید. در مطالعه اخیر درجه HER-2/neu بين صفر تا 3 بر اساس معيار Dako تعيين گردید. درجه صفر به مواردي كه غشاء هيچ رنگي نگرفته و يا كمتر از 10 درصد سلول ها رنگ گرفته باشد، درجه 1 براي مواردي كه در بيش از 10 درصد سلول ها، غشاء به صورت فوكال رنگ گرفته باشد، درجه 2 براي مواردي كه در بيش از 10 درصد سلول ها، غشاء به طوركامل و به صورت ضعیف و یا متوسط رنگ گرفته باشد و درجه 3 براي مواردي كه در بيش از 10 درصد سلول ها، غشاء به طور كامل و شديد رنگ گرفته باشد در نظر گرفته شد. در اين مطالعه درجه صفر و 1 به عنوان HER-2/neu منفي و درجه 2 و 3 به عنوان مثبت تعيين شد. P53با روش ايمونوهيستوشيميايي مورد ارزيابي قرار گرفته و در دو حالتP53+ وP53- گزارش گردید. P53 مثبت با رنگ ‌گيري هسته‌ ها حداقل در 5 درصد از سلول ها مشخص مي‌ گردد. تعيين وضعيت PR و ER نیز با بهره‌ گيري از سیستم semi-quantitative histochemical scoring به روش Alired انجام شد. در اين روش از جمع دو معيار شدت رنگ و درصد سلول هاي رنگ گرفته استفاده مي ‌گردد كه از صفر تا 8 درجه‌ بندي مي ‌شود و تومور با درجه 3 تا 8 از نظر PR و ER مثبت تلقي مي‌ گردد(8،9،20،26،27). داده‌ ها پس از جمع‌ آوری و کدگذاری، وارد نرم‌ افزار SPSS vol.18 گردید و سپس مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. از آمار توصیفی جهت تعیین فراوانی و از آزمون کای اسکوئر جهت تعیین ارتباط بین متغیرها استفاده شده است. در تمام آزمون ‌ها P<0.05 به عنوان سطح معنی ‌داری در نظر گرفته شده است.

**یافته های پژوهش**

 بر اســاس یافـــته های پژوهـــش اخیر 170 نفر(3/77 درصد) از بیـــماران سن کمتر از 55 سال و 50 نفر(7/22 درصد) سن بالای 55 سال داشتند. 77 نفر(35 درصد) از بیماران در مرحله منوپوز و 143 نفر(65 درصد) در مرحله پره منوپوز قرار داشتند. اکثریت(1/89 درصد) بیماران به کارسینومای مهاجم مجرایی مبتلا بودند(جدول شماره 1).

 در مــطالعه حـــاضر بــتیومارکر HER-2/neu در 84 نفر(2/38 درصد) از بیـــماران مثـــبت بود که از این میان 50 نفر(7/22 درصد) score 3 داشتند. هم چنین بیومارکر P53 در 115 نفر(3/52 درصد) از بیماران، بیومارکر ER در 152 نفر(1/69 درصد) و بیومارکر PRدر 140 نفر(6/63 درصد) از بیماران مثبت بود(جدول شماره 2).

 از نظر اندازه تومور، بیشترین تعداد بیماران 117 نفر(2/53 درصد)، تومور T2 و در 4 نفر(8/1 درصد) T نامعلوم بوده است. در بیماران مورد مطالعه در زمان تشخیص سرطان پستان 140 نفر(7/63 درصد) از بیماران درگیری غدد لنفاوی آگزیلاری داشتند، از این میان 67 نفر(5/30 درصد) از بیماران N1 و در 15 نفر(8/6 درصد) درگیری غدد لنفاوی نامعلوم بوده است(جدول شماره 3).

 در مطالعه اخیر از نظر مرحله سرطان پستان، 89 نفر(5/40 درصد) در زمان تشخیص تومور پستان، در مرحله II و تنها 1 نفر(5/0 درصد) در مرحله صفر قرار داشتند. از لحاظ درجه آسیب شناسی تومور 108 نفر(1/49 درصد) تومور با درجه آسیب شناسی II داشتند و در 30 نفر(6/13 درصد) از بیماران درجه آسیب شناسی بررسی نشده بود(جدول شماره 4).

 از نظر متاستاز دوردست در زمان تشخیص بیماری در مطالعه اخیر 32 نفر(5/14 درصد) دچار متاستاز دور دست در زمان تشخیص و 188 نفر(5/85 درصد) فاقد متاستاز دوردست در زمان تشخیص بودند. بیشترین موارد متاستاز 18 نفر(1/8 درصد) متاستاز به استخوان بوده است(جدول شماره 5). در ارتبـــاط با رابـــطه بــــیومارکرها با عـــوامل موثر بر پیش آگهـــی بیماری بررســـی داده ها با استفاده از آزمـــون آمـــاری کای اســـکوئر نـــشان داد که بین اندازه تومور با HER-2 ، P53 با پاتولوژی تومور، ER, PR با درجه آسیب شـــناسی تومور و ERو PR با مرحله بیماری رابطه آماری معنی دار وجود داشــــت(P<0.05) و در سایر مـــوارد این اختـــلاف معنــی دار نبود(P>0.05)(جدول شماره 6).

