تعیین فراوانی فاکتورهای پیش آگهی دهنـــده (ER, PR, P53, HER-2/neu) در ســـرطان پستان و بررسی ارتباط آنها با یکدیگر و با سن و وضعیت منوپوز بیماران

فریدون سیرتی: استادیار جراحی عمومی، انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره)
آزاده قهاری: پزشک عمومی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
نسرین السادات علوی: استادیار جراحی عمومی، مرکز بیماری های پستان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: سرطان پستان، سر دسته علل مرگ ناشی از سرطان در زنان ۴۰ تا ۴۴ سال می باشد و شایعترین سرطان با محل مشخص در زنان است. احتمال بروز این بیماری ۱ نفر به ازاء هر ۸ زن می باشد. بعضی فاکتورها مانند اندازه تومور، مرحله پاتولوژیک تومور، نوع تومور، وضعیت غدد لنفاوی زیر بغل، رسپتورهای هورمونی استروژن و پروژسترون و P53 و HER-2/neu در تعیین پیش آگهی تومور و تعیین خط مشی درمان، مؤثر هستند. در این تحقیق به بررسی فراوانی چهار فاکتور آخر و ارزیابی ارتباط آنها با یکدیگر و با منوپوز و سن پرداخته می شود.

مواد و روش‌ها: طی یک دوره سه ساله، ۲۰۰ بیمار که تشخیص پاتولوژیک سرطان پستان داکتال یا لبولار داشتند، به روش ایمونوهیستو شیمیایی از نظر HER-2/neu, ER, PR, P_{53} تحت بررسی قرار گرفتند.

نتایج: همه بیماران، در این بررسی، جنسیت مؤنث داشتند و میانگین سنی آنها (ED= ±۱۱/۳۶) ۴۹/۶ سال بود و در محدوده سنی ۸۱-۲۶ سال قرار داشتند. گیرنده استروژن در ۱۴۲ مورد (۷۱ درصد)، گیرنده پروژسترون در ۱۳۱ مورد (۶۵/۵ درصد)، P53 در ۶۳ مورد (۳۱/۵ درصد) و HER-2/neu در ۱۴۳ مورد (۷۱/۵ درصد) مشاهده شد. بین وجود گیرنده استروژن و وجود گیرنده پروژسترون رابطه مستقیم معنی دار وجود داشت ($P<0.05$) که کاملاً با مکانیسم عملکرد این گیرنده ها قابل توجیه است. بین وجود (P53 وگیرنده استروژن) و (p53 و گیرنده پروژسترون) نیز رابطه معکوس معنی دار وجود داشت. در مورد سن، فقط بین وجود ER و سن بیماران، رابطه مستقیم معنی دار دیده شد. بین هیچکدام از این مارکرها و منوپوز رابطه معنی داری مشاهده نشد.

بحث: تفاوت بارز نتایج این مطالعه با کتب مرجع، در زمینه فراوانی HER-2/neu بود بطوریکه در این بررسی شیوع آن معادل ۷۱/۵ درصد بود. در حالیکه در کتب مرجع شیوع حدود ۲۵ درصد و بعضی مطالعات شیوع ۳۷ درصد را ذکر نموده اند که می تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی باشد. لذا در نظر گرفتن این تفاوت‌ها در مطالعات و درمان بیماران باید مد نظر قرار گیرد.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، رسپتور استروژن، رسپتور پروژسترون، HER-2/neu