

بررسی فراوانی مارکرهای بیولوژیک و ارتباط آن‌ها با برخی عوامل تعیین کننده پیش‌آگهی در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع)

رامسر طی سال‌های ۱۳۸۱-۱۳۹۰

شهربانو کیهانیان^۱، زهرا جنت علیپور^{*}^۲، الناز لهراسبی^۳، زهرا فتوکیان^۱، محمدمنصور ساروی^۴

۱) گروه نمون و انکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنكابن، تnkابن، ایران

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

۳) گروه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تnkابن، تnkابن، ایران

۴) گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۲۶

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۲۰

چیکده

مقدمه: سرطان پستان شایع ترین سرطان و عامل عمده مرگ ناشی از سرطان در زنان ۵۹-۲۰ سال می‌باشد. شناخت فاکتورهای پرونوسیک در سرطان پستان و دانستن رابطه بین آن‌ها می‌تواند در تصمیم‌گیری بالینی و انتخاب درمان مفید واقع گردد.

مواد و روش‌ها: پژوهش اخیر یک مطالعه توصیفی-تحلیلی گذشته نگر می‌باشد که بر روی ۲۲۰ زن مبتلا به سرطان اولیه پستان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر طی سال‌های ۱۳۸۱-۱۳۹۰ 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 آزمون‌های آماری توصیفی و تحلیلی (مجدول کای، درصد فراوانی و ...) استفاده گردید. سطح معنی داری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش: ۷۷/۳ درصد بیماران سن کمتر از ۵۵ سال داشتند، ۳۵ درصد بیماران باعثه بودند. بیان بیش از حد-HER2/neu در ۳۸/۲ درصد و چهش زن ۵۲/۳ در ۵۲/۳ درصد بیماران وجود داشت. ER در ۶۹/۱ درصد و PR در ۶۳/۶ 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)، 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 پرونوسیک در این مطالعه وجود نداشت(P>0.05).

بحث و نتیجه گیری: با توجه به یافته‌های پژوهش که بیانگر وجود ارتباط بین بیومارکر HER-2/neu و اندازه تومور، بیومارکرهای ER&PR با مرحله بیماری و درجه آسیب شناسی تومور و هم‌چنین بیومارکر P53 با پاتولوژی تومور بوده است. تعیین وضعیت مارکرهای بیولوژیک(PR, ER, P53, HER-2/neu) در بیماران مبتلا به سرطان پستان و شروع درمان ضد استروئن در بیماران دارای گیرنده استرئوئیدی و هم‌چنین درمان ضد HER-2/neu در بیمارانی که تومور آن‌ها بیان بیش از حد HER-2/neu دارد توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، مارکرهای بیولوژیک، عوامل تعیین کننده پیش‌آگهی

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

Email: zalipoor@gmail.com

مقدمه

پروگنوستیک معیارهای بیولوژیک یا کلینیکال هستند که با بقای کلی یا فارغ از بیماری در غیاب درمان سیستمیک و کمکی در ارتباط است. علاوه بر برخی از خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک مثل اندازه تومور، مرحله بندی تومور، درجه کارسینوم، نوع بافت شناختی کارسینوم، میزان رشد تومور، اندازه ضایعه اولیه، درجه هیستولوژیک و وضعیت درگیری غدد لنفاوی که در پیش آگهی سرطان پستان موثرند، برخی بیومارکرها نیز اطلاعاتی در مورد عاقبت بیماری ارائه می‌دهند. PR, ER P53, HER-2/neu از جمله بیومارکرهایی هستند که در پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان دخیل هستند و در کشور ما به طور روتین سنجیده می‌شوند. تومورهایی که HER-2/neu را پیش از حد بیان می‌کنند یا موتاسیون ژن‌های 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 گرفته است پروتووانکوژن HER-2/neu است (پروتووانکوژن‌ها ژن‌های طبیعی هستند که دستور حرکت را در کنترل تقسیمات سلولی صادر می‌نمایند). اگر این پروتووانکوژن به هر دلیل دچار جهش و افزایش فعالیت شود، تبدیل به اونکوژن HER-2 می‌شود که باعث رشد غیرقابل کنترل و تقسیمات مکرر سلول می‌شود. فعالیت پیش از حد-HER-2 در حدود ۲۰-۳۰ درصد موارد سرطان پستان رخ می‌دهد 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 (۱۴-۱۲). در مقابل ژن‌هایی که دستور حرکت می‌دهند ژن‌هایی نیز وجود دارند که دستور ایست می‌دهند که به آن‌ها ژن‌های سرکوب کننده تومور می‌گویند. اگر سلولی دچار جهش در ژن‌های سرکوب کننده خود شود توانایی توقف را از دست می‌دهد. توقف برای سلول‌ها الزامی است چرا که به سلول اجازه می‌دهد 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 سلول‌های بیمار به مرحله بعدی رشد جلوگیری شود (۸).

