

(Brief Report)

HER-2/neu

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان می‌باشد. رشد و تمایز بافت طبیعی و بدخیم پستان به وسیله هورمون‌های استروئیدی و عوامل رشد از قبیل *HER-2/neu* تنظیم می‌گردد. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی بیان گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون و *HER-2/neu* در یک جمعیت ایرانی مبتلا به سرطان پستان مهاجم بود.

روش بررسی: این مطالعه به روش مقطعی - توصیفی روی ۵۰ نمونه بیماران مبتلا به سرطان پستان مهاجم در بیمارستان امام خمینی طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ انجام گرفت. ابتدا برش‌هایی از بلوک پارافینی نمونه هر یک از بیماران تهیه و سپس یکی از برش‌ها با روش هماتوکسیلین-اتوزین و مابقی با روش ایمونوهیستوشیمی و با استفاده از کیت‌های استروژن، پروژسترون و *HER-2/neu* شرکت *Dako* رنگ‌آمیزی و نمونه‌های مثبت و منفی مشخص گردید. بخش توصیفی داده‌ها به وسیله نرم‌افزار *SPSS* مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: طیف سنی افراد مورد مطالعه ۲۸-۸۸ سال و میانگین سنی مبتلایان ۵۲/۶ سال بود. گیرنده استروژن در ۸۰ درصد، گیرنده پروژسترون در ۷۲ درصد و *HER-2/neu* در ۵۷/۱ درصد موارد مثبت بودند. بیان توأم گیرنده استروژن و پروژسترون در ۷۰ درصد موارد بود که ۶۲/۹ درصد آنها از نظر *HER-2/neu* مثبت بودند. در ۸ درصد بیماران گیرنده استروژن مثبت و گیرنده پروژسترون منفی بود. در ۲۰ درصد بیماران هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون منفی بودند که ۸۳/۴ درصد آنها از نظر *HER-2/neu* منفی بودند.

نتیجه‌گیری: آمار به دست آمده در این مطالعه شامل بروز نسبی بالای *HER-2/neu* و بروز بالای گیرنده هورمونی در این منطقه نسبت به تحقیقات صورت گرفته در مناطق دیگر احتمال دخالت مسأله نژاد و شرایط آب و هوایی را مطرح می‌نماید.

کلیدواژه‌ها: سرطان پستان مهاجم - گیرنده - استروژن - پروژسترون - *HER-2/neu*

دکتر فرشاد نقش‌وار

استادیار گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر ژایلا توایی‌زاده

استادیار گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر امید عمادیان

استادیار گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر امین زادع

استادیار گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر مهران قهرمانی

دستیار آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

نویسنده مسؤل: دکتر فرشاد نقش‌وار

پست الکترونیکی: farshad.naghshvar@yahoo.com

نشانی: ساری، بلوار خزر، دانشکده پزشکی، گروه آسیب‌شناسی

تلفن: ۰۱۵۱-۲۲۲۲۸۰۰۱

نمبر: ۲۲۲۲۹۸۱

وصول مقاله: ۸۵/۱۲/۱۸

اصلاح نهایی: ۸۵/۱۲/۱۳

پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۲۱

مقدمه

است و حساسیت به سرطان پستان با برقراری ترشح پروژسترون در مرحله لوتال طبیعی کاهش می‌یابد و در طی حاملگی به حد بسیار کمی می‌رسد. یعنی پنجره باز، بسته می‌شود (۶). دو گروه اصلی پنجره باز عبارتند از سال‌های بلوغ، قبل از ایجاد سیکل‌های منظم قاعدگی همراه با تخمک‌گذاری و دوره حول و حوش یائسگی که در آن بلوغ فولیکول و تخمک‌گذاری کاهش می‌یابد (۶). پروژسترون پرولیفراسیون را مهار و با افزایش مدت تماس می‌تواند سبب محدودیت رشد سلول‌های اپی‌تلایل پستان شود (۶). وجود این گیرنده‌ها در یک تومور پستان پاسخ آنها را به درمان‌های هورمونی از ۵۵ درصد تا ۸۰ درصد بالا می‌برد (۵). ارتباط زیادی بین نوع ساختاری تومور و حضور پروتئین گیرنده هورمونی وجود ندارد و تفاوت ارزشمندی خصوصاً بین نوع داکتال و لوبولار وجود ندارد (۱).

