پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
سال ۲۸، شماره ۱، صفحات ۲۹ تا ۳۲، (بهار ۸۳)

Original Article

بررسی رابطه پروتوانکوژن HER_2 با فاکتورهای پروگنوستیک سرطان پستان

دکتر بهرام مفید[۱]، دکتر محمد رضا جلالی ندوشن[۲]، لیلا کیانی[۳]، فرید زایری[۴]

۱- گروه رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- دانشگاه علوم پزشکی شاهد
۳- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهد
۴- دانشجوی دکترای آمار حیاتی

چکیده

سابقه و هدف: *سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان در ایران و جهان و دومین علت مرگ بدلیل بدخیمی‌ها پس از سرطان ریه است. در این نوع سرطان، پیش آگهی و انتخاب نوع درمان بستگی به عوامل متعددی از جمله درگیری عقده‌های لنفاوی زیربغل، گیرنده استروژن و گیرنده پروژسترون دارد. از جمله فاکتورهای مطرح در پیش‌آگهی، جهش در ژن HER_2 است. در این مطالعه ارتباط بین گیرنده‌های استروژن - پروژسترون و پروتوانکوژن HER_2 با درگیری عقده‌های لنفاوی زیربغل در سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت.*

مواد و روش‌ها: *این پژوهش یک مطالعه مقطعی می‌باشد که طی سالهای ۸۲-۱۳۸۰ بر روی ۱۰۲ بیمار مبتلا به سرطان اولیه پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران انجام شده است. پس از برشهای بافتی لازم و با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسین - ائوزین، اندازه و نوع تومور، درجه بدخیمی و تعداد غدد لنفاوی درگیر تعیین گردید و با استفاده از تکنیک ایمونوهیستوشیمی وضعیت گیرنده استروژن و پروژسترون و انکوژن HER_2 تعیین گردید.*

یافته‌ها: *۶۳/۷٪ بیماران HER_2 مثبت و ۳۶/۳٪ بیماران HER_2 منفی بودند. در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین HER_2 و تعداد عقده‌های لنفاوی درگیر بدست آمد ($p=0/007$). در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین گیرنده استروژن و پروژسترون و مرحله بیماری با HER_2 مشاهده نشد(N.S).*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *شیوع بالای جهش ژن HER_2، توجه خاصی را به این مارکر در تعیین پیش آگهی سرطان پستان در ایران جلب می‌نماید. بدون شک این مطالعه به تنهایی نمی‌تواند در مورد نقش این مارکر در تعیین پیش آگهی سرطان پستان نتیجه‌گیری نماید. برای این مهم به مطالعات کاملتر با تعداد نمونه بیشتر و پیگیری طولانی مدت نیاز می‌باشد.*

واژگان کلیدی: ***سرطان پستان، HER_2، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، عقده‌های لنفاوی.***

مقدمه

سرطان پستان شایع ترین سرطان زنان در ایران و جهان (سرطانهای پوست منظور نشده‌اند) و دومین علت مرگ بدلیل بدخیمی‌ها پس از سرطان ریه است(۱،۲). در ایالت متحده سالیانه ۱۸۰/۰۰۰ مورد جدید آن شناخته می‌شود و علیرغم پیشرفت در تشخیص زودرس و بهبود درمان قریب ۵۰۰۰۰ زن در سال، دچار متاستاز می‌شوند(۳). درصد بالایی از مبتلایان به سرطان پستان (۸۰-۷۰ درصد) در مراحل ابتدایی قابل درمان هستند. در این بیماران نقش درمانهای کمکی (شیمی درمان و هورمون درمانی) تایید شده است. بیماران در مراحل بالاتر بدون وجود متاستاز نیز با درمانهای کمکی در ۵۰-۳۰ درصد موارد درمان قطعی می‌یابند. عده زیادی از بیماران به علت عود ناشی از سرطان فوت می‌کنند لذا استفاده از روش‌ها و داروهای جدیدتر در این بیماران بسیار ضروری است و این امر مقدور نخواهد شد

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

مگر با شناخت بیشتر عوامل جدید و مؤثر در پیش‌آگهی و عود بیماران (٤،٥).