**جدول شماره 1. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب نوع پاتولوژی تومور**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| متغیر | حالت متغیر | فراوانی | درصد |
| نوع پاتولوژی تومور | invasive ductal carcinoma | 196 | 1/89 |
| invasive lobular carcinoma | 11 | 5 |
| Mixed invasive ductal and lobular carcinoma | 7 | 2/3 |
| medullary carcinoma | 4 | 8/1 |
| mucinous carcinoma | 2 | 9/0 |
| مجموع | 220 | 100 |

**جدول شماره 2. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب وضعیت PR،ER ،P53 ، HER-2/neu**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| حالت متغیرنوع متغر | مثبت | منفی | بررسی نشده | مجموع | درصد |
| فراوانی | درصد | فراوانی | درصد | فراوانی | درصد |
| HER-2/neu | Score 2 | 34 | 5/15 | 134 | 9/60 | 2 | 9/0 | 220 | 100 |
| Score 3 | 59 | 7/22 |
| P53 | 115 | 3/52 | 84 | 2/38 | 21 | 5/9 | 220 | 100 |
| ER | 152 | 1/69 | 68 | 9/30 | - | - | 220 | 100 |
| PR | 140 | 6/63 | 80 | 4/36 | - | - | 220 | 100 |

 HER-2/ne: Human Epidermal growth factor Receptor

 ER: Estrogen Receptor

 PR: Progesterone Receptor

**جدول شماره 3. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب اندازه تومور و درگیری غدد لنفاوی**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| متغییر | درگیری غدد لنفاوی آگزیلار | مجموع | اندازه تومور | مجموع |
| حالت متغیر | No | Nx | N1 | N2 | N3 | T0 | Tx | T1 | T2 | T3 | T4 |
| فراوانی | 65 | 15 | 67 | 47 | 26 | 220 | 1 | 4 | 30 | 117 | 43 | 25 | 220 |
| درصد | 5/29 | 8/6 | 5/30 | 4/21 | 8/11 | 100 | 5/0 | 8/1 | 6/13 | 2/53 | 5/19 | 4/11 | 100 |

**جدول شماره 4. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب مرحله بیماری و درجه آسیب شناسی**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| متغییر |  مرحله بیماری | مجموع | درجه آسیب شناسی | مجموع |
| حالت متغیر | 0 | I | II | III | IV | I | II | III | بررسی نشده |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| فراوانی | 1 | 9 | 89 | 79 | 32 | 220 | 26 | 108 | 56 | 30 | 220 |
| درصد | 5/0 | 6/8 | 5/40 | 9/35 | 5/14 | 100 | 8/11 | 1/49 | 5/25 | 6/13 | 100 |

**جدول شماره 5. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب محل متاستاز دور دست در زمان تشخیص بیماری**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| متغیر | حالت متغیر | فراوانی | درصد |
| محل متاستاز دور دست در زمان تشخیص | عدم متاستاز | 188 | 5/85 |
| استخوان | 18 | 1/8 |
| کبد | 3 | 3/1 |
| ریه | 3 | 3/1 |
| پریتوئن | 1 | 5/0 |
| استخوان+پلور | 1 | 5/0 |
| ریه+کبد | 1 | 5/0 |
| استخوان+کبد | 2 | 9/0 |
| استخوان+ریه | 3 | 4/1 |
| مجموع | 220 | 100 |

**جدول شماره 6. ارتباط بیومارکرهای HER-2،P53 ،ER ،PR با برخی عوامل موثر بر پیش آگهی**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  بیومارکرهاعوامل موثر بر پیش آگهی | HER-2 | P53 | ER | PR |
| سن | P=0.740 | P=0.078 | P=0.376 | P=0.346 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| وضعیت یائسگی | P=0.429 | P=0.235 | P=0.328 | P=0.557 |
| اندازه تومور | P=0.0001 | P=0.198 | P=0.273 | P=0.080 |
| درگیری غدد لنفاوی آگزیلری | P=0.33 | P=0.711 | P=0.930 | P=0.945 |
| متاستاز دور دست در زمان تشخیص | P=0.474 | P=0.822 | P=0.536 | P=0.429 |
| مرحله بیماری | P=0.488 | P=0.462 | P=0.034 | P=0.037 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| پاتولوژی تومور | P=0.151 | P=0.042 | P=0.275 | P=0.369 |
| درجه آسیب شناسی تومور | P=0.458 | P=0.471 | P=0.004 | P=0.011 |

