

بررسی فراوانی مارکرهای بیولوژیک و ارتباط آن‌ها با برخی عوامل تعیین کننده پیش آگهی در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر طی سال های ۱۳۹۰-۱۳۸۱

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

(۱) گروه فون و انکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

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

(۳) گروه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، 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 ۲۰-۵۹ سال می باشد. شناخت فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان پستان و دانستن رابطه بین آن‌ها 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 ۲۲۰ زن مبتلا به سرطان اولیه پستان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر طی سال های ۱۳۹۰-۱۳۸۱ 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 ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش: ۷۷/۳ درصد بیماران سن کمتر از ۵۵ سال داشتند، ۳۵ درصد بیماران یائسه بودند. بیان بیش از حد HER-2/neu در ۳۸/۲ درصد و جهش ژن P53 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) 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/neu و 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 (PR, ER, P53, HER-2/neu) 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 آن‌ها بیان بیش از حد HER-2/neu دارد توصیه می شود.

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

*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 می دهند. PR, ER P53, HER-2/neu از جمله بیومارکری هستند که در پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان دخیل هستند و در کشور ما به طور روتین سنجیده می 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 زنده پاسخدهی به درمان در سرطان پستان مورد توجه فراوان قرار گرفته است پروتئوونکوژن HER-2/neu است (پروتئوونکوژن ها ژن های طبیعی هستند که دستور حرکت را در کنترل تقسیمات سلولی صادر می نمایند). اگر این پروتئوونکوژن 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 ۳۰-۲۰ درصد موارد سرطان پستان رخ می دهد که با روش کیفی یا کمی قابل اندازه گیری است. وضعیت HER-2 مثبت تخمین زنده 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 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 (۸).

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

سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطان خاص یک محل در زنان و پس از سرطان ریه دومین عامل عمده مرگ ناشی از سرطان در زنان ۵۹-۲۰ سال می باشد (۱). این بیماری ۲۶ درصد تمام سرطان های تازه تشخیص داده شده در زنان را تشکیل داده و مسئول ۱۵ درصد مرگ های وابسته به سرطان در زنان می باشد. 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 می کنند (۲). طبق آمار آژانس بین المللی 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. چنان که این سرطان عامل ۲۱/۴ درصد از کل بدخیمی ها 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 می شوند، اهمیت آن را دو چندان می کند (۴،۵). بر خلاف کشورهای غربی به نظر می رسد، 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 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 (۸،۹). 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 (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 می گردد. توصیف فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان پستان در چند سال اخیر افزایش یافته است (۱۰،۱۱). فاکتورهای

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 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 خواهند 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 بلامنازع مناسب ترین وضعیت برای القای تومور است و حساسیت به سرطان پستان با برقراری ترشح پروژسترون در مرحله لوتال 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 (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

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، ۳-۲ 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 < ۵۰ درصد، تومور منفی ها برای هر دو گیرنده > ۱۰ درصد، و تومور مثبت ها برای یکی از دو گیرنده ۳۳ 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 (۹،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 پروگنوستیک این بیماری در مطالعات محدودی مورد بررسی قرار گرفته که بیشتر آن ها محدود به رابطه بیومارکرها پروگنوستیک و خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک سرطان پستان بوده است (۲۳-۱۴، ۱۳، ۹، ۱۸). در مطالعه ای که توسط شمسعلی نیا و همکاران بر روی ۶۷ بیمار زن مبتلا به سرطان اولیه پستان مراجعه کننده به بخش انکولوژی 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 ۳۱/۳ درصد HER-2/neu مثبت بودند. HER-2/neu در ۱۴/۲ درصد از بیمارانی که دارای ER و PR به صورت توأم بودند و در ۶۶/۷ درصد از بیمارانی که فاقد ER و PR بودند مثبت تشخیص داده شد. آزمون مجذور کای اختلاف معنی داری را بین HER-2/neu مثبت و ER مثبت، PR مثبت بیان توأم PR و ER مثبت، بیان توأم ER و PR مثبت و سابقه خانوادگی ابتلاء به سرطان نشان داد. بین افزایش HER-2/neu و متغیرهایی مانند ژن P53، سن، منوپوز و وضعیت تاهل 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 ۴۶/۶، ۴۳/۸، ۵۱/۷، ۳۶/۱ درصد از بیماران از نظر HER-ER، PR، ER، P53 مثبت بودند. همراهی ER با PR و HER-2/neu با P53 به طور معنی داری مشاهده