تعداد فاکتورهای پیش آگهی سرطان پستان در طی ۱۰ سال گذشته در حال افزایش بوده است. بصورت سنتی تشخیص بیماران با خطر بالای عود بر اساس ارزیابی اندازه تومور، تعداد عقده‌های لنفاوی درگیر، وضعیت گیرنده‌های هورمونی و درجه بدخیمی تومور می‌باشد ولی این فاکتورها برای انتخاب بیمارانی که نیازمند درمانهای کمکی می‌باشند، همواره مفید نیست. بنابراین نیاز به مارکرهایی که خصوصیات ذاتی تومور را مستقل از سایر فاکتورها نشان دهد، همواره احساس می‌شده است. در این بین می‌توان به فاکتورهای نظیر بیان گیرنده‌های هورمونی و فاکتورهای رشد، فعالیت پرولیفراتیو، انکوژنهای تومور و وضعیت آنتی انکوژنها اشاره کرد (٦). اخیراً توجه زیادی به تقویت (amplification) و افزایش بیان انکوژن HER_2 شده است. HER_2 یا C-reb B2 همولوگ انسانی انکوژن neu در موش است. این ژن، گلیکوپروتئینی مشابه با گیرنده‌های فاکتور رشد انسانی(EGF-R) را encode می‌نماید (۷). در بسیاری از مطالعات افزایش بیان HER_2 همراه با افزایش خطر عود بیماری و کاهش طول عمر کلی بیماران بوده است (۱۲-۸)، هر چند که این نظر در برخی از مطالعات تایید نشده است (۱۳). بنابراین رابطه انکوپروتئین HER_2 با فاکتورهای ثابت شده مؤثر در پیش‌آگهی مثل گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، اندازه تومور و درگیری عقده‌های لنفاوی زیربغل در این مطالعه بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش به روش مقطعی روی ۱۰۲ نمونه ماستکتومی بیماران مبتلا به سرطان اولیه که از تاریخ مهرماه ۱۳۸۰ الی پایان خرداد ماه ۱۳۸۲ به مرکز آموزش درمانی شهید مصطفی خمینی مراجعه نموده‌اند، انجام شده است.

ابتدا اطلاعات دموگرافیک شامل سن وجنس بیمار از پرونده نمونه‌های ارسالی به بخش پاتولوژی استخراج گردید و سپس نمونه‌ها به روش روتین برش داده شد و مشخصات ماکروسکوپی بخصوص اندازه تومور و تعداد عقده‌های لنفاوی جداشده تعیین گردید. سپس نمونه‌ها با فرمالین بافره ۱۰٪ فیکس گردید و به تعداد کافی برش از تومور و عقده‌های لنفاوی داده شده، به روش روتین آماده سازی گردید. پس از قالب گیری در پارافین برش بافتی از تومور و عقده‌های لنفاوی به ضخامت سه میکرومتر داده شد. یکی از برشهای بافتی تومور و همچنین برش بافتی از عقده‌های لنفاوی با هماتوکسیلن ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی گردید و نوع تومور، درجه بدخیمی بر اساس معیارهای Nothingham modified Bloom Richardson و تعداد عقده‌های لنفاوی درگیر تعیین گردید. همچنین از تومور برش‌های سه میکرونی دیگر تهیه و بوسیله تکنیک ایمونوهیستوشیمی، گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR) و پروتوانکوژن HER_2 رنگ‌آمیزی گردید و سپس با میکروسکوپ نوری تومور از نظر این گیرنده‌ها بررسی گردید، نتایج حاصل از بررسی‌های فوق، در فرم اطلاعاتی واردگردید و بوسیله نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