**بحث و نتیجه گیری**

شناخت فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان پستان و دانستن رابطه بین آن ‌ها به تخمین آسان ‌تر عاقبت بیماری کمک می ‌کند در این تحقیق به بررسی فراوانی چهار بیومارکر PR, ER, P53, HER-2/neu و ارزیابی ارتباط آن‌ ها با سایر فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان پستان پرداخته ‌شد. در مطالعه حاضر 220 زن مبتلا به سرطان اولیه پستان مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه به هنگام تشخیص بیماری 77 نفر(35 درصد) از بیماران در مرحله منوپوز و143 نفر(65 درصد) در مرحله پره منوپوز قرار داشتند. در مطالعه سیرتی و همکاران در بیمارستان امام خمینی تهران از 200 زن بیمار مورد بررسی 90 نفر(45 درصد) منوپوز و 110 نفر(55 درصد) پره منوپوز بودند(14). درمطالعه مرادی مرجانه(9) در مشهد 7/41 درصد و در مطالعه کدیور و همکاران(18) 28/51 درصد از زنان مورد

بررسی در دوران منوپوز قرار داشتند. که از این نظر تا حدود زیادی با نتایج پژوهش اخیر مطابقت دارد. به عبارت دیگر اکثریت زنان مورد بررسی در گروه پره منوپوز قرار داشتند. با شروع یائسگی ترشح استروژن و پروژسترون توسط تخمدان، کاهش می ‌یابد و مجاری و آلوئول‌ های پستانی پسرفت می ‌کنند. بافت همبند فیبروزی اطراف متراکم شده و بافت ‌های چربی، جایگزین بافت‌ های پستانی می ‌شوند(2). سرطان پستان در سن زیر 30 سالگی غیر شایع است. پس از آن، میزان خطر در طول عمر به طور ثابت افزایش می ‌یابد، اما پس از یائسگی شیب رو به بالای منحنی تقریباً به صورت کفه در می ‌آید. مطالعات نشان داده ‌اند که زیست شناسی و رفتار بالینی سرطان پستان به طور واضح و مشخص تحت تاثیر سن فرد و زمان تشخیص بیماری می ‌باشد، به طوری که سرطان پستان اگر در سنین

قبل از 40 سالگی تظاهر کند، از نظر بالینی تهاجمی ‌تر است و احتمال متاستاز دادن آن بیشتر و میزان بقاء بیمار کمتر از مبتلایان مسن ‌تر خواهد بود (8،11).

 در مطالعه حاضر بیومارکر HER-2/neu در 84 نفر(2/38 درصد) از بیماران مثبت بود که در مقایسه با تحقیقات داخلی انجام شده از فراوانی کمتری برخوردار بوده است. شیوع + HER-2/neuدر کتب مرجع به ترتیب 20 درصد و 30-20 درصد(30) و در برخی مطالعات خارجی دیگر 8/27 درصد و 37 درصد گزارش شده است(31). که اگر چه با نتایج به دست آمده از تحقیق اخیر تفاوت دارد اما اختلاف آن با میانگین ذکر شده در کتب مرجع کمتر از تحقیقات داخلی دیگر انجام شده می باشد به طوری که در مطالعه مرادی مرجانه(8) 7/51 درصد از بیماران، در مطالعه سیرتی و همکاران(14) 5/71 درصد از بیماران، در مطالعه مفید و همکاران(13) 7/63 درصد بیماران HER-2/neu+ بودند که فراوانی موارد +  HER-2/neuدر این مطالعات بیشتر از پژوهش اخیر بوده است. اما در تحقیق شمسعلی نیا و همکاران(20) میزان فراوانی موارد + HER-2/neu1/31 درصد بود که از نتایج پژوهش اخیر کمتر بوده است. تفاوت های موجود می تواند به لحاظ تاثیر عوامل نژادی، ژنتیکی و جغرافیایی باشد. تومورهایی که HER-2/neu را بیش از حد بیان می ‌کنند، پیش ‌آگهی بدتری دارند. وضعیت HER-2 مثبت تخمین زننده سرعت رشد بیشتر تومور، خاصیت تهاجمی بیشتر و قدرت متاستاز بالاتر و در نتیجه طول دوره بدون بیماری کوتاه ‌تری خواهد بود. بیمارانی که تومور آن ها بیان بیش ‌از حد HER-2/neu دارد نامزد درمان ضد HER-2/neu هستند(9،14). در مطالعه اخیر بیومارکر P53 در 115 نفر(3/52 درصد) از بیماران مثبت و در 84 نفر(2/38 درصد) منفی بود. در حالی که در مطالعه مرادی مرجانه (9) 1/36 درصد از بیماران P53+، درمطالعه سیرتی(14) 5/31 درصد P53+، در مطالعه فاخری(18) 7/29 درصد بیماران P53+و در مطالعه شمسعلی نیا(20)1/31 درصد از بیماران P53+ بودند. که در تمامی مطالعات ذکر شده میزان فراوانی P53+از مطالعه اخیر کمتر بوده است. تومورهایی که موتاسیون ژن‌ های P53 را دارند، پیش ‌آگهی بدتری دارند. P53 یک نمونه بارز از ژن های سرکوب کننده تومور است و نقش محوری در کنترل چرخه سلولی به عهده دارد چرا که عملکرد طبیعی این ژن نه تنها باعث تشخیص موارد آسیب وارده به DNA می ‌شود بلکه سلول را وادار می‌کند که وارد یک مرحله‌ «وقفه»