شد. 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 سال‌های ۸۳-۱۳۸۰ مراجعه کرده و تشخیص پاتولوژیک سرطان پستان داکتال یا لبولار داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۴۹/۶ سال و محدوده سنی ۲۶-۸۱ سال بود. ER در ۷۱ درصد، PR در ۶۵/۵ درصد، P₅₃ 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, P₅₃ 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 داری مشاهده نشد(۱۴). در مطالعه ای 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 ER, PR و بروز HER-2/neu وجود نداشت. بروز P₅₃ تغییر یافته در گروه زیر ۴۰ سال به طور معنی داری بالاتر بود. در نتیجه در این مطالعه، اختلاف عوامل هیستوپاتولوژیک در سرطان پستان قبل و بعد از منوپوز تأیید نشد. بین محتوای وابستگی 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 P₅₃ تغییر یافته در زنان مبتلا به سرطان پستان زیر ۴۰ سال در این مطالعه نشانگر احتمالی ماهیت مجزای عوامل به وجود آورنده سرطان پستان، قبلی و بعد از سن باروری است(۱۹).

در مطالعه ای که توسط تبسم 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 P₅₃ بودند. متوسط سنی بیماران که P₅₃ در آن‌ها منفی گزارش شده بود به طور معنی دار بالاتر از افراد P₅₃ مثبت بود. ارتباط منفی بین وجود P₅₃ و مثبت

بودن گیرنده‌های هورمونی به دست آمد. وجود پروتئین P₅₃ با وجود پروتئین HER-2/neu به طور معنی دار ارتباط داشت. منفی بودن پروتئین P₅₃ و مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی توأم با تومورهای با درجه تمایز آسیب شناسی پایین ارتباط معنی دار داشتند. هیچ ارتباط معنی داری بین وجود پروتئین P₅₃، 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 P₅₃ منفی گیرنده استروئیدی مثبت بودند. در حالی که تومورهای با درجه تمایز آسیب شناسی بالا(درجه آسیب شناختی=۲ یا ۳) دارای فنوتیپ P₅₃ مثبت گیرنده استروئیدی منفی بودند. منفی بودن P₅₃ ارتباط معنی دار با فاکتورهای تعیین کننده پیش آگهی خوب مثل هورمون مثبت و درجه تمایز آسیب شناسی پایین داشت(۱۸).

در مطالعه ای 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 مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ توسط لیو و همکاران در کشور چین انجام شد، نمونه ماستکتومی ۵۲۰ بیمار که حاوی هر دوی DCIS و IDC بود مورد آزمایش قرار گرفت. بیان ER و PR و HER-2/neu و پروتئین P₅₃ توسط ایمونوهیستوشیمی بررسی شد. کاهش معناداری در بیان HER-2/neu در IDC در مقابل DCIS وجود داشت. اما تفاوت معناداری در بیان P₅₃ بین DCIS و IDC یافت نشد. در هر دوی DCIS و IDC ارتباط مثبت معناداری بین بیان ER و PR مشاهده شد و به این نتیجه رسیدند که پیشرفت سرطان پستان اغلب با تغییرات در بیان ER و PR و HER-2/neu همراه است(۱۱).

در مطالعه ای که در سال‌های ۲۰۰۲-۱۹۹۹ توسط میلوناس و همکاران در آلمان انجام شد، ۱۶۶ نمونه بافتی سرطان پستان با تشخیص تومور مهاجم(IDC (n=۱۳۰) با DCIS (n=۳۶)) توسط ابزارهای ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفت. افزایش معناداری در grading تومور بین IDC و IDC/DCIS مشاهده شد. افزایش HER-2/neu در ۴۹/۶ درصد از IDC در مقایسه با ۳۱ درصد از

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 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 سلول ها رنگ گرفته باشد، درجه ۱ برای مواردی که در بیش از ۱۰ درصد سلول ها، غشاء به صورت فوکال رنگ گرفته باشد، درجه ۲ برای مواردی که در بیش از ۱۰ درصد سلول ها، 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 سلول ها، 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 ایمونوهیستوشیمیایی مورد ارزیابی قرار گرفته و در دو حالت P53⁺ و P53⁻ گزارش گردید. P53 مثبت با رنگ گیری هسته ها حداقل در ۵ درصد از سلول ها مشخص می گردد. تعیین وضعیت PR و ER نیز با بهره گیری از سیستم semi-quantitative histochemical scoring به روش Alired انجام شد. در این روش از جمع دو معیار شدت رنگ و درصد سلول های رنگ گرفته استفاده می گردد که از صفر تا ۸ درجه بندی می شود و تومور با درجه ۳ تا ۸ از نظر PR و ER مثبت تلقی می گردد (۸،۹،۲۰،۲۶،۲۷). 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 اسکور 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 اساس یافته های پژوهش اخیر ۱۷۰ نفر (۷۷/۳ درصد) از بیماران سن کمتر از ۵۵ سال و ۵۰ نفر (۲۲/۷ 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 (۸۹/۱ درصد) بیماران به کارسینومای مهاجم مجرای مبتلا بودند (جدول شماره ۱). در مطالعه حاضر بتیومارکر HER-2/neu در ۸۴ نفر (۳۸/۲ درصد) از بیماران مثبت بود که از این میان ۵۰ نفر (۲۲/۷ درصد) score 3 داشتند. هم چنین بتیومارکر