P53 یک نمونه بارز از ژن‌های 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

سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطان خاص یک محل در زنان و پس از سرطان ریه دومین عامل عمدۀ مرگ ناشی از سرطان در زنان در ۵۹-۲۰ سال می‌باشد (۱). این بیماری ۲۶ درصد تمام سرطان‌های تازه تشخیص داده شده در زنان را تشکیل داده و مسئول ۱۵ درصد مرگ‌های وابسته به سرطان در زنان می‌باشد. بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی سالانه بیش از ۱/۲ بیمار مبتلا به سرطان سینه تشخیص داده شده و بیش از ۵۰۰ هزار نفر در اثر این بیماری فوت می‌کنند (۲). طبق آمار آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، در سال ۲۰۰۴، بیش از یک میلیون مورد جدید مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شده است. به علاوه میزان ابتلاء، برخلاف ایالات متحده، در کشورهای در حال رشد رو به افزایش است (۳). کشور ایران نیز از این امر مستثنی نیست. چنان‌که این سرطان عامل ۲۱/۴ درصد از کل بدخیمی‌ها و شایع ترین سرطان در زنان ایرانی است (۴،۵). علاوه بر شیوع بالای سرطان پستان در ایران، توجه به این مسئله که زنان ایرانی در مقایسه با کشورهای توسعه یافته، حداقل یک دهه زودتر به این بیماری گرفتار می‌شوند، اهمیت آن را دو چندان می‌کند (۴،۵). بر خلاف کشورهای غربی به نظر می‌رسد، سن شایع آن بین ۳۵ تا ۴۴ سالگی باشد (۶). میزان بروز سرطان پستان در بیشتر کشورها از سال ۱۹۹۰ افزایش یافته است (۷). مسائل و مشکلات سرطان پستان بر مبنای جغرافیا، شرایط زندگی منطقه‌ای و زمینه نژادی و قومی تفاوت‌های واضحی دارند در کل، بروز سرطان پستان و میزان مرگ و میر در جمعیت زنان آسیا و آفریقا، ملت‌های نسبتاً تحت توسعه، و حالت‌هایی که الگوهای تولید مثلی و تقدیمه‌ای غرب را نپذیرفته اند نسبتاً پایین‌تر است. بر عکس، زنان اروپایی و شمال آمریکا، زنان کشورهایی که بسیار صنعتی یا غربی شده اند به مقدار زیادی مشکلات سرطان پستان بیشتری دارند (۸،۹). از جمله عوامل خطر سرطان پستان می‌توان به عواملی چون، سن، افزایش تماس با استرتوژن، سن بالاتر در زمان اولين زایمان زنده، ژنتیک و تاریخچه خانوادگی مثبت، سابقه شخصی، تماس با تشعشع، چاقی، مصرف غذاهای چرب و مصرف الکل اشاره نمود (۸،۹). شناخت عواملی که بتواند به طور مستقیم یا غیرمستقیم سرنوشت نهایی بیماران را پیش بینی کند در تصمیم گیری بالینی و انتخاب درمان مفید واقع می‌گردد. توصیف فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان پستان در چند سال اخیر افزایش یافته است (۱۰،۱۱). فاکتورهای

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، ۲-۳ برابر طولانی تر زندگی می کنند. بالاترین میزان پاسخ به درمان ضد استروژن در بیمارانی دیده می شود که تومور واحد 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(۱۶). با وجود تحقیقات گسترده در زمینه مارکرهای مولکولی سرطان پستان، اختلافات مشاهده شده در نتایج و نیز تاثیرات، عوامل جمعیتی در وضعیت این بیومارکرها اهمیت بررسی های بیشتر در مناطق گوناگون را خاطر نشان می سازد(۱۷). طی سال های اخیر در کشور ایران وضعیت بیومارکرها در سرطان پستان و ارتباط آن ها PR و ER، p53، HER2/neu با سایر فاکتورهای پروگنوتیک این بیماری در مطالعات محدودی مورد بررسی قرار گرفته که بیشتر آن ها محدود به رابطه بیومارکرهای پروگنوتیک و خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک سرطان پستان بوده است(۱۸،۹۶،۱۳،۱۴-۲۳). در مطالعه ای که توسط شمسعلی نیا و همکاران بر روی ۶۷ بیمار زن مبتلا به سرطان اولیه پستان مراجعه کننده به بخش انکلوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر طی سال های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۴ انجام شد، ۵۰/۷ درصد موارد دارای ER، ۴۳/۳ درصد دارای PR، ۳۱/۳ درصد دارای ژن P₅₃ و HER-2/neu مثبت بودند. در ۱۴/۲ درصد از بیمارانی که دارای ER و PR به صورت تואم بودند و در ۶۶/۷ درصد از بیمارانی که فاقد PR و ER بودند مثبت تشخیص داده شد. آزمون مجدور کای اختلاف معنی داری را بین HER-2/neu مثبت و ER مثبت، PR مثبت بیان توازن ER و PR مثبت، بیان توازن PR و ER مثبت، بیان توازن PR و ER منفی و سابقه خانوادگی ابتلاء به سرطان نشان داد. بین افزایش HER-2/neu و متغیرهای مانند ژن P₅₃، سن، منوپوز و وضعیت تاہل ارتباط معنی داری پیدا نشد(۲۰). در مطالعه ای که توسط مرادی مرجانه و همکاران بر روی ۳۳۹ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان های قائم(عج) و امید مشهد طی سال های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۴ انجام شد، به ترتیب HER-2/neu، PR، ER و P₅₃ مثبت بودند. همراهی ER با PR و HER-2/neu با P₅₃ به طور معنی داری مشاهده

آسیب واردہ به DNA می شود بلکه سلول را وادر 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 ۱ 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 خواهد داشت(۸،۱۱). 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(۱۵) 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(۶). کورنمن نظریه پنجره باز را در خصوص ارتباط هورمون استروژن با سرطان پستان ارائه داد. بدین صورت که تحریک ناشی از استروژن بلا منازع مناسب ترین وضعیت برای القای تومور است و حساسیت به سرطان پستان با برقراری ترشح پروژسترون در مرحله لوئیال 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 تیال پستان شود(۶). وجود این گیرنده ها در یک تومور پستان پاسخ آن ها را به درمان های هورمونی از ۵۵ درصد تا ۸۰ درصد بالا می برد(۱۵). 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 سرطان پستان دارند. احتمال