یا Break شود تا بتواند آسیب را ترمیم نماید و اگر سلول نتوانست آسیب DNA خود را ترمیم کند، P53 به سلول فرمان Apoptosis یا خودکشی می ‌دهد تا ژن ‌های جهش یافته به سلول‌ های دختری منتقل نشوند. آسیب به ژن P53 در اکثر موارد به صورت اکتسابی در طول زندگی فرد رخ می ‌دهد ولی در موارد نادری در حدود 1 درصد موارد سرطان ‌های تک ‌گیر پستان را شامل می ‌شود. ژن جهش یافته P53 از پدر و مادر به فرزندان به ارث می ‌رسد که باعث ایجاد سندرومی به نام Li-Fraumeni می ‌شود که استعداد ابتلاء به سرطان‌ ها و منجمله سرطان پستان را از سنین پایین خواهند داشت(8).

 در مطالعه حاضر ER در 152 نفر(1/69 درصد) از بیماران مثبت و در 68 نفر(9/30 درصد) منفی بود. در مطالعه سیرتی(14) فراوانی موارد ER+ 71 درصد، در مطالعه مرادی مرجانه(18) فراوانی موارد ER+ در بین بیماران 6/46 درصد، در مطالعه شمسعلی نیا(20) فراوانی موارد ER+ 7/50 درصد گزارش گردیده است. این در حالی است که میزان ER+ در کتب مرجع 60 درصد(30) و در برخی مطالعات خارجی نیز به ترتیب 9/65 درصد، 7/53 درصد و72 درصد ذکر شده است(31). همان طور که ملاحظه می شود به جز تحقیق شمسعلی نیا و همکاران، فراوانی ER+در مطالعه اخیر تفاوت چندانی با سایر تحقیقات ندارد.

در مطالعه انجام شده PR در 140 نفر(6/63 درصد) بیماران مثبت و در 80 نفر(4/36 درصد) منفی بود. در مطالعه سیرتی فراوانی موارد PR+ 5/65 درصد(14)، در مطالعه شمسعلی نیا فراوانی موارد PR+ 3/43 درصد(20) و در مطالعه مرادی مرجانه فراوانی موارد PR+ 8/43 درصد بود(8). میزان PR+ در کتب مرجع50 درصد و در برخی تحقیقات خارجی به ترتیب 8/51 درصد و 63 درصد بوده است(30،31). هورمون‌ ها(استروژن‌ ها، متابولیت ‌های استروژن، و سایر هورمون ‌های استروئیدی مثل پروژسترون) نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت سرطان پستان دارند. احتمال سرطان پستان، مرتبط با تماس با استروژن در طول زمان است. بیماران دارای تومورهای گیرنده مثبت در مقایسه با بیماران دارای تومور گیرنده منفی پس از تشخیص تومور متاستاتیک، 3-2 برابر طولانی‌ تر زندگی می ‌کنند. بالاترین میزان پاسخ به درمان ضد استروژن(برداشتن تخمدان ها یا تجویز تاموکسی ‌فن) در بیمارانی دیده می ‌شود که تومور واجد هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون را دارند. میزان پاسخ تومور مثبت ‌ها برای هر دو گیرنده >50 درصد، تومور منفی ‌ها برای هر دو گیرنده >10 درصد، و تومور مثبت ‌ها برای یکی از دو گیرنده 33 درصد می ‌باشد(16-14). به کار گیری تکنیک های مختلف آزمایشگاهی و عدم وجود یک سیستم جامع جهت استاندارد سازی شیوه های تشخیصی باعث شده است تا در برخی موارد وضعیت بیومارکرها به صورت اشتباه ارزیابی شده و همواره درصدی از خطا وجود داشته باشد(32). مطالعه حاضر نیز از این امر مستثنی نمی باشد. با این وجود عامل اصلی در تفاوت نتایج مطالعه اخیر می تواند ناشی از عوامل جمعیت شناختی و نژادی و هم چنین فاکتورهای محیطی باشد. تاثیر فاکتورهای قومی و نژادی در ظهور بیومارکرهای سرطان پستان همواره مورد توجه دانشمندان بوده است. چنان چه مطالعات صورت گرفته در ایالات متحده آمریکا، اختلاف قابل ملاحظه ای در شیوع ظهور ژن های پروگنوستیک و نیز میزان بقای بیماران در میان نژادهای گوناگون را نشان داده است(33،34).