IDC/DCIS نشان داده شد. در بیان ER تفاوت آماری بین IDC و IDC/DCIS نبود. بیان PR در ۷۱ درصد از IDC با شدت معنادار کمتری نسبت به IDC/DCIS نشان داده شد. بیان Ki-67 در نمونه های 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 سرطان 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 آن ها با سایر عوامل تعیین کننده پیش آگهی در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان 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 ۱۳۸۱ تا پایان سال ۱۳۹۰ 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 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 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

درصد) از بيماران درجه آسيب شناسى بررسى نشده بود(جدول شماره ۴).

از نظر متاستاز دوردست در زمان تشخيص بيمارى در مطالعه اخير ۳۲ نفر(۱۴/۵ درصد) دچار متاستاز دور دست در زمان تشخيص و ۱۸۸ نفر(۸۵/۵ درصد) فاقد متاستاز دوردست در زمان تشخيص بودند. بيشترين موارد متاستاز ۱۸ نفر(۸/۱ درصد) متاستاز به استخوان بوده است(جدول شماره ۵). در ارتباط با رابطه بيومارکرها با عوامل موثر بر پيش آگهى بيمارى بررسى داده ها با استفاده از آزمون آمارى کاي اسکوئر نشان داد که بين اندازه تومور با HER-2 ، P53 با پاتولوژى تومور، ER، PR با درجه آسيب شناسى تومور و ER و PR با مرحله بيمارى رابطه آمارى معنى دار وجود داشت(P<0.05) و در ساير موارد اين اختلاف معنى دار نبود(P>0.05)(جدول شماره ۶).

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

از نظر اندازه تومور، بيشترين تعداد بيماران ۱۱۷ نفر(۵۳/۲ درصد)، تومور T₂ و در ۴ نفر(۱/۸ درصد) T نامعلوم بوده است. در بيماران مورد مطالعه در زمان تشخيص سرطان پستان ۱۴۰ نفر(۶۳/۷ درصد) از بيماران درگيرى غدد لنفاوى آگزيلاى داشتند، از اين ميان ۶۷ نفر(۳۰/۵ درصد) از بيماران N₁ و در ۱۵ نفر(۶/۸ درصد) درگيرى غدد لنفاوى نامعلوم بوده است(جدول شماره ۳).

در مطالعه اخير از نظر مرحله سرطان پستان، ۸۹ نفر(۴۰/۵ درصد) در زمان تشخيص تومور پستان، در مرحله II و تنها ۱ نفر(۰/۵ درصد) در مرحله صفر قرار داشتند. از لحاظ درجه آسيب شناسى تومور ۱۰۸ نفر(۴۹/۱ درصد) تومور با درجه آسيب شناسى II داشتند و در ۳۰ نفر(۱۳/۶ درصد)

جدول شماره ۱. توزيع فراوانى افراد مورد مطالعه بر حسب نوع پاتولوژى تومور

متغير	حالت متغير	فراوانى	درصد
نوع پاتولوژى تومور	invasive ductal carcinoma	۱۹۶	۸۹/۱
	invasive lobular carcinoma	۱۱	۵
	Mixed invasive ductal and lobular carcinoma	۷	۳/۲
	medullary carcinoma	۴	۱/۸
	mucinous carcinoma	۲	۰/۹
مجموع		۲۲۰	۱۰۰

جدول شماره ۲. توزيع فراوانى افراد مورد مطالعه بر حسب وضعيت ER، PR، P53، neu، HER-2

درصد	مجموع	حالت متغير							
		بررسى نشده		منفى		مثبت			
		درصد	فراوانى	درصد	فراوانى	درصد	فراوانى		
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	
						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