HER-2/neu یک انکوژن متعلق به خانواده گیرنده‌های عامل رشد اپیدرمی است (۱). بیان بالای آن با هر روش بررسی، پیش‌بینی کننده بسیار خوبی برای پاسخ به Herceptin است، اما پیش‌بینی کننده خوبی برای پاسخ به کموتراپی یا بقاء نمی‌باشد (۱). در ارتباط با نوع تومور، بیان بالای HER-2/neu در بیشتر موارد سرطان در جای داکتال، ۳۰-۲۰ درصد سرطان‌های مهاجم داکتال و به میزان کمتر در سرطان مهاجم لوبولار یافت شده است (۱).

هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی بیان گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون و HER-2/neu در بیماران مبتلا به سرطان پستان مهاجم در شهرستان ساری بود.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی - توصیفی به روش نمونه‌گیری و سرشماری انجام شد. مطالعه روی نمونه ۵۰ بیمار ماستکتومی شده مبتلا به سرطان پستان مهاجم در سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ در مرکز آموزشی - درمانی امام‌خیمینی ساری صورت گرفت. ابزار گردآوری اطلاعات چک لیست بود که ابتدا اطلاعات دموگرافیک شامل سن از سابقه بیماران استخراج گردید و سپس از بلوک پارافینی هر بیمار، چهار برش تهیه که یکی از آنها با روش هماتوکسیلین - ائوزین و مابقی طبق دستورالعمل کیت‌های استروژن، پروژسترون و HER-2/neu شرکت

سرطان پستان شایع‌ترین تومور بدخیم و سرطان منجر به مرگ در زنان می‌باشد (۱). در آمریکا سالانه ۱۰۰۰۰۰ مورد جدید از این بیماری تشخیص داده می‌شود و حدود ۳۰۰۰۰ بیمار در اثر آن فوت می‌کنند (۱). امروزه به علت استفاده گسترده از ماموگرافی میزان تشخیص سرطان پستان بالا رفته که اکثر آنها در مراحل پایین تشخیص داده می‌شوند، ولی با این حال هیچ‌گونه کاهش مشخصی در مرگ و میر ناشی از سرطان پستان مشاهده نشده است (۱). براساس آخرین گزارش کشوری، سرطان پستان در ایران، سومین سرطان شایع (۱۰ درصد کل سرطان‌ها) در مجموع زنان و مردان است و ۳۹۴۶ مورد سرطان پستان در زنان گزارش شده که شایع‌ترین سرطان در زنان می‌باشد (۲). بر خلاف کشورهای غربی به نظر می‌رسد، سن شایع آن بین ۳۵ تا ۴۴ سالگی باشد (۳). از آنجا که سیر بالینی سرطان اولیه پستان در هر بیمار متفاوت از سایر مبتلایان است، تعیین سرنوشت نهایی هر بیمار مشخص نیست (۴). شناخت عواملی که بتوانند به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم، سرنوشت نهایی بیماران را پیش‌بینی کنند، در تصمیم‌گیری بالینی و انتخاب درمان، مفید است (۴). عوامل بسیاری مانند جغرافیا، سابقه خانوادگی، وضعیت قاعدگی، بارداری، ضایعات پرولیفراتیو پستان و سابقه رادیاسیون به عنوان عوامل خطر سرطان پستان مطرح شده‌اند (۱). یکی از این عوامل مهم که به عنوان عامل خطر جدی سرطان پستان عنوان شده و در نحوه درمان و پیش‌آگهی آن نیز مؤثر است، وضعیت هورمون‌ها و گیرنده‌های هورمونی می‌باشد (۱). نقش تعیین وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و نحوه درمان بیماران، خصوصاً نحوه پاسخ آنها به داروهای هورمونی کاملاً شناخته شده است و بروز گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به عنوان عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی در سرطان پستان مقبولیتی عام یافته‌اند (۵). تومورهای پستان حاوی گیرنده‌های استروژنی دارای فعالیت بیولوژیک هستند که این امر با توجه به وجود گیرنده‌های پروژسترون در بافت تومور مشخص می‌شود (۶). Kornman نظریه پنجره باز را در خصوص ارتباط هورمون استروژن با سرطان پستان داد. بدین صورت که تحریک ناشی از استروژن بلامنازع مناسب‌ترین وضعیت برای القای تومور

در تحقیق حاضر ۹۰ درصد افراد مورد مطالعه مبتلا به نوع سرطان مهاجم داکتال، ۸ درصد مبتلا به سرطان مهاجم لوبولار و ۲ درصد مبتلا به سرطان متاپلاستیک بودند. در ۸ درصد بیماران گیرنده استروژن مثبت و گیرنده پروژسترون منفی بود. در ۲۰ درصد بیماران گیرنده استروژن و پروژسترون منفی بود که ۱۶/۶ درصد آنها HER-2/neu مثبت و ۸۳/۴ درصد HER-2/neu منفی داشتند.