 در مطالعه حاضر بین وضعیت بیومارکر HER-2/neu با سن، وضعیت یائسگی ، درگیری غدد لنفاوی آگزیلری، متاستاز دور دست در زمان تشخیص، مرحله بیماری، پاتولوژی تومور، درجه آسیب شناسی بر اساس آزمون آماری ککای اسکوئر رابطه آماری معنی‌ داری وجود نداشت(P>0.05). اما بر اساس آزمون کای اسکوئر رابطه آماری معنی ‌داری بین وضعیت بیومارکر HER-2/neu با اندازه تومور به دست آمد(P=0.0001). در مطالعات انجام شده تقویت یا ظهور بیش از حد ژن HER-2/neuمعمولاً با درجه بالاتر و اندازه بزرگ تر تومور، درگیری غدد لنفاوی، متاستاز دوردست، فقدان گیرنده استروژن، میزان عود بیشتر و پیش آگهی ضعیف تر مرتبط بوده است(9). در مطالعه سیرتی و همکاران(14) نیز بین بیومارکر HER-2/neu با سن و وضعیت یائسگی رابطه آماری معنی ‌داری به دست نیامد که از این جهت با مطالعه حاضر همسو می باشد. در مطالعه هاشمی و همکاران ارتباطی بین HER-2/neu با سن، مرحله بیماری، درگیری غدد لنفاوی، آسیب شناسی تومور دیده نشد که از این جهت همسو با یافته های پژوهش اخیر است اما در مطالعه حاضر بین وضعیت بیومارکر HER-2/neu با اندازه تومور رابطه آماری معنی‌ داری به دست آمد که مخالف با نتایج مطالعه هاشمی و همکاران می باشد چرا که در این مطالعه بین اندازه تومور و بیان HER-2/neuنیز ارتباط معنی داری وجود نداشته است(22).

 در مطالعه اخیر بین وضعیت بیومارکر P53 با سن، وضعیت یائسگی، درگیری غدد لنفاوی آگزیلری، متاستاز دور دست در زمان تشخیص، مرحله بیماری، درجه آسیب شناسی بر اساس آزمون آماری کای اسکوئر رابطه آماری معنی‌ داری وجود نداشت(P>0.05). اما بر اساس آزمون کای اسکوئر رابطه آماری معنی ‌داری بین وضعیت بیومارکر P53 با پاتولوژی تومور به دست آمد(P=0.042). در مطالعه هاشمی و همکاران ارتباطی بین P53 با سن، مرحله بیماری، درگیری غدد لنفاوی، آسیب شناسی تومور دیده نشد که از این جهت همسو با یافته های پژوهش اخیر است اما در مطالعه حاضر بین وضعیت بیومارکر P53با پاتولوژی تومور به دست آمد که مخالف با نتایج مطالعه هاشمی و همکاران می باشد(22).

 در مطالعه اخیر بین وضعیت بیومارکر ER با سن، وضعیت یائسگی، درگیری غدد لنفاوی آگزیلری، متاستاز دوردست در زمان تشخیص، بر اساس آزمون آماری کای اسکوئر رابطه آماری معنی ‌داری وجود نداشت(P>0.05) که همسو با مطالعه هاشمی و همکاران می باشد. اما بر اسـاس آزمـون کای اسـکوئر رابـطه آماری معـنی‌ داری بیـن وضـعیت بیومارکر ER با مرحله بیماری Stage(P=0.034) و درجـه آسـیب شنـاسـی تومـور(P=0.004) به دست آمد که مخالف با یافته های مطالعه هاشمی و همکاران است(22). تومورهای +ER رشد آهسته تری داشته و تمایز یافته تر هستند و بقای عاری از بیماری طولانی تری را برای بیماران تخمین می زنند. هم چنین موارد +ER به هورمون درمانی پاسخ بهتری می دهند.