بودن گیرنده‌های هورمونی به دست آمد. وجود پروتئین P_{53} با وجود پروتئین HER-2/neu به طور معنی دار ارتباط داشت. منفی بودن پروتئین P_{53} و مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی توازن با تومورهای با درجه تمایز آسیب شناسی پایین ارتباط معنی دار داشتند. هیچ ارتباط معنی داری بین وجود پروتئین P_{53} , تعداد غدد لنفاوی درگیر و تهاجم لنفاوی عروقی و عود و اندازه تومور وجود نداشت. نتایج نشان داد که تومورهای با درجه تمایز آسیب شناسی پایین (درجه آسیب شناختی = ۱) بیشتر دارای فنوتیپ P_{53} منفی گیرنده استروئیدی مثبت بودند. در حالی که تومورهای با درجه تمایز آسیب شناسی بالا (درجه آسیب شناختی = ۲ یا ۳) دارای فنوتیپ P_{53} مثبت گیرنده استروئیدی منفی بودند. منفی بودن P_{53} ارتباط معنی دار با فاکتورهای تعیین کننده پیش‌آگهی خوب مثل هورمون مثبت و درجه تمایز آسیب شناسی پایین داشت (۱۸).

در مطالعه‌ای که توسط بهرام مفید و همکاران انجام شد، ۱۰۲ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران از تاریخ مهرماه ۱۳۸۰ الی پایان خرداد ۸۲ مورد بررسی قرار گرفتند. ۶۳/۷ درصد بیماران HER-2 مثبت و ۳۶/۳ درصد بیماران HER-2 منفی بودند. ارتباط معنی داری بین HER-2 و تعداد غدد لنفاوی درگیر به دست آمد. ارتباط معنی داری بین ER و PR و مرحله بیماری با HER-2 مشاهده نشد (۱۳).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ توسط لیو و همکاران در کشور چین انجام شد، نمونه ماستکتومی ۵۲۰ بیمار که حاوی هر دوی IDC و DCIS بود مورد آزمایش قرار گرفت. بیان ER و PR و HER-2/neu و پروتئین P_{53} توسط ایمونوهیستوشیمی بررسی شد. کاهش معناداری در بیان HER-2/neu در IDC در مقابل DCIS وجود داشت. اما تفاوت معناداری در بیان P_{53} بین DCIS و IDC یافت نشد. در هر دوی IDC و DCIS ارتباط مثبت معناداری بین بیان ER و PR مشاهده شد و به این نتیجه رسیدند که پیشرفت سرطان پستان اغلب با تعییرات در بیان ER و PR و HER-2/neu همراه است (۱۱).

در مطالعه‌ای که در سال های ۱۹۹۹-۲۰۰۲ توسط میلوناس و همکاران در آلمان انجام شد، ۱۶۶ نمونه بافتی سرطان پستان با تشخیص تومور مهاجم (IDC) ($n=130$) با DCIS ($n=36$) توسط ابزارهای ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفت. افزایش معناداری در grading تومور بین IDC و DCIS مشاهده شد. افزایش HER-2/neu در درصد از ۴۹/۶ درصد از IDC در مقایسه با ۳۱ درصد از

شده بین ER با HER-2/neu ارتباط مستقیم معناداری مشاهده شد. در آنالیز بقاء، ارتباط معناداری بین بیومارکرها و بقای عاری از عود مشاهده نگردید (۹).

در مطالعه سیرتی و همکاران ۲۰۰ بیمار که با شکایت توده پستان به درمانگاه جراحی مرکز سرطان بیمارستان امام خمینی (ره) یک مطب خصوصی طی سال های ۱۳۸۰-۸۳ مراجعت کرده و تشخیص پاتولوژیک سرطان پستان داكتال یا لبولار داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۴۹/۶ سال و محدوده سنی ۲۶-۸۱ سال بود. در ۷۱ درصد، PR در ۶۵/۵ درصد، P_{53} در ۳۱/۵ درصد و HER-2/neu در ۷۱/۵ درصد مثبت بود. بین وجود ER و PR (رابطه مستقیم معنی دار وجود داشت. بین وجود ER, P_{53} و PR) نیز رابطه معکوس معنی دار وجود داشت. در مورد سن، فقط بین وجود ER و سن بیماران، رابطه مستقیم معنی دار دیده شد. بین هیچ کدام از این مارکرها و منوپوز رابطه معنی دار مشاهده نشد (۱۴). در مطالعه‌ای که توسط کدیور و همکاران در بیمارستان رسول اکرم (ص) و آتیه تهران انجام شد، ۶۰ بیمار مبتلا به تومور پستان زیر ۴۰ سال و ۵۷ بیمار مبتلا به تومور پستان بالای ۶۰ سال وارد مطالعه شدند. بین گروه زیر ۴۰ سال و گروه بالای ۶۰ سال اختلاف معنی داری بین سایز تومور، درگیری لنفاوی، درجه هیستولوژیک، مرحله تومورهای مورد بررسی، بیومارکر PR, ER و بروز HER-2/neu وجود نداشت. بروز P_{53} تعییر یافته در گروه زیر ۴۰ سال به طور معنی داری بالاتر بود. در تیجه در این مطالعه، اختلاف عوامل هیستوپاتولوژیک در سرطان پستان قبل و بعد از منوپوز تأیید نشد. بین محتوای وایستگی هورمونی سرطان قبل و بعد از یائسگی اختلاف قابل ملاحظه ای وجود نداشت. بروز HER-2/neu به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک مستقل در شناسایی رفتار بیولوژیک سرطان پستان مطرح شد. اختلاف قطعی بروز P_{53} تعییر یافته در زنان مبتلا به سرطان پستان زیر ۴۰ سال در این مطالعه نشانگر احتمالی ماهیت مجازی عوامل به وجود آور نه سرطان پستان، قبلی و بعد از سن باروری است (۱۹).