تمامی موارد مبتلا به سرطان مهاجم لوبولار گیرنده استروژن و پروژسترون مثبت و HER-2/neu منفی داشتند و در موارد سرطان متاپلاستیک هر سه منفی بود.

بحث

این مطالعه نشان داد که گیرنده استروژن در ۸۰ درصد، گیرنده پروژسترون در ۷۲ درصد و HER-2/neu در ۵۷/۱ درصد موارد مثبت بود. بیان توأم گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در ۷۰ درصد موارد بود که ۶۲/۹ درصد آنها HER-2/neu مثبت داشتند.

در تحقیق دکتر امینی کافی آباد و همکاران، ۶۶ درصد از بیماران گیرنده استروژن مثبت، ۵۰/۹ درصد گیرنده پروژسترون مثبت و ۶۴ درصد HER-2/neu مثبت داشتند (۸). همان طور که مشخص است نتایج حاصله غیر از بیان HER-2/neu و مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی در سرطان مهاجم لوبولار با نتایج حاصله از مطالعه ما تفاوت دارد.

در مطالعه دکتر تبریزی و همکاران، گیرنده استروژن در ۷۶/۵ درصد موارد مثبت بود که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد، اما گیرنده پروژسترون تنها در ۳۷/۵ درصد موارد مثبت بوده است (۹). بیان HER-2/neu در ۵۵ درصد موارد بوده که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (۹). بیان توأم گیرنده استروژن و پروژسترون در ۳۲/۵ درصد موارد و ۳۰ درصد بیماران هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون منفی داشتند (۹). در پژوهش Britz-Cunningham و همکاران، بیان گیرنده استروژن در سرطان پستان مهاجم ۶۵-۵۵ درصد و بیان گیرنده پروژسترون در ۶۰-۴۵ درصد موارد و بیان HER-2/neu در ۳۰-۱۷ درصد موارد گزارش گردیده است (۱۰). در مطالعه Anderson ۵۵ تا ۶۵ درصد سرطان‌های پستان بیان گیرنده پروژسترون داشتند که با مطالعه ما تقریباً هم‌خوانی دارد (۱۱). در تحقیق Elledge و

DAKO، برای بررسی بیان آنها رنگ آمیزی و به وسیله میکروسکوپ نوری از نظر مثبت یا منفی بودن بررسی گردید. اساس تشخیص در خصوص گیرنده‌های هورمونی براساس شدت و درصد رنگ‌پذیری هسته‌ها (۷) (جدول ۱) و در مورد HER-2/neu براساس رنگ‌پذیری غشایی سلول‌های توموری (۱) (جدول ۲) می‌باشد پس از تکمیل فرم‌های اطلاعاتی، داده‌ها وارد نرم‌افزار آماری SPSS گردید و در قسمت توصیفی مطالعه از بیان درصد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول ۱: سیستم امتیازدهی گیرنده‌های استروژن و پروژسترون

در مبتلایان سرطان پستان مهاجم		
۱	ضعیف	شدت
۲	متوسط	
۳	قوی	
۰	عدم رنگ‌پذیری	وسعت
۱	کمتر از یک درصد	
۲	۱-۱۰ درصد	
۳	۱۱-۳۳ درصد	
۴	۳۴-۶۶ درصد	
۵	۶۷-۱۰۰ درصد	
۸	حداکثر جمع امتیازات داده شده	

جدول ۲: سیستم درجه‌بندی برای ارزیابی آزمون hercept

به روش ایمونوهیستوشیمی در مبتلایان سرطان پستان مهاجم

الگوی رنگ‌آمیزی	امتیاز	ارزیابی بیان پروتئین HER2/neu
عدم رنگ‌پذیری یا رنگ‌آمیزی غشایی در کمتر از ۱۰ درصد سلول‌های توموری	۰	منفی
رنگ‌آمیزی غشایی ضعیف در بیشتر از ۱۰ درصد سلول‌های توموری	+۱	منفی
رنگ‌آمیزی غشایی کامل ضعیف تا متوسط در بیشتر از ۱۰ درصد سلول‌های توموری	+۲	مثبت ضعیف
رنگ‌آمیزی غشایی کامل در بیشتر از ۱۰ درصد سلول‌های توموری	+۳	مثبت

یافته‌ها

این مطالعه روی ۵۰ نمونه سرطان پستان مهاجم انجام گرفت که همه بیماران مورد مطالعه مؤنث بودند. طیف سنی مبتلایان ۲۸-۸۸ سال و میانگین سنی آنان ۵۲/۶ سال بود.