 در مطالعه اخیر بین وضعیت بیومارکر PR با سن، وضعیت یائسگی، درگیری غدد لنفاوی آگزیلری، متاستاز دوردست در زمان تشخیص، بر اساس آزمون آماری کای اسکوئر رابطه آماری معنی ‌داری وجود نداشت(P>0.05). که همسو با مطالعه هاشمی و همکاران می باشد. اما بر اساس آزمون کای اسکوئر رابطه آماری معنی‌داری بین وضعیت PR با Stage بیماری(P=0.037) و درجه آسیب‌ شناسی تومور به دست آمد(P=0.011) که مخالف با یافته های مطالعه هاشمی و همکاران است(22). یافته‌ های پژوهش حاضر حاکی از وجود ارتباط معنی ‌دار بین وضعیت HER-2/neu با اندازه تومور و وجود ارتباط بین وضعیت ER با stage بیماری، نوع پاتولوژی و درجه آسیب شناسی تومور و هم چنین وجود ارتباط بین وضعیت PR با درجه آسیب شناسی

تومور می ‌باشد. گزارش های متفاوتی در مورد ارتباط بیومارکرها با خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک در پژوهش ها در نقاط مختلف دنیا صورت گرفته است که اگر چه در آن ها یک الگوی غالب از وضعیت ارتباط بیومارکرهای پروگنوستیک با خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک قابل توصیف است اما موارد اختلاف بسیاری نیز دیده شده است. مثلاً در مطالعه تاکئی در ژاپن نشان داده شد که PR بر خلاف ER یک فاکتور مستقل پیش بینی کننده بقای بدون عود در مبتلایان به مراحل اولیه سرطان پستان که تحت جراحی نگهدارنده و اشعه درمانی قرار گرفته بودند، نیست(36). در مطالعه دیگری در اسپانیا نیز ژن های HER-2/neu و P53برخلاف ER، PR با بقای عاری از بیماری مرتبط نبودند(37). در مطالعه الموندری در عمان نیز بین HER-2/neu با بقای عاری از بیماری ارتباطی پیدا نشد حال آن که P53با پیش آگهی بدتر بیماران همراه بود(38). امروزه عوامل متعددی در زمینه تعیین پیش آگهی و تخمین خط مشی درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان مطرح می باشند که تعدد آن ها باعث ایجاد ابهام در تعیین پیش آگهی بیماران می شود. عوامل تعیین کننده پیش آگهی نشانگرهای مولکولی بافتی هستند که با کمک آن ها بقای فارغ از بیماری و بقای کلی بیمار را تخمین می زنند(39،40). لذا پیشنهاد می گردد پس از تشخیص سرطان پستان، نمونه پاتولوژی را هم زمان برای بررسی IHC جهت تعیین وضعیت بیومارکرهای ER، PR، HER-2/neu، P53 ارسال نمایند و در برگه پاتولوژی بیمار مبتلا به تومور پستان، سایز دقیق تومور و grade هیستولوژیک توسط پاتولوژیست قید شود. درمان ضد استروژن در بیماران دارای گیرنده استروئیدی و درمان ضد HER-2/neu در بیمارانی که تومور آن ها بیان بیش از حد HER-2/neu دارد صورت گیرد و با توجه به فراوانی موارد HER-2/neu مثبت(score 2) در این مطالعه و فراوانی بیشتر موارد HER-2/neu مثبت نسبت به حالت منفی این بیومارکر در بیمارانی که سایز تومور زیر cm2 داشتند، پیشنهاد می ‌شود که حداقل در بیماران پره‌ منوپوز و با درجه هیستولوژیک تومور II و III در سیاست وزارت بهداشت جهت تجویز رایگان داروی تراستوزوماب تجدید نظر شود.

***References***

1.Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC 2004; 5:64-72.

2.International Agency for Research on Cancer. Cancer 2006;5:123-8.

3.Center of disease management, Iranian Center for Prevention and Control of Disease,Ministry of Health and Medical Education,Treatment and Education. Summary report on cancer incidence in Iran. Tehran, Islamic Republic of Iran; 2000.

4.Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev 2004; 5: 24-7.

5.Iranian Ministry of Health, Deputy for Health Directory, CDC, Cancer Office. [National cancer registry report 2006-2007]. 3th ed. Tehran: Center for Disease Control Publication; 2007.P.27-9. (Persian)

6.Naghshvar F, Torabizadeh Z, Emadian O, Zare A, Ghahremani M. [Status of estrogene, progesterone receptors and HER-2/neu expression in invasive breast cancer].

J Gorgan Uni Med Sci 2007; 8:64-7. (Persian)

7.Jacquelyn K. Study identifies unique biologyof braest cancer arising in younger wome. Cancer Net 2007; 53: 234-8.

8.Mirmalek SA, Elham KF. Clinical application of breast cancer biology review of literature. Iran J Surg 2010; 17:1-17.

9.Foulkes WD. Clinically relevant biology of hereditary breast cancer. Semin Oncol 2007; 34: 379-83.

10.Moradi MM, Homai F, Shamsian AA, Eftekharzade MI, Hedayati-Moghadam MR, Bidkhori HR, et al. [Relationship between oncogen HER-2 , P53 , estrogen and progesterone receptor status with survival Rate in Iranian women with breast cancer]. Iran J Breast Dis 2009; 1:7-16. (Persian)

11.Yamashita H, Nishio M, Toyama T, Sugiura H, Zhang Z, Kobayashi S, et al. Coexistence of HER-2 overexpressionand p53 proteinaccumulation is a strong prognostic molecularmarker in breast cancer. Breast Cancer Res 2004; 6: R24-R30.

