

## بررسی رابطه پروتوانکوژن<sub>2</sub> HER با فاکتورهای پروگنوستیک سرطان پستان

دکتر بهرام مفید<sup>۱</sup>، دکتر محمد رضا جلالی ندوشن<sup>۲</sup>، لیلا کیانی<sup>۳</sup>، فرید زایری<sup>۴</sup>

- 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، پیش‌آگهی 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، جشهش در زن<sub>2</sub> HER است. در این مطالعه ارتباط بین گیرنده‌های استروژن - پروژسترون و پروتوانکوژن<sub>2</sub> HER با درگیری عقده‌های لنفاوی زیربغل در سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** این پژوهش یک مطالعه مقطعی می‌باشد که طی سالهای ۱۳۸۰-۱۴۰۲ بیماران مبتلا به سرطان اولیه پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران انجام شده است. پس از برش‌های باقثی لازم و با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - انوزین، اندازه و نوع تومور، درجه بدخیمی و تعداد غدد لنفاوی درگیر تعیین گردید و با استفاده از تکنیک ایمونو‌هیستوژنیکی وضعیت گیرنده استروژن و پروژسترون و انکوژن<sub>2</sub> HER تعیین گردید.

**یافته‌ها:** ۶۳/۷٪ بیماران HER<sub>2</sub> مثبت و ۳۶/۳٪ بیماران HER<sub>2</sub> منفی بودند. در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین HER<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> مشاهده نشد (N.S.). نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: شیوع بالای جهش زن<sub>2</sub> HER، توجه خاصی را به این مارکر در تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان در ایران جلب می‌نماید. بدون شک این مطالعه به تنها ی نمی‌تواند در مورد نقش این مارکر در تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان نتیجه‌گیری نماید. برای این مهم به مطالعات کاملتر با تعداد نمونه بیشتر و پیگیری طولانی مدت نیاز می‌باشد.

**وازگان کلیدی:** سرطان پستان، HER<sub>2</sub> گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، عقده‌های لنفاوی.

### مقدمه

ابتداً بقابل 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 ۳۰-۵۰ 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.

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان در ایران و جهان (سرطانهای پوست منتظر 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، چهار متاستاز می‌شوند (۳). درصد بالایی از مبتلایان به سرطان پستان (۷۰-۸۰ درصد) در مراحل

هماتوکسیلین انزیشن (H&E) رنگ آمیزی گردید و نوع تومور، درجه بدخیمی بر اساس معیارهای Nothingham modified Bloom Richardson عقده‌های لنفاوی در گیر تعیین گردید. همچنین از تومور برش‌های سه میکرونی دیگر تهیه و بوسیله تکیک ایمونو‌هیستوشیمی، گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR) و پروتوانکوژن<sub>2</sub> (HER<sub>2</sub>) رنگ آمیزی گردید و سپس با میکروسکوپ نوری تومور از نظر این گیرنده‌ها بررسی گردید، نتایج حاصل از بررسی‌های فوق، در فرم اطلاعاتی وارد گردید 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  $49 \pm 11$  سال (۲۵-۷۵ سال) بود. ۷۷٪ بیماران HER<sub>2</sub> مثبت و ۲۳٪ آنها HER<sub>2</sub> منفی بودند. ۱۲٪ بیماران در مرحله اول (stage I)، ۶۵٪ در مرحله دوم (stage II) و ۱۲٪ بیماران در مرحله سوم (stage III) بیماری بودند. در ۴۱٪ بیماران اصلاً در گیری غدد لنفاوی زیر بغل مشاهده نشد، ولی در ۵۸٪ بیماران در گیری غدد لنفاوی زیر بغل مشاهده شد. میانگین اندازه تومور  $2.76 \pm 2$  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<sub>2</sub> و تعداد عقده‌های لنفاوی در گیر ارتباط معنی‌داری بدست آمد ( $p=0.007$ ).

آزمون آماری همبستگی اسپرمن ارتباط معنی‌داری میان اندازه تومور و تعداد غدد لنفاوی در گیر نشان داد ( $p=0.015$ ). با استفاده از آزمون آماری خی دو ارتباط معنی‌داری میان گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون و مرحله (stage) بیماری با HER<sub>2</sub> مشاهده نشد.

### بحث

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان می‌باشد که پیش آگهی و در نتیجه انتخاب نوع درمان آن به عوامل متعددی بستگی دارد. از جمله فاکتورهای شناخت شده در پیش آگهی می‌توان به در گیری عقده‌های لنفاوی زیر بغل، گیرنده استروژن و پروژسترون اشاره کرد. از جمله فاکتورهای مطرح در پیش آگهی، جهش در ژن پروتوانکوژن<sub>2</sub> (HER<sub>2</sub>) است که مطالعات متعدد در زمینه نقش آن در پیش آگهی نتایج متناقضی را ارائه کرده‌اند. در مورد شیوع جهش ژن HER<sub>2</sub> مطالعه‌ای

مگر با شناخت بیشتر عوامل جدید و مؤثر در پیش آگهی و عوده بیماران (۴،۵).