این مطالعه روی ۱۰۲ نمونه سرطان پستان اولیه از بیماران مونث صورت گرفت. میانگین سنی بیماران ٤۹±۱۱/۲ سال (۷۵-۲۵ سال) بود. ٦۳/۷٪ بیماران HER_2 مثبت و ۳٦/۳٪ آنها HER_2 منفی بودند. ۱۲/۷٪ بیماران در مرحله اول (stage I)، ٦٥/۷٪ در مرحله دوم (stage II) و ۱۲/٦٪ بیماران در مرحله سوم (stage III) بیماری بودند. در ٤۱/۷٪ بیماران اصلاً درگیری غدد لنفاوی زیر بغل مشاهده نشد، ولی در ٥۸/۳٪ بیماران درگیری غدد لنفاوی زیربغل مشاهده شد. میانگین اندازه تومور ۲±۳/۷٦ سانتیمتر بوده که کوچکترین اندازه تومور یک سانتیمتر و بزرگترین اندازه تومور ۱۱ سانتیمتر بوده است.

با استفاده از آزمون آماری خی دو بین HER_2 و تعداد عقده‌های لنفاوی درگیر ارتباط معنی‌داری بدست آمد(p=۰/۰۰۷).

آزمون آماری همبستگی اسپیرمن ارتباط معنی‌دار میان اندازه تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر نشان داد (r=۰/۲۳۹و p=۰/۰۱۵). با استفاده از آزمون آماری خی دو ارتباط معنی‌داری میان گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون و مرحله (stage) بیماری با HER_2 مشاهده نشد.

بحث

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان می‌باشد که پیش‌آگهی و در نتیجه انتخاب نوع درمان آن به عوامل متعددی بستگی دارد. از جمله فاکتورهای شناخت شده در پیش‌آگهی می‌توان به درگیری عقده‌های لنفاوی زیربغل، گیرنده استروژن و پروژسترون اشاره کرد. از جمله فاکتورهای مطرح در پیش‌آگهی، جهش در ژن پروتوانکوژن HER_2 است که مطالعات متعدد در زمینه نقش آن در پیش‌آگهی نتایج متناقضی را ارائه کرده‌اند. در مورد شیوع جهش ژن HER_2 مطالعه‌ای

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

در داخل کشور انجام نشده است ولی در مطالعات خارجی شیوع آن زیر ۳۰ درصد گزارش شده است (۱۰-۷). این مطالعه و مطالعه دیگری که توسط رائو در کشور هند انجام شد، شیوع بالای جهش در ژن HER_2 را نشان می‌دهد(۱۱). این موضوع می‌تواند بیانگر تفاوت بیولوژی سرطان پستان در زنان آسیایی در مقایسه با سایر نژادها باشد.

یافته مهم دیگر در مطالعه ما، ارتباط معنی‌دار بین HER_2 و درگیری عقده‌های لنفاوی زیربغل بود. از آنجا که درگیری عقده‌های لنفاوی زیربغل به عنوان یک فاکتور مستقل و موثر در پیش آگهی شناخته شده است، HER_2 هم می‌تواند با توجه به ارتباط آن به عنوان یک فاکتور موثر بر پیش‌آگهی مطرح باشد، اما از آنجا که ارتباط معنی‌داری میان سایر فاکتورهای موثر در پیش آگهی یعنی گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون و مرحله بیماری با HER_2 مشاهده نشد، نقش آن در پیش‌آگهی مورد سوال قرار می‌گیرد.

در مطالعه‌ای که بر روی ٦٩٨ بیمار ژاپنی با پیگیری ٥٤ ماهه انجام گرفت، مشخص گردید در بیمارانی که HER_2 آنها مثبت بود در مقایسه با افراد HER_2 منفی، طول مدت عاری از بیماری کوتاهتر بوده است. در آن مطالعه HER_2 به عنوان یک فاکتور مستقل در پیش‌آگهی مطرح شده است (۷). ارزش این مطالعه در این است که تعیین پیش‌آگهی با پیگیری طولانی تعیین شده و تعداد بیماران مورد مطالعه نیز قابل توجه بوده است.