12.Liu C, Zhang, H, Shuang C, Lu Y, Jin F, Xu H, Lu P. Alterations of ER, PR, HER-2/neu, and P53 protein expression in ductal breast carcinomas and clinical implications. Med Oncol 2010; 27: 747-52.

13.Anim JT, Jhon B, Abdulsather SA, Prasad A, SajiT, Akhtar N, et al. Relationship between the expression of various markers and prognostic factors in

breast cancer. Acta Histochemica 2005; 107: 87-93.

14.Mofid B, Jalali Nadoshan MD, Kiani L, Zaeri F. [Evaluate the Relationship between oncogen HER-2 With Prognostic Factors in Breast Cancer, research in Medical Sciences]. Iran J Breast Dis 2009; 28:29-32. (Persian)

15.Sirati F, Ghahari A, Alavi N. [Determine the prevalence of prognostic factors)ER, PR, P53, HER-2/neu(in Breast Cancer and investigate their relationship with each other and with the patient's age and menopausal status]. Iran J Breast Dis 2009; 1:24-31. (Persian)

16.Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF,Weybora W, et al. And-rogen receptors frequently are expre-ssed inbreast carcinomas: potential relev-ance to new therapeuticstrategies. Cancer 2003; 98:703-11.

17.Siziopikou KP, Ariga R, Proussaloglou KE, Gattuso P, Cobleigh M. The challenging estrogen receptornegative/prog-esterone receptor-negative/HER-2-negative patient: a promising candidate for epide-rmal growth factor receptor-targeted thera-py? Breast J 2006; 12:360-2.

18.Schmoor C, Schumacher M, Zander AR. Prognostic and predictive effects of imm-unohistochemical factors in high-risk primary breast cancer Patients. Clin Cancer Res 2006; 12: 159-68.

19.Fakheri T, Najafi B, Fadakar Soogheh GH. [Correlation of P53 Protein Expression with Clinicopathologic Parameters and Hormonal Receptor Status in Breast Cancer Patients]. Guilan Uni Med Sci J 2006; 15:1-6. (Persian)

20.Kadivar M, Rezaee M, Jadidfard R. [Evaluation of histopathology and biologic markers in premenopausal (under 40 years) and postmenopausal (over 60 years)women with breast cancer in Hazrat-e-Rasoul and Atieh hospital]. J Iran Uni Med Sci 2010; 17:49-57. (Persian)

21.Shamsalinia A, Kayhanian SH, Ghafari F, Saravi MM, Najafi AM. [HER-2/neu Expression Associated with estrogen and progesterone receptor status and P53 gene in women with primary Breast Cancer]. Iran J Obstetr Gynecol Infertil 2010;13:43-56. (Persian)

22.Abbasalizade F, Abbasalizade SH, Sahhaf F, Navai N. [Prevalance of breast cancer in northwestern district of Tabriz]. Iran J Obstetr Gynecol Infertil 2003; 5:54-57. (Persian)

23.Hashemi E, Montazeri A, Akbari ME, Najafi M, Haghighat S, Kaviani A. [Role of tumor markers in breast cancer recurrence]. Guilan Uni Med Sci J 2006; 15:23-28. (Persian)

24.Najafi B, Fakheri T, Fadakarsogheh G. [The relation between HER-2 with other clinio-pathologic diagnostic markers in breast cancer]. Gilan Uni J 2005; 57: 21-27 (Persian)

25.Davati A, Tavakoli A, Jalali Nadoushan MR. [Expression of Bcl-2 gene in primary breast cancer and its correlation with some prognostic factors]. J Mazandaran Uni Med Sci 2007:17:30-6. (Persian)

26.Mylonas I, Makovitzky J, Jeschke U, Briese V, Friese K, Gerber B. Expression of HER-2/neu, steroid receptors (ER and PR), Ki67 and P53 in Invasive Mammary Ductal Carcinoma Associated with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) versus invasive breast cancer alone. Anticancer Res 2005; 25:1719-24.

27.Howell A. Mechanisms of disease predictionand prevention of breast cancer cellular and molecular interactions. Nat Clin Pranct Oncol 2005; 2: 635-46.

28.Varangot M. Clinical evaluation of a panel FNAmarkers in the detection of disseminated tumor cellsin patients with operable breast cancer. Oncol Rep 2005; 14: 537-45.

29.Lippman ME, Fauci As, Braun wald E, Kasper DL. Harrison's principles of internal Medicine. 17th ed. Anrewo Publication; 2008.P.563-9.

30.Murphy N. Gene expression profiling in breast cancer towards individualizing patient management. Pathology 2005; 37: 271-7.