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 در گیر، 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 انکوژنهای اشاره کرد (۶). اخیراً توجه زیادی به تقویت (amplification) و افزایش بیان انکوژن HER<sub>2</sub> شده است. این ژن، گلیکوپروتئینی مشابه با انکوژن neu در موش است. این ژن، گلیکوپروتئینی encode EGF-R می‌نماید (۷). گیرنده‌های فاکتور رشد انسانی HER<sub>2</sub> همراه با افزایش خطر در بسیاری از مطالعات افزایش بیان HER<sub>2</sub> همراه با افزایش خطر عود بیماری و کاهش طول عمر کلی بیماران بوده است (۸-۱۲)، هر چند که این نظر در برخی از مطالعات تایید نشده است (۱۳). بنابراین رابطه انکوپروتئین HER<sub>2</sub> با فاکتورهای ثابت شده مؤثر در پیش آگهی مثل گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، اندازه تومور و در گیری عقده‌های لنفاوی زیر بغل 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 و جنس 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 جدا شده 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

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<sub>2</sub> فاکتور شناخته شده موثر بر پیش‌آگهی با گیرنده استروژن ارتباطی نداشت و محققین نتیجه گرفته‌اند که اهمیت پیش‌آگهی HER<sub>2</sub> واضح نمی‌باشد اگرچه نتیجه این مطالعه تا حدی موبید 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<sub>2</sub> یافت نشد. همچنین هیچ‌کدام از یافته‌های موثر در پیش‌آگهی با HER<sub>2</sub> ارتباطی نداشتند (۱۲). نتایج این مطالعه مشابه مطالعه‌ما می‌باشد و بیانگر اینست که HER<sub>2</sub> در ارتباط با پیش‌آگهی نقشی ندارد.

شیوع بالای جهش زن HER<sub>2</sub> 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.

در داخل کشور انجام نشده است ولی در مطالعات خارجی شیوع آن زیر ۳۰ درصد گزارش شده است (۷-۱۰). این مطالعه و مطالعه دیگری که توسط رائو در کشور هند انجام شد، شیوع بالای جهش در زن HER<sub>2</sub> را نشان می‌دهد (۱۱). این موضوع می‌تواند بیانگر تنایوت بیولوژی سرطان پستان در زنان آسیایی در مقایسه با سایر نژادها باشد.

یافته مهم دیگر در مطالعه ما، ارتباط معنی دار بین HER<sub>2</sub> و درگیری عقده‌های لنفاوی زیربغل بود. از آنجا که درگیری عقده‌های لنفاوی زیربغل به عنوان یک فاکتور مستقل و موثر در پیش‌آگهی شناخته شده است، HER<sub>2</sub> 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 پیش‌آگهی یعنی گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون و مرحله بیماری با HER<sub>2</sub> مشاهده نشد، نقش آن در پیش‌آگهی مورد سوال قرار می‌گیرد.

در مطالعه‌ای که بر روی ۶۹۸ بیمار زاپنی با پیگیری ۵۴ ماهه انجام گرفت، مشخص گردید در بیمارانی که HER<sub>2</sub> آنها مثبت بود در مقایسه با افراد HER<sub>2</sub> منفی، طول مدت عاری از بیماری کوتاه‌تر بوده است. در آن مطالعه HER<sub>2</sub> به عنوان یک فاکتور مستقل در پیش‌آگهی مطرح شده است (۷). ارزش این مطالعه در این است که

## REFERENCES

- Ursin G, Bernstien L, Pike MC. Breast cancer. *Cancer Surv* 1994; 19(20): 241-63.
- 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.
- Bland KL, Vezeridis MP, Copeland III EM. Breast. In: Schwartz, Shires, et al(eds). *Principles of surgery*. 7<sup>th</sup> edi, New York, Mc Graw-Hill,1999; p: 533-92.
- Devitavince T, Hellmans Rosenberg SA. *Principles and practice of oncology*. 6<sup>th</sup> edi, Philadelphia: J.B.Lippincott company, 2001; p: 1633.
- Perez CA, Brady LW. *Principles and practice of oncology*. 6<sup>th</sup> edi, Washington university, Lippincott Roven, 1998; p:1289.
- Hortobagyi G, Singletary S, Neese MC. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, et al. *Disease of the breast*. 5<sup>th</sup> edi, Philadelphia:1996; p:585.
- 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.
- Allard C, Gary M, et al. Her2/neu in node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(4): 599-605.
- Toikunen S, Helin H. Prognostic significance of Her 2 oncoprotein expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(7): 1044-8.
- Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of Her 2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer *Cancer* 1994; 73: 2349-65.

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 Med J 2002; 51(1): 4-9.
12. Kdar Z, Murray PG, Zapletalova J. Expression of C-erb B2 in node negative breast cancer does not correlate with estrogen receptor status , predictors of hormone responsiveness, or PNCA expression neoplasm. Cancer 2002; 94(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; 19(1): 15-23