در مطالعه دیگری که بر روی ۱۲۵ بیمار بدون درگیری عقده‌های لنفاوی انجام شده است، HER_2 فاکتور شناخته شده موثر بر پیش‌آگهی با گیرنده استروژن ارتباطی نداشت و محققین نتیجه گرفته‌اند که اهمیت پیش‌آگهی HER_2 واضح نمی‌باشد اگرچه نتیجه این مطالعه تا حدی موید نتایج ما می‌باشد ولی از آنجا که فقط بیماران با عقده لنفاوی منفی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، نمی‌توان قضاوت کلی در ارتباط با نتیجه این مطالعه داشت (۱۲).

در مطالعه‌ای که توسط تولبا انجام شده است هیچ‌گونه ارتباط قابل توجهی بین پاسخ بالینی به درمان و مثبت بودن HER_2 یافت نشد. همچنین هیچ‌کدام از یافته‌های موثر در پیش‌آگهی با HER_2 ارتباطی نداشتند (۱۳). نتایج این مطالعه مشابه مطالعه ما می باشد و بیانگر اینست که HER_2 در ارتباط با پیش‌آگهی نقشی ندارد.

شیوع بالای جهش ژن HER_2 توجه خاص به این مارکر را در تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان جلب می‌نماید ولی با این مطالعه نمی‌توان به طور قطع در مورد نقش آن در تعیین پیش‌آگهی اظهار نظر نمود لذا به مطالعات کاملتر با تعداد نمونه بیشتر و پیگیری طولانی مدت احتیاج می‌باشد.

REFERENCES

1. Ursin G , Bernstien L, Pike MC. Breast cancer. Cancer Surv 1994; 19(20): 241-63.

2. Romrell LJ, Bland KL. Anatomy of the Breast, axilla, chest wall and related metastatic sites .In: Bland KI, Copeland III EM, eds. The Breast comprehensive management of benign and malignant disease. USA, WB Saunders, 1991; p:17-35.

3. Bland KL, Vezeridis MP, Copeland III EM. Breast. In: Schwartz, Shires, et al(eds). Principles of surgery. 7th edi, New York, Mc Graw-Hill,1999; p: 533-92.

4. Devitavincet T, Hellmans Rosenberg SA. Principles and practice of oncology. 6th edi, Philadelphia: J.B.Lippincott compony, 2001; p: 1633.

5. Perez CA, Brady LW. Principles and practice of oncology. 6th edi, Washington university, Lippincott Roven, 1998; p:1289.

6. Hortobagy G, Singletary S, Neese MC. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris J, Lippmon M, Morrow M, et al. Disease of the breast. 5th edi, Philadelphia:1996; p:585.

7. Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Gachitana Y, Oda S. Prognostic value of C-reb B2 Expression in breast cancer. J Surg Oncol 2002; 79(4): 216-23.

8. Allerd C, Gary M, et al. Her2/neu in node negative breast cancer. J Clin Oncol 1992;10(4): 599-605.

9. Toikunen S, Helin H. Prognostic significance of Her 2 oncoprotein expression in breast cancer. J Clin Oncol 1992; 10(7): 1044-8.

10. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of Her 2/neu oncopretein expression in node-positive breast cancer Cancer 1994; 73: 2349-65.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

11. Rao Au, Mohammad WA, et al. Evaluation of estrogen and progesterone receptors, and C-erb B2 in carcinoma of the breast in Trinidadian Women. West Indian Mode J 2002; 51(1): 4-9.

12. Kdar Z, Murray PG, Zapletallova J. Expression of C-rec B2 in node negative breast cancer does not correlate with estrogen receptor status , predictors of hormone responsiveness, or PNCA expression neoplasm. Cancer 2002; 49(2): 110-13.

13. Tulbah AM, Ibrahim EM, et al. HER2/neu over expression dose not predict response to non-adjuvant chemotherapy or prognosticate survival in patients with locally advanced breast cancer. Med Oncol 2002; 1(1): 15-23

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]