

مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۹، صفحات ۷۴۵ تا ۷۴۸ (۱۳۸۳)

شیوع رسپتورهای استروژن و پروژسترون در بدخیمی‌های پستان بیمارستان دکتر شریعتی تهران، ۸۱-۱۳۷۹

دکتر وحید فلاح آزاد (دستیار)*، دکتر ناصر کمالیان (استاد)*، دکتر علی گرانسر (دانشیار)**
* گروه آسیب‌شناسی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
** گروه آسیب‌شناسی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: از میان عوامل متعددی که در پیش آگهی سرطان پستان موثر است، رسپتورهای استروژن و پروژسترون بدلیل نقشی که در نحوه درمان بیماران پیدا کرده‌اند در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه در ۱۱۴ بیماری که در سالهای ۱۳۸۹ تا ۱۳۸۱ در بیمارستان شریعتی تهران برای آنها تشخیص بدخیمی پستان داده شده از نظر بروز رسپتورهای استروژن و پروژسترون به روش ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: بدون توجه به مورفولوژی، رسپتور استروژن در ۶۲/۲٪ و پروژسترون در ۵۱/۸٪ موارد مثبت بوده است. همچنین رسپتور استروژن در ۶۶/۷٪ موارد کارسینوم داکتال مهاجم و ۷۷/۸٪ موارد کارسینوم لوبولار مهاجم مثبت بوده در حالیکه تمامی کارسینوم‌های مدولاری منفی بوده‌اند که اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p=0/001$). در مورد رسپتور پروژسترون نیز در ۷۵/۱٪ موارد کارسینوم داکتال مهاجم و ۵۵/۶٪ موارد کارسینوم لوبولار مهاجم مثبت ولی تمامی کارسینوم‌های مدولاری منفی بوده‌اند که این هم اختلاف معنی‌داری دارد ($p=0/008$). ولی بروز این دو رسپتور با درجه هسته و درجه هیستولوژیک ارتباط معنی‌داری پیدا نکرد.

نتیجه‌گیری و توصیه: در مجموع از آنجائی که بروز ER, PR نقش تعیین‌کننده‌ای در پروگنوز و نحوه درمان مبتلایان به بدخیمی‌های پستان دارد، پیشنهاد می‌شود برای تمامی بدخیمی‌های اولیه پستان بدون توجه به نوع مورفولوژی و درجه هسته یا درجه هیستولوژیک بررسی ER, PR صورت گیرد.

مقدمه

وقوع آن با افزایش سن از ۱ در ۲۳۰ در دهه چهارم به ۱ در ۳۰ در دهه هفتم افزایش می‌یابد (۱). در بین سرطانهای مهاجم پستان کارسینوم داکتال مهاجم شایعترین است و پس از آن کارسینوم لوبولار، توبولار و مدولاری قرار دارند. در کارسینوم‌های داکتال مهاجم بر اساس سیستم درجه‌بندی تغییر یافته ریچاردسون- بلوم و بر اساس مقدار تشکیل توبول، پلئومورفیسم هسته و شمارش میتوز درجه‌بندی صورت می‌گیرد (۴). عوامل متعددی نیز در

سرطان پستان شایعترین سرطان در زنان است و پس از سرطان ریه شایعترین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان می‌باشد (۱،۲،۳). به جز در بعضی موارد خانوادگی، سرطان پستان به ندرت قبل از سنین ۲۵ سالگی مشاهده می‌شود و سپس میزان

مواردیکه نتیجه IHC غیر قابل اعتماد یا غیر قابل نتیجه گیری بود مجدداً IHC صورت گرفت مثل بررسی مارکرکرومگرائین، درجه هسته و درجه هیستولوژیک بر اساس سیستم ریچارد سون بلوم (Richardson-Bloom) بررسی شد و معیار مثبت بودن مارکرها ER, PR رنگ پذیری حداقل ۵٪ هسته سلولهای تومورال در نظر گرفته شد (۷) نهایتاً کلیه نتایج مربوط به مورفولوژی، ریسپتور استروژن، ریسپتور پروژسترون درجه هیستولوژیک و درجه هسته با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و تست آماری Chi square مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

مجموعاً ۱۱۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۱۱ مورد آن جنس مؤنث (۹۷/۴٪) و ۳ مورد در جنس مذکر بود (۲/۶٪) که هر ۳ مورد در جنس مذکر از نوع کارسینوم داکتال مهاجم بود. متوسط سن در هنگام تشخیص ۵۱ سال بود که کمترین سن ابتلاء ۲۳ و بالاترین سن ابتلاء ۷۵ سال بود و بیشترین وقوع نیز در دهه، پنجم زندگی بود. از مجموع ۱۱۴ مورد بررسی شده ۸۴ مورد مبتلا به کارسینوم داکتال مهاجم بدون نوع خاص (۷۳/۶٪)، ۹ مورد کارسینوم لوبولار مهاجم (۷/۹٪)، ۱۰ مورد کارسینوم مدولاری (۸/۸٪) و ۱۱ مورد هم مبتلا به سایر بدخیمی های پستان بودند (۸/۷٪) که این ۱۱ مورد عبارتند از ۳ مورد کارسینوم پاپیلری مهاجم، ۲ مورد کارسینوم داکتال درجا، ۱ مورد کارسینوم موسینوس، ۱ مورد کارسینوم سلول روشن، ۱ مورد کارسینوم با نمای نورواندوکراین (که با کرومگرائین و سیناپتروفیزین تأیید شد)، ۱ مورد کارسینوم آدنوئیدکیستیک، ۱ مورد بیماری باژت و ۱ مورد هم کارسینوم مهاجم مخلوط داکتال و لوبولار.

از مجموع ۱۱۴ مورد بررسی شده بدون توجه به تشخیص مورفولوژی ۷۱ مورد ER مثبت بودند (۶۲/۳٪) و ۵۹ مورد PR مثبت (۵۱/۸٪). همچنین از ۸۴ موردی که تشخیص کارسینوم داکتال مهاجم داشتند ۵۶ مورد ER مثبت بودند (۶۶/۷٪) و ۴۸ مورد PR مثبت (۵۷/۱٪). در ۹ مورد کارسینوم لوبولار ۸ مورد

پیش آگهی سرطان پستان مؤثرند که از بین آنها بروز ریسپتورهای استروژن و پروژسترون به دلیل نقش آنها در نحوه درمان مورد توجه زیادی قرار گرفته اند (۵)(۶)(۷)(۸) که در حال حاضر عمدتاً به روش IHC مورد بررسی قرار می گیرند (۹،۱۰،۱۱،۱۲) و چنانچه در بیشتر از ۵٪ سلولهای تومورال هسته رنگ قهوه ای قابل تشخیص را نشان می دهد کل تومور به عنوان ریسپتور مثبت در نظر گرفته خواهند شد (۱۰). بدخیمی های پستان که شواهد هیستولوژیکی از تمایز ضعیف دارند مثل درجه هسته بالا، نکروز وسیع، الایستوز ناچیز و وجود ارتشاح لنفوئیدی واضح اغلب ER منفی هستند ولی ارتباط ثابتی بین ER و سایر ناهای هیستولوژیک مانند اندازه تومور، مقدار استروما، درگیری نیپل، تهاجم به عروق خونی و لنفاتیک، وجود جزء اینتراداکتال یا درگیری غدد لنفاوی آگزیلاری وجود ندارد (۱۳). هرچند بیشتر از ۶۰٪ سرطانهای پستان ER مثبت هستند ولی فقط حدود ۲۳٪ این تومورهای ER مثبت به درمان آنتی استروئید پاسخ می دهند و در مقابل ۵ تا ۱۰ درصد افراد ER منفی هم از این درمان سود می برند (۸).

روش انجام مطالعه

مطالعه توصیفی و گذشته نگر از نوع case-series می باشد و جمعیت مورد مطالعه کلیه بیماران مبتلا به بدخیمی های پستان در سالهای ۱۳۷۹ لغایت ۱۳۸۱ بوده که در بخش پاتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران بیماری آنها تشخیص داده شده است و با جهت انجام IHC به این مرکز ارجاع شده اند. روش انجام مطالعه بدین صورت بوده که ابتدا با مراجعه به گزارشات آسیب شناسی اسامی و شماره بیماران استخراج شده، سپس بلوکها و اسلایدهای بیماران از فایل خارج گشته و مورد بررسی مجدد قرار گرفته و در صورتیکه برای بیمار IHC انجام نشده بود از بین اسلایدهای بیمار نمونه ای که بیشترین مقدار بافت تومورال و کمترین مقدار خونریزی و نکروز را داشته انتخاب کرده و بلوک آن جهت انجام IHC به روش بیوتین-آویدین (biotin-avidin) برای مارکهای ER, PR انتخاب شد در مورد نمونه هایی که جهت IHC به این مرکز ارجاع شده بودند نیز اسلایدهای H&C و IHC آنها از بایگانی بخش IHC خارج و مورد بررسی مجدد قرار گرفت. در

از مجموع ۱۱۴ مورد بررسی شده ۸۴ مورد کارسینوم داکتال مهاجم داشته‌اند که ۷۳/۶٪ کل موارد را شامل می‌شود و ۹ مورد نیز کارسینوم لوبولار مهاجم بوده (۱/۷/۹) که این دو تقریباً با اعداد ذکر شده در منابع هماهنگ هستند ولی در مورد کارسینوم مدولاری که ۱۰ مورد یعنی ۸/۸٪ کل موارد را شامل می‌شود با اعداد ذکر شده در منابع که حدود ۲٪ می‌باشد. اختلاف دارد (۱). سایر بدخیمی‌های تشخیص داده شده در این مطالعه نیز تعداد اندکی بوده و هر کدام کمتر از ۱ تا ۲ درصد کل موارد را شامل می‌شود که منطبق با منابع است.

در ارتباط با بروز ER بدون توجه به مورفولوژی ۶۲/۳٪ موارد ER را بروز داده‌اند که مطابق با مراجع می‌باشد (۸) همچنین بروز ER در انواع مورفولوژیک بدخیمی‌های پستان بدین صورت بوده که در کارسینوم داکتال مهاجم ۶۶/۷٪ موارد، در کارسینوم لوبولار مهاجم ۷۷/۸٪ موارد در کارسینوم مدولاری ۰ درصد موارد رلیتوراستروژن را بروز داده‌اند که هم تفاوت معنی‌داری وجود دارد و هم مطابق با مراجع می‌باشد (۸)(۱۴) ولی این بروز ER با درجه هیستولوژیک و درجه هسته ارتباط معنی‌داری پیدا نکرد که مطابق با مراجع نمی‌باشد (۱۳).

در ارتباط با بروز رسیپتور پروژسترون نیز بدون توجه به تشخیص مورفولوژی، ۵۱/۸٪ موارد PR مثبت بودند که این نیز مطابق با مراجع می‌باشد (۸). همچنین بروز PR در انواع مورفولوژیک بدین صورت بوده که در کارسینوم داکتال مهاجم ۵۷/۱٪، در کارسینوم لوبولار مهاجم ۵۵/۶٪ و در کارسینوم مدولاری صفر درصد موارد مثبت بوده که در این مورد نیز تفاوت معنی‌دار وجود دارد و مطابق با مراجع هم می‌باشد (۸)(۱۴) ولی بروز PR نه با درجه هسته و نه با درجه هیستولوژیک رابطه معنی‌داری پیدا نکرد که مطابق با منابع نمی‌باشد (۱۳).

در مجموع از آنجائی که بروز PR,ER نقش تعیین‌کننده‌ای در پروگنوز و نحوه درمان مبتلایان به بدخیمی‌های پستان دارد، پیشنهاد می‌شود برای تمامی بدخیمی‌های اولیه پستان بدون توجه به نوع مورفولوژی و درجه هسته یا درجه هیستولوژیک بررسی PR,ER صورت گیرد.

ER مثبت بودند (۷۷/۸٪) و ۵ مورد PR مثبت (۵۵/۶٪) در حالیکه تمامی موارد کارسینوم مدولاری برای ER,PR منفی بودند که P value به ترتیب برای PR,ER در ارتباط با مورفولوژی مساوی است با ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۸ که هر دو کمتر از ۰/۰۵ و معنی‌دار می‌باشد.

از مجموع ۱۱۴ مورد بررسی شده ۱۱ مورد دارای درجه هسته = ۱ بودند که ۱۰ مورد ER مثبت (۹۰/۹٪) و ۹ مورد PR مثبت بودند (۸۱/۸٪). ۸۱ مورد دارای درجه هسته = ۲ بودند که ۵۰ مورد ER مثبت (۶۱/۷٪) و ۴۰ مورد PR مثبت بودند (۴۹/۴٪). ۲۲ مورد نیز دارای درجه هسته = ۳ بودند که ۱۱ مورد ER مثبت (۵۰٪) و ۱۰ مورد PR مثبت بودند (۴۵/۵٪) که Pvalue به ترتیب برای PR,ER در ارتباط با درجه هسته مساوی با ۰/۰۷۲ و ۰/۱۰۹ که بیشتر از ۰/۰۵ و فاقد معنی می‌باشد.

از مجموع ۹۲ موردی که درجه هیستولوژیک برای آنها قابل تعیین بود، ۱۷ مورد درجه هیستولوژیک = ۱ داشته که ۱۲ مورد ER مثبت (۷۰/۶٪) و ۱۰ مورد PR مثبت (۵۸/۸٪) بودند، ۶۹ مورد درجه هیستولوژیک = ۲ داشته که ۴۷ مورد ER مثبت (۶۸/۱٪) و ۴۰ مورد PR مثبت (۵۸٪) بودند، ۶ مورد نیز درجه هیستولوژیک = ۳ داشته که ۲ مورد ER مثبت (۳۳/۳٪) و ۲ مورد هم PR مثبت (۳۳/۳٪) بودند که Pvalue به ترتیب برای ER,PR در ارتباط با درجه هیستولوژیک مساوی است با ۰/۲۰۶ و ۰/۴۹۴ که هر دو بیشتر از ۰/۰۵ و فاقد ارتباط و معنی می‌باشد. ۳ مورد بدخیمی در جنس مذکر نیز هر ۳ کارسینوم داکتال مهاجم بوده و هر ۳ مورد برای PR,ER مثبت بودند.

بحث

با توجه به نتایج به دست آمده مشاهده می‌شود که سن متوسط مبتلایان ۵۱ سال بوده و بیشترین وقوع نیز در دهه پنجم سپس دهه ششم زندگی بوده که سن ابتلا اندکی کمتر از اعداد ذکر شده در منابع می‌باشد (۱)

منابع

1. Cotran, Kumar, Collins: Pathologic basis of disease, Sixth edition: 1999, W.B.Saunders.
2. Ivan Damjanov: James Linder: Andersons Pathology, tenth edition. 1996, Mosby.
3. SWHL. Spear: Surgery of the breast, principles & art, 1997, Lippincott Raven.
4. Steven G. Silverberg: Principle & practice of surgical Pathology & cyto-Pathology, third edition, 1997, Churchill Livingstone.
5. Robbin's, Kumar, Cotran: Robbin's basic Pathology, 7th edition, 2003 Saunders.
6. John R. Farndon: Breast surgery, second edition, 2001, Saunders.
7. Weinder, Cote, Sustes Weiss: Modern surgical Pathology, 2003, Saunders.
8. Vincent T. Derita: Cancer principles & practice of oncology, 6th edition, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.
9. Stephen S. Stenberg: Diagnostic surgical pathology, third edition, 1999, Lippincott Williams and Wilkin's.
10. Rita Nizzoli & et al: Comparison of the results of Immunohistochemical assays for biologic variable on preoperative fine-needle aspiration & on surgical specimens of [primary breast carcinomas, Cancer cytopathology 90/1: 661-65. 2000.
11. Holland, Frei: Cancer medicine, 5th edition, 2000, B.C. Decker Inc.
12. Christopher D.M. Fletcher: Diagnostic Histopathology of tumors, second edition, 2000, Churchill Livingstone.
13. Jay R. Harris: Breast disease, second edition, 1991, B. Lippincott company.
14. Singletary & Robb: Advanced Therapy of breast disease, 2000. B.C. Decker Inc.