عمده‌ای از بیماران این منطقه را در پاسخ به داروی HERCEPTIN نشان می‌دهد. همچنین مطالعه صورت گرفته حاکی از بروز بالای گیرنده‌های هورمونی در منطقه مازندران و در نتیجه پیش‌آگهی مطلوب آنان در پاسخ به درمان‌های هورمونی را می‌دهد و لزوم مطالعات بیشتر خصوصاً در زمینه پیگیری بیماران و بررسی پاسخ به درمان به وسیله متخصصین بالینی را می‌طلبد.

تشکر و قدردانی

از کلیه دستیاران و کارکنان بخش آسیب‌شناسی مرکز آموزشی - درمانی امام خمینی ساری که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- 1) Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th Ed. Vol 2. New York. 2004; pp:1590-1621.
- 2) مرکز مدیریت بیماری‌ها، معاونت غیرواگیر، اداره سرطان. گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی ۱۳۸۲. چاپ اول. تهران. انتشارات کلک دیرین. تابستان ۱۳۸۴.
- 3) Kumar V, Robbins S, Cotran R. *Robbins Pathologic basis of disease*. 6th Ed. Philadelphia. Saunders Company. 2005; pp: 1623-6.
- 4) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disease of the breast*. 2nd Ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Walkins. 2002; pp: 489-22, 827-8.
- 5) 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(4):703-11.
- 6) Jonathan SB. *Novak's Gynecology*. 8th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2002; pp:1126-27.
- 7) Leake R, Barnes D, Pinder S, Ellis I, Anderson L, Anderson T, et al. *Immunohistochemical detection of steroid receptors in breast cancer: a working protocol*. *UK Receptor Group, UK NEQAS, The Scottish Breast Cancer Pathology Group, and The Receptor and Biomarker Study Group of the EORTC*. *J Clin Pathol*. 2000; 53(8):634-5.

همکاران ۷۰ تا ۸۰ درصد سرطان‌های پستان گیرنده استروژن داشتند که این مطالعه نیز با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (۱۲). در مطالعه Gulliclc و همکاران، HER-2/neu در ۳۰-۲۰ درصد سرطان‌های پستان مهاجم مثبت بوده است که تفاوت مشخص با آمارهای حاصله از مطالعه ما دارد (۱۳).

نتیجه‌گیری

از آمار و اطلاعات به دست آمده بروز نسبی بالای HER-2/neu در منطقه مازندران (مشابه دو مطالعه دیگر صورت گرفته در کشورمان) نسبت به کشورهای دیگر از یک سو احتمال دخالت مسأله نژاد و شرایط آب و هوایی را مطرح می‌سازد و از سوی دیگر نشانه پیش‌آگهی مطلوب بخش

۸) امینی کافی‌آباد، ص. قاضی، ه. نوروزنیا، م. اسکافیان، الف. پورحسینی، ز. ارزبایی گیرنده‌های هورمونی استروژن و پروژسترون بر روی ۲۷۳ و HER-2/neu بر روی ۲۴۱ نمونه بدخیمی پستان با روش ایمونوهیستوشیمی. خلاصه مقالات همایش سالیانه آسیب‌شناسی ایران. ۲۹ آذر لغایت اول دی ماه ۱۳۸۴. تهران. ایران. صفحه ۲۴۳.

۹) تبریزی، ح. دبیری، ش. سلطانی، س. شهریاری، ج. تعیین فراوانی گیرنده‌های استروئیدی و مارکرهای رشد در صد مورد سرطان پستان شناخته شده در کرمان. خلاصه مقالات همایش سالیانه آسیب‌شناسی ایران. ۲۹ آذر لغایت اول دی ماه ۱۳۸۴. تهران. ایران. صفحه ۲۴۲.

10) Britz-Cunningham SH, Adelstein SJ. *Molecular Targeting with Radionuclides: State of the Science*. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003; 44(12): 1945-1961.

11) Anderson E. The use of steroid receptor in predicting response to hormonal therapy. Wallcer RA. *Prognostic and predictive factors in Breast cancer*. London: Martin Dunitz; 2003; pp: 135-46.

12) Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al. *Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study*. *Int J Cancer*. 2000;89(2):111-7.

13) Gullick WJ, Love SB, Wright C, Barnes DM, Gusterson B, Harris AL, et al. *c-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes*. *Br J Cancer*. 1991; 63(3):434-8.