در مطالعه‌ای که توسط تیسم فاخری و همکاران انجام شد، نمونه‌های بافتی از بیوپسی انسیزیونال و اکسیزیونال و ماستکتومی ۴۶۵ بیمار از دی ماه ۱۳۷۹ تا خرداد ۸۴ از دو مرکز سرطان شناسی در رشت جمع آوری شد. ۲۹/۷ درصد بیماران دارای پروتئین P_{53} بودند. متوسط سنی بیمارانی که P_{53} در آن‌ها منفی گزارش شده بود به طور معنی دار بالاتر از افراد P_{53} مثبت بود. ارتباط منفی بین وجود P_{53} و مثبت

هیستولوژیک، نوع پاتولوژی، مرحله بیماری، محل متابستاز 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 بین صفر تا ۳ بر اساس معیار Dako تعیین گردید. درجه صفر به مواردی که غشاء هیچ رنگی نگرفته و یا کمتر از ۱۰ درصد سلول‌ها رنگ گرفته باشد، درجه ۱ برای مواردی که در بیش از ۱۰ درصد سلول‌ها، غشاء به صورت فوکال رنگ گرفته باشد، درجه ۲ برای مواردی که در بیش از ۱۰ درصد سلول‌ها، غشاء به طور کامل و به صورت ضعیف و یا متوسط رنگ گرفته باشد و درجه ۳ برای مواردی که در بیش از ۱۰ درصد سلول‌ها، غشاء به طور کامل و شدید رنگ گرفته باشد در نظر گرفته شد. در این مطالعه درجه صفر و ۱ به عنوان HER-2/neu منفی و درجه ۲ و ۳ به عنوان مثبت تعیین شد. P53 با روش ایمونوھیستوشیمیایی مورد ارزیابی قرار گرفته و در دو حالت ⁺P₅₃ و P₅₃⁻ گزارش گردید. P53 مثبت با رنگ گیری هسته‌ها حداقل در ۵ درصد از سلول‌ها مشخص می‌گردد. تعیین وضعیت PR و ER نیز با بهره semi-quantitative histochemical scoring به روش Alired انجام شد. در این روش از جمع دو معیار شدت رنگ و درصد سلول‌های رنگ گرفته استفاده می‌گردد که از صفر تا ۸ درجه بندی می‌شود و تومور با درجه ۳ تا ۸ از نظر PR و ER مثبت تلقی می‌گردد(۲۶،۲۷،۸،۹،۲۰). داده‌ها 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 آزمون‌ها P<0.05 به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شده است.

یافته‌های پژوهش

بر اساس یافته‌های پژوهش اخیر ۱۷۰ نفر(۳/۷۷) درصد) از بیماران سن کمتر از ۵۵ سال و ۵۰ نفر(۷/۲۲) درصد) سن بالای ۵۵ سال داشتند. ۷۷ نفر(۳۵ درصد) از بیماران در مرحله منوپوز و ۱۴۳ نفر(۶۵ درصد) در مرحله پره منوپوز قرار داشتند. اکثریت(۱/۸۹) بیماران به کارسینومای مهاجم مجرایی مبتلا بودند(جدول شماره ۱). در مطالعه حاضر بستیومارکر HER-2/neu در ۸۴ نفر(۲/۳۸) درصد) از بیماران مثبت بود که از این میان ۵۰ نفر(۷/۲۲) درصد) score ۳ داشتند. هم چنین بیومارکر

IDC/DCIS نشان داده شد. در بیان ER تفاوت آماری بین IDC و IDC/DCIS نبود. بیان PR در درصد از IDC/DCIS با شدت معنادار کمتری نسبت به IDC نشان داده شد. بیان Ki-67 در نمونه‌های IDC به طور معناداری در مقابل IDC/DCIS بیشتر بود(۶۴ درصد در مقابل ۴۹/۷ درصد) تفاوتی در بیان P₅₃ بین IDC و IDC/DCIS مشاهده نشد. در نتیجه الگوهای بیان متفاوت معناداری در HER-2/neu و PR و Ki-67 در IDC در مقابل IDC/DCIS نشان داده شد(۲۴).