31.Huang HJ. Associated between Her-2/Neu and the progesterone receptor in oestrogen- dependent breast cancer is age related. Breast Can Res Treat 2005; 91: 81-7.

32.Xu L. Expressions of Her-2, EGFR, PS-2and ER inbreast cancer and their clinical implications. Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao 2006;26: 231-3.

33.Summary Proceedings. 29th Annual Symposium of the American Society of Breast Disease 14-16; Las Vegas, Nevada; 2005.

34.Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA 2006; 8: 502-2492.

35.Stark AT, Claud S, Kapke A, Lu M, Linden M, Griggs J. Race modifies the association between breast carcinoma pathologic prognostic indicators and the positive status for HER2/neu. Cancer 2005; 104: 2189-96.

36.Ellis MJ, Coop A, Singh B. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2- positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase Ш randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3808-13.

37.Takei H, Horiguchi J, Maemura M, Koibuchi Y, Oyama T, Yokoe T, et al. Predictive value of estrogen receptor status as assessed by ligand-binding assay in patients with earlystage breast cancer treated with breast conserving surgery and radiation therapy. Oncol Rep 2002; 9: 375-8

38.Guerra I, Algorta J, Diaz de Otazu R, Pelayo A, Farina J. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. J Clin Pathol 2003; 56: 323-7.

39.Al-Moundhri M, Nirmala V, Al-Mawaly K, Ganguly S, Burney I, Rizvi A, et al. Significance of p53, Bcl-2, and HER-2/neu protein expression in Omani Arab females with breast cancer. Pathol Oncol Res 2003; 9:226-31.

40.Howell A. Mechanisms of disease prediction and prevention of breast cancer cellular and molecular interactions. Nat Clin Pranct Oncol 2005; 2: 635-46.

41.Mooler P. Surveillance for familial breast cancer differences in outcome according to BRCA mutation status. Int J Cancer 2007; 121:174-9.

**Evaluation of Biologic Markers Frequency and Their Correlation with Some Determinant Prognostic Factors in Women with Breast Cancer Referred to Oncology Clinic of Imam Sajjad Hospital of Ramsar during 2002-2012**

*Keyhanian SH1, Jannat-Alipoor Z2\*, Lohrasbi E3, Fotoukian Z 4, Saravi MM5*

**(Received: February 9, 2014 Accepted: August 17, 2014)**

**Abstract**

*Introduction:* Breast cancer is the most common kind of cancer in women and the major cause of cancer death in women 20-59 years. Identification of prognostic fac-tors in breast cancer, and knowing the rel-ationships between them can be useful in clinical decision-making and choosing ap-propriate treatment.

*Materials & Methods:* This study was an across-sectional retrospective one that was conducted on 220 women with primary breast cancer who referred to oncology clinic of Immam Sajjad hospital in Ramsar during 2002-2012. Data were collected by a Checklist and using the information in the patients' medical records. Information had been analyzed by using statistical software SPSS 16 with descriptive - analytic statistical tests (frequency percentage and Chi square test). The significance level was considered < 0.05 in this study.

*Findings:* 77.3% of patients were aged less than 55 years, and 35% of patients were po-stmenopausal. HER-2/neu over expression in 38.2%, and P53 gene mutation in 52.3% of patients were found. ER on 69.1% and PR in 63.6% of cases were positive. In this study, there was a statistically significant relationship between HER-2/ neu bio-marker status with tumor size (P=0.0001), P53 biomarker status with tumor pathology (P=0.042), ER biomarker status with disease stage (P=0.034), ER status with pathological grade (P=0.004), PR biom-arker status with pathological grade (P=0.

011) and PR biomarker status with disease Stage and pathological grade (P=0.037). In the other cases, there was not any statis-tically significant relationship between biomarker status and other prognostic fac-tors in this study (P>0.05).

*Discussion & Conclusion:* According to the findings of this study, there was a rel-ationship between HER-2/neu status with tumor size, ER& PR status with disease Stage and pathological grade, P53 with tumor pathology. So determining the biolo-gical markers status (HER-2/neu, PR, ER, P53) in patients with breast cancer, and the onset of anti-estrogen therapy in patients with steroid receptors and anti HER-2/neu treatment of those tumors with HER-2/neu over expression is recommended.

*Keywords:* Breast cancer, biological mar-kers, prognostic factors



*1.Dept of Hematology and Oncology, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran*

*2.Dept of Nursing Education, School of Nursing & Midwifery, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran*

*3.Dept of Medicine, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran*

*4.Dept of Radiology, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran*

*\* Correspondin author Email: zalipoor@gmail.com*

***Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences***

1. **\*نویسنده مسئول:** گروه آموزش پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

 ***Email:*** *zalipoor@gmail.com* [↑](#footnote-ref-1)