متغیر	درگیری غدد لنفاوی آگزینار					مجموع	اندازه تومور						مجموع
	No	N _x	N ₁	N ₂	N ₃		T ₀	T _x	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	
حالت متغیر	۶۵	۱۵	۶۷	۴۷	۲۶	۲۲۰	۱	۴	۳۰	۱۱۷	۴۳	۲۵	۲۲۰
فراوانی	۶۵	۱۵	۶۷	۴۷	۲۶	۲۲۰	۱	۴	۳۰	۱۱۷	۴۳	۲۵	۲۲۰
درصد	۲۹/۵	۶/۸	۳۰/۵	۲۱/۴	۱۱/۸	۱۰۰	-/۵	۱/۸	۱۳/۶	۵۳/۲	۱۹/۵	۱۱/۴	۱۰۰

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

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

جدول شماره ۵. 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	۱۸۸	۸۵/۵
	استخوان	۱۸	۸/۱
	کبد	۳	۱/۳
	ریه	۳	۱/۳
	پریتونئ	۱	۰/۵
	استخوان+پلور	۱	۰/۵
	ریه+کبد	۱	۰/۵
	استخوان+کبد	۲	۰/۹
	استخوان+ریه	۳	۱/۴
	مجموع		۲۲۰

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

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

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 تخمدان، کاهش می یابد و مجاری و آلونول های پستانی پسرفت می کنند. بافت همبند فیبروزی اطراف متراکم شده و بافت های چربی، جایگزین بافت های پستانی می شوند(۲). سرطان پستان در سن زیر ۳۰ 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

شناخت فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان پستان و دانستن رابطه بین آن‌ها 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 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 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 خواهند داشت (۸).

در مطالعه حاضر ER در ۱۵۲ نفر (۶۹/۱ 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 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 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 مرادی مرجانه 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). 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، ۳-۲ برابر طولانی تر زندگی می کنند. بالاترین میزان پاسخ به درمان ضد استروژن (برداشتن تخمدان ها یا تجویز تاموکسی فن) در بیماران دیده می شود که تومور واجد هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون را دارند. میزان پاسخ تومور مثبت ها 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 (۳۸/۲ 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 مرجع به ترتیب ۲۰-۳۰ درصد و 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 مرجع کمتر از تحقیقات داخلی دیگر انجام شده می باشد 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 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 و همکاران (۲۰) میزان فراوانی موارد HER-2/neu⁺ ۳۱/۸ 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 زنده سرعت رشد بیشتر تومور، خاصیت تهاجمی بیشتر و قدرت متاستاز بالاتر و در نتیجه طول دوره بدون بیماری کوتاه تری خواهد بود. بیماران که تومور آن ها 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) ۳۱/۵ درصد P53⁺، 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 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 می کند که وارد یک مرحله «وقفه»

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 می باشد (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 می باشد. اما بر اساس آزمون کای اسکوئر رابطه آماری معنی داری بین وضعیت بیومارکر ER با مرحله بیماری Stage ($P = 0.034$) و درجه آسیب شناسی تومور ($P = 0.004$) 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 می‌زند. 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 می باشد. 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 ER/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

منفی‌ها برای هر دو گیرنده $> 10\%$ درصد، و تومور مثبت‌ها برای یکی از دو گیرنده ۳۳ درصد می باشد (۱۶-۱۴). به کارگیری تکنیک‌های مختلف آزمایشگاهی و عدم وجود یک سیستم جامع جهت استاندارد سازی شیوه‌های تشخیصی باعث شده است تا در برخی موارد وضعیت بیومارکرها به صورت اشتباه ارزیابی شده و همواره درصدی از خطا وجود داشته باشد (۳۲). 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 نداشت است (۲۲).

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 (۳۹،۴۰). 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 ارسال نمایند و در برکه 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 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 ۲cm 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.

تومور می باشد. گزارش های متفاوتی در مورد ارتباط بیومارکرها با خصوصیات کلینیکی پاتولوژیک 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 کلینیکی پاتولوژیک 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 (۳۶). در مطالعه دیگری در اسپانیا نیز ژن های HER-2/neu و P53 بر خلاف ER، PR با بقای عاری از بیماری مرتبط نبودند (۳۷). در مطالعه الموندری در عمان نیز بین HER-2/neu با بقای 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

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, Momtahn 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 biology of breast cancer arising in younger women. 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, Bidkhor HR, et al. [Relationship between oncogenes 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 overexpression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker 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. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *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]. *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, Haghghat 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, Briesse 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 prediction and prevention of breast cancer cellular and molecular interactions. *Nat Clin Pracct Oncol* 2005; 2: 635-46.
- 28.Varangot M. Clinical evaluation of a panel FNAMarkers in the detection of disseminated tumor cells in 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-2 and ER in breast 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 early stage 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 Pract 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 Imam 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

* Correspondin author Email: zalipoor@gmail.com