با وجود تحقیقات گسترده در زمینه مارکرهای مولکولی سلطان پستان، اختلافات مشاهده شده در نتایج و فقدان یک تحقیق جامع در این منطقه از کشور بر روی این فاکتورها، تصمیم به انجام پژوهشی با هدف بررسی فراوانی مارکرهای بیولوژیک و ارتباط آن‌ها با سایر عوامل تعیین کننده پیش آگهی در زنان مبتلا به سلطان پستان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر گرفته شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه اخیر از نوع توصیفی-تحلیلی و گذشته نگر می‌باشد. جامعه آماری متشکل از زنان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر از ابتدای سال ۱۳۹۰ تا پایان سال ۱۳۹۱ بودند که تشخیص سلطان پستان در آن‌ها با گزارش پاتولوژی و توسط انکولوژیست مورد تایید قرار گرفته بود. به این ترتیب نمونه‌های پژوهش شامل آن تعداد از بیماران جامعه پژوهش که پرونده پزشکی آنان کامل بود در نظر گرفته شده و در نهایت ۲۲۰ 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 زیمان، نوع زایمان، سابقه سقط، سابقه شیردهی، سن شروع قاعده‌گی، وضعیت یائسگی(پره منوپوز، منوپوز)، وضعیت بیومارکرهای HER-2/neu و P₅₃ و PR در ارزیابی ایمونوھیستوشیمی و خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک شامل اندازه تومور، تعداد گره‌های لنفاوی درگیر، درجه

درصد) از بیماران درجه آسیب شناسی بررسی نشده بود(جدول شماره ۴).

از نظر متاستاز دوردست در زمان تشخیص بیماری در مطالعه اخیر ۳۲ نفر(۵/۱۴ درصد) دچار متاستاز دور دست در زمان تشخیص و ۱۸۸ نفر(۵/۸۵ درصد) قادر متاستاز دوردست در زمان تشخیص بودند. بیشترین موارد متاستاز ۱۸ نفر(۱/۸ درصد) متاستاز به استخوان بوده است(جدول شماره ۵). در ارتباط با رابطه بیومارکرها با عوامل موثر بر پیش آگهی بیماری بررسی داده‌ها با استفاده از آزمون آماری کای اسکوئر نشان داد که بین اندازه تومور با HER-2 ، P53 با پاتولوژی تومور، PR با درجه آسیب شناسی تومور و ER و PR با مرحله بیماری رابطه آماری معنی دار وجود داشت(P<0.05) و در سایر موارد این اختلاف معنی دار نبود(P>0.05)(جدول شماره ۶).

P53 در ۱۱۵ نفر(۳/۵۲ درصد) از بیماران، بیومارکر ER ۱۵۲ نفر(۱/۶۹ درصد) و بیومارکر PR در ۱۴۰ نفر(۶/۶۳ درصد) از بیماران مثبت بود(جدول شماره ۲).

از نظر اندازه تومور، بیشترین تعداد بیماران ۱۱۷ نفر(۲/۳۵) درصد)، تومور T₂ و در ۴ نفر(۸/۱ درصد) T₁ نامعلوم بوده است. در بیماران مورد مطالعه در زمان تشخیص سرطان پستان ۱۴۰ نفر(۷/۶۳ درصد) از بیماران درگیری غدد لنفاوی آگزیلاری داشتند، از این میان ۶۷ نفر(۵/۳۰ درصد) از بیماران N₁ و در ۱۵ نفر(۸/۶ درصد) درگیری غدد لنفاوی نامعلوم بوده است(جدول شماره ۳).

در مطالعه اخیر از نظر مرحله سرطان پستان، ۸۹ نفر(۵/۴۰ درصد) در زمان تشخیص تومور پستان، در مرحله II و تنها ۱ نفر(۵/۰ درصد) در مرحله صفر قرار داشتند. از لحاظ درجه آسیب شناسی تومور ۱۰۸ نفر(۱/۴۹ درصد) تومور با درجه آسیب شناسی II داشتند و در ۳۰ نفر(۶/۱۳) درجه آسیب شناسی III داشتند.

جدول شماره ۱. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب نوع پاتولوژی تومور

درصد	فراوانی	حالات متغیر	متغیر
۸۹/۱	۱۹۶	invasive ductal carcinoma	نوع پاتولوژی
۵	۱۱	invasive lobular carcinoma	تومور
۳/۲	۷	Mixed invasive ductal and lobular carcinoma	
۱/۸	۴	medullary carcinoma	
.۰/۹	۲	mucinous carcinoma	
۱۰۰	۲۲۰	مجموع	

جدول شماره ۲. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب وضعیت HER-2/neu,P53 ,ER ,PR

درصد	مجموع	بررسی نشده		منفی		مثبت		حالات متغیر	
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	نوع متغیر	
۱۰۰	۲۲۰	۰/۹	۲	۶۰/۹	۱۳۴	۱۵/۵	۳۴	Score 2	HER-2/neu
						۲۲/۷	۵۹	Score 3	
۱۰۰	۲۲۰	۹/۵	۲۱	۳۸/۲	۸۴	۵۲/۳	۱۱۵		P53
۱۰۰	۲۲۰			۳۰/۹	۶۸	۶۹/۱	۱۵۲		ER
۱۰۰	۲۲۰	-	-	۳۶/۴	۸۰	۶۳/۶	۱۴۰		PR
۱۰۰	۲۲۰								

HER-2/ne: Human Epidermal growth factor Receptor
ER: Estrogen Receptor
PR: Progesterone Receptor

جدول شماره ۳. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب اندازه تومور و درگیری غدد لنفاوی

مجموع	اندازه تومور						مجموع	درگیری غدد لنفاوی آگزیلار					متغیر
	T4	T3	T2	T1	Tx	T0		N3	N2	N1	N X	No	حالات متغیر
۲۲۰	۲۵	۴۳	۱۱۷	۳۰	۴	۱	۲۲۰	۲۶	۴۷	۶۷	۱۵	۶۵	فراوانی
۱۰۰	۱۱/۴	۱۹/۵	۵۳/۲	۱۳/۶	۱/۸	۰/۵	۱۰۰	۱۱/۸	۲۱/۴	۳۰/۵	۶/۸	۲۹/۵	درصد

جدول شماره ۴. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب مرحله بیماری و درجه آسیب شناسی

مجموع	درجہ آسیب شناسی			مجموع	مرحلہ بیماری					متغیر	
	بررسی نشده	III	II		IV	III	II	I	0	حالات متغیر	
۲۲۰	۳۰	۵۶	۱۰۸	۲۶	۲۲۰	۳۲	۷۹	۸۹	۹	۱	فراوانی
۱۰۰	۱۳/۶	۲۵/۵	۴۹/۱	۱۱/۸	۱۰۰	۱۴/۵	۳۵/۹	۴۰/۵	۸/۶	۰/۵	درصد

جدول شماره ۵. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب محل متاستاز دور دست در زمان تشخیص بیماری

درصد	فراوانی	حالت متغیر	متغیر
۸۵/۵	۱۸۸	عدم متاستاز	محل متاستاز دور دست در زمان تشخیص
۸/۱	۱۸	استخوان	
۱/۳	۳	کبد	
۱/۳	۳	ریه	
۰/۵	۱	پریتوئن	
۰/۵	۱	استخوان+بیلور	
۰/۵	۱	ریه+کبد	
۰/۹	۲	استخوان+کبد	
۱/۴	۳	استخوان+ریه	
۱۰۰	۲۲۰	مجموع	

جدول شماره ۶. ارتباط بیومارکرهای PR، ER، P53، HER-2 با برخی عوامل موثر بر پیش آگهی

PR	ER	P53	HER-2	بیومارکرهای	عوامل موثر بر پیش آگهی
P=0.346	P=0.376	P=0.078	P=0.740		سن
P=0.557	P=0.328	P=0.235	P=0.429		وضعیت یائسگی
P=0.080	P=0.273	P=0.198	P=0.0001		اندازه تومور
P=0.945	P=0.930	P=0.711	P=0.33		درگیری غدد لنفاوی اگزیلری
P=0.429	P=0.536	P=0.822	P=0.474		متاستاز دور دست در زمان تشخیص
P=0.037	P=0.034	P=0.462	P=0.488		مرحله بیماری
P=0.369	P=0.275	P=0.042	P=0.151		پاتولوژی تومور
P=0.011	P=0.004	P=0.471	P=0.458		درجه آسیب شناسی تومور

بحث و نتیجه گیری

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 تخدمان، کاهش می‌یابد و مجاری و آلوئول های پستانی پسرفت می‌کنند. بافت همبند فیروزی اطراف متراکم شده و بافت های چربی، جایگزین بافت های پستانی می‌شوند(۲). سرطان پستان در سن زیر ۳۰ سالگی غیر شایع است. پس از آن، میزان خطر در طول عمر به طور ثابت افزایش می‌یابد، اما پس از یائسگی شبیب رو به بالای منحنی تقریباً به صورت کفه در می‌آید. 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 می‌باشد، به طوری که سرطان پستان اگر در سنین

شناخت فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان پستان و دانستن رابطه بین آن‌ها به تخمین آسان تر عاقبت بیماری کمک می‌کند در این تحقیق به بررسی فراوانی چهار بیومارکر PR، ER، P53، HER-2/neu و ارزیابی ارتباط آن‌ها با سایر فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان پستان پرداخته شد. در مطالعه حاضر ۲۲۰ زن مبتلا به سرطان اولیه پستان مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه به هنگام تشخیص بیماری ۷۷ نفر(۳۵ درصد) از بیماران در مرحله منوپوز و ۱۴۳ نفر(۶۵ درصد) در مرحله پره منوپوز قرار داشتند. در مطالعه سیرتی و همکاران در بیمارستان امام خمینی تهران از ۲۰۰ زن بیمار مورد بررسی ۹۰ نفر(۴۵ درصد) منوپوز و ۱۱۰ نفر(۵۵ درصد) پره منوپوز بودند(۱۴). در مطالعه مرادی مرجانه(۹) در مشهد ۴۱/۷ درصد و در مطالعه کدیور و همکاران(۱۸) ۵۱/۲۸ درصد از زنان مورد

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 می‌دهد تا ژن‌های جهش یافته به سلول‌های دختری منتقل نشوند. آسیب به ژن P53 در اکثر موارد به صورت اکتسابی در طول زندگی فرد رخ می‌دهد ولی در موارد نادری در حدود ۱ درصد موارد سرطان‌های تک گیر پستان را شامل می‌شود. ژن جهش یافته P53 از پدر و مادر به فرزندان به ارث می‌رسد که باعث ایجاد سندرومی به نام Li-Fraumeni می‌شود که استعداد ابتلاء به سرطان‌ها و منجمله سرطان پستان را از سنین پایین خواهد داشت.^(۸)

در مطالعه حاضر ER در ۱۵۲ نفر(۱۶۹ درصد) از بیماران مثبت و در ۶۸ نفر(۳۰/۹ درصد) منفی بود. در مطالعه سیرتی^(۱۴) فراوانی موارد ER⁺ ۷۱ درصد، در مطالعه مرادی مرجانه^(۱۸) فراوانی موارد ER⁺ در بین بیماران ۴۶/۶ درصد، در مطالعه شمسعلی نیا^(۲۰) فراوانی موارد ER⁺ ۵۰/۷ درصد گزارش گردیده است. این در حالی است که میزان ER⁺ در کتب مرجع ۶۰ درصد^(۳۰) و در برخی مطالعات خارجی نیز به ترتیب ۶۵/۹ درصد، ۵۳/۷ درصد و ۷۲ درصد ذکر شده است^(۳۱). همان طور که ملاحظه می‌شود به جز تحقیق شمسعلی نیا و همکاران، فراوانی ER⁺ در مطالعه اخیر تفاوت چندانی با سایر تحقیقات ندارد. در مطالعه انجام شده PR در ۱۴۰ نفر(۶۳/۶ درصد) بیماران مثبت و در ۸۰ نفر(۳۶/۴ درصد) منفی بود. در مطالعه سیرتی فراوانی موارد PR⁺ ۶۵/۵ درصد^(۱۴)، در مطالعه شمسعلی نیا فراوانی موارد PR⁺ ۴۳/۳ درصد^(۲۰) و در مطالعه مردانه فراوانی موارد PR⁺ ۴۳/۸ درصد بود^(۸). میزان PR⁺ در کتب مرجع ۵۰ درصد و در برخی تحقیقات خارجی به ترتیب ۵۱/۸ درصد و ۶۳ درصد بوده است^(۳۰، ۳۱). هورمون‌ها (استروژن‌ها، متابولیت‌های استروژن، و سایر هورمون‌های 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، ۲-۳ برابر طولانی تر زندگی می‌کنند. بالاترین میزان پاسخ به درمان ضد استروژن (برداشتن تخدمان‌ها یا تجویز تاموکسی芬) در بیمارانی دیده می‌شود که تومور واجد هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون را دارند. میزان پاسخ تومور مثبت‌ها برای هر دو گیرنده <۵۰ درصد، تومور

قبل از ۴۰ 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^(۸، ۱۱).

در مطالعه حاضر بیومارکر HER-2/neu در ۸۴ نفر(۲۸ درصد) از بیماران مثبت بود که در مقایسه با تحقیقات داخلی انجام شده از فراوانی کمتری برخوردار بوده است. شیوع⁺ HER-2/neu در کتب مر架 به ترتیب ۲۰ درصد و ۳۰-۳۰ درصد^(۳۰) و در برخی مطالعات خارجی دیگر ۲۷/۸ درصد و ۳۷ درصد گزارش شده است^(۳۱). که اگر چه با نتایج به دست آمده از تحقیق اخیر تفاوت دارد اما اختلاف آن با میانگین ذکر شده در کتب مر架 کمتر از تحقیقات داخلی دیگر انجام شده می‌باشد به طوری که در مطالعه مرادی مرجانه^(۸) ۵۱/۷ درصد از بیماران، در مطالعه سیرتی و همکاران^(۱۴) ۷۱/۵ درصد از بیماران، در مطالعه HER-2/neu⁺ مفید و همکاران^(۱۳) ۶۳/۷ درصد بیماران HER-2/neu⁺ بودند که فراوانی موارد⁺ HER-2/neu در این مطالعات بیشتر از پژوهش اخیر بوده است. اما در تحقیق شمسعلی نیا^(۲۰) میزان فراوانی موارد⁺ HER-2/neu ۳۱/۱ درصد بود که از نتایج پژوهش اخیر کمتر بوده است. تفاوت های موجود می‌تواند به لحاظ تاثیر عوامل نژادی، ژنتیکی و جغرافیایی باشد. تومورهایی که HER-2/neu را بیش از حد بیان می‌کنند، 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 آن‌ها بیان بیش از حد HER-2/neu دارد نامزد درمان ضد HER-2/neu هستند^(۹، ۱۴). در مطالعه اخیر بیومارکر P53 در ۱۱۵ نفر(۵۲/۳ درصد) از بیماران مثبت و در ۸۴ نفر(۳۸/۲ درصد) منفی بود. در حالی که در مطالعه مرادی مرجانه^(۹) ۳۶/۱ درصد از بیماران P53⁺، در مطالعه سیرتی^(۱۴) P53⁺ ۳۱/۵ درصد ۳۱/۵ در مطالعه فاخری^(۱۸) ۲۹/۷ درصد بیماران P53⁺ و در مطالعه شمسعلی نیا^(۲۰) ۳۱/۱ درصد از بیماران P53⁺ بودند. که در تمامی مطالعات ذکر شده میزان فراوانی P53⁺ از مطالعه اخیر کمتر بوده است. تومورهایی که موتاسیون ژن‌های P53 را دارند، پیش آگهی بدتری دارند. P53 یک نمونه بارز از ژن‌های 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 وارد به DNA می‌شود بلکه سلول را وادار می‌کند که وارد یک مرحله «وققه»

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 یافته‌های پژوهش اخیر است اما در مطالعه حاضر بین وضعیت بیومارکر P53 با پاتولوژی تومور به دست آمد که مخالف با نتایج مطالعه هاشمی و همکاران می‌باشد(۲۲).

در مطالعه اخیر بین وضعیت بیومارکر ER با سن، وضعیت یائسگی، درگیری غدد لنفاوی آگزیلری، متاستاز دور دست 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 می‌باشد. اما بر اساس آزمون کای اسکوئر رابطه آماری معنی داری بین وضعیت بیومارکر ER با مرحله بیماری ($P=0.034$)Stage (P=0.004) به دست آمد که مخالف با یافته‌های مطالعه هاشمی و همکاران است(۲۲). تومورهای ER⁺ رشد آهسته تری داشته و تمایز یافته تر هستند و بقای عاری از بیماری طولانی تری را برای بیماران تخمین می‌زنند. هم چنین موارد ER⁺ به هورمون درمانی پاسخ بهتری می‌دهند.

در مطالعه اخیر بین وضعیت بیومارکر PR با سن، وضعیت یائسگی، درگیری غدد لنفاوی آگزیلری، متاستاز دور دست 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 می‌باشد. اما بر اساس آزمون کای اسکوئر رابطه آماری معنی داری بین وضعیت PR با Stage بیماری($P=0.037$) و درجه آسیب شناسی تومور به دست آمد($P=0.011$) که مخالف با یافته‌های مطالعه هاشمی و همکاران است(۲۲). یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از وجود ارتباط معنی دار بین وضعیت HER-2/neu با اندازه تومور و وجود ارتباط بین وضعیت ER با بیماری، نوع پاتولوژی و درجه آسیب شناسی تومور و هم چنین وجود ارتباط بین وضعیت PR با درجه آسیب شناسی

منفی‌ها برای هر دو گیرنده >10 درصد، و تومور مشیت ها برای یکی از دو گیرنده ۳۳ درصد می‌باشد(۱۴-۱۶). به کار گیری تکنیک‌های مختلف آزمایشگاهی و عدم وجود یک سیستم جامع جهت استاندار سازی شیوه‌های تشخیصی باعث شده است تا در برخی موارد وضعیت بیومارکرها به صورت اشتباه ارزیابی شده و همواره درصدی از خطأ وجود داشته باشد(۲۲). مطالعه حاضر نیز از این امر مستثنی نمی‌باشد. با این وجود عامل اصلی در تفاوت نتایج مطالعه اخیر می‌تواند 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. چنان‌چه مطالعات صورت گرفته در ایالات متحده آمریکا، اختلاف قابل ملاحظه‌ای در شیوع ظهور ژن‌های پروگنوستیک و نیز میزان بقای بیماران در میان نژادهای گوناگون را نشان داده است(۳۳،۳۴).

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 کای 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/neu معمولاً با درجه بالاتر و اندازه بزرگ تر تومور، درگیری غدد لنفاوی، متاستاز دور دست، فقدان گیرنده استروژن، میزان عود بیشتر و پیش آگهی ضعیف تر مرتبط بوده است(۹). در مطالعه سیرتی و همکاران(۱۴) 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 می‌باشد. 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 یافته‌های 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 می‌باشد چرا که در این مطالعه بین اندازه تومور و بیان HER-2/neu نیز ارتباط معنی داری وجود نداشته است(۲۲).

بیماران می شود. عوامل تعیین کننده پیش آگهی نشانگرهای مولکولی بافتی هستند که با کمک آن ها باقی افراغ از بیماری و باقی کلی بیمار را تخمین می زنند(۴۰،۳۹). لذا پیشنهاد می گردد پس از تشخیص سرطان IHC پستان، نمونه پاتولوژی را هم زمان برای بررسی HER-2/neu، PR، ER، 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 در این مطالعه و فراوانی بیشتر موارد مشبت(2) HER-2/neu مشبت نسبت به حالت منفی این بیماران در بیمارانی که سایز تومور زیر ۲cm داشتند، پیشنهاد می شود که حداقل در بیماران پره منوبوز 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 estrogen, 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.

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 بیومارکرها پروگنوستیک با خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک قابل توصیف است اما موارد اختلاف بسیاری نیز دیده شده است. مثلاً در مطالعه تاکی در ژاپن نشان داده شد که PR بر خلاف ER یک فاکتور مستقل پیش بینی کننده باقی بدون عود در مبتلایان به مراحل اولیه سرطان پستان که تحت جراحی نگهدارنده و اشعه درمانی قرار گرفته بودند، نیست(۳۶). در مطالعه دیگری در اسپانیا نیز ژن های HER-2/neu و P53 برخلاف ER، PR با باقی عاری از بیماری مرتبط نبودند(۳۷)، در مطالعه الموندری در عمان نیز بین HER-2/neu با باقی عاری از بیماری ارتباطی پیدا نشد حال آن که P53 با پیش آگهی بدتر بیماران همراه بود(۳۸). 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

- 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. Androgen receptors frequently are expressed inbreast carcinomas: potential relevance to new therapeuticstrategies. Cancer 2003; 98:703-11.
- 17.Siziopikou KP, Ariga R, Proussaloglou KE, Gattuso P, Cobleigh M. The challenging estrogen receptornegative/progesterone receptor-negative/HER-2-negative patient: a promising candidate for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? Breast J 2006; 12:360-2.
- 18.Schmoor C, Schumacher M, Zander AR. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical 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]. Guilani Uni Med Sci J 2006; 15:1-6. (Persian)
- 20.Kadivar M, Rezaee M, Jadidfar 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, Haghigat S, Kaviani A. [Role of tumor markers in breast cancer recurrence]. Guilani 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 Pranc 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 III 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 Pranc 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 Z^{2*}, Lohrasbi E³, Fotoukian Z⁴, 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 factors in breast cancer, and knowing the relationships between them can be useful in clinical decision-making and choosing appropriate 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 postmenopausal. 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 biomarker 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 biomarker 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 statistically significant relationship between biomarker status and other prognostic factors in this study ($P>0.05$).

Discussion & Conclusion: According to the findings of this study, there was a relationship between HER-2/neu status with tumor size, ER& PR status with disease Stage and pathological grade, P53 with tumor pathology. So determining the biological 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 markers, 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

* Corresponding author Email: zalipoor@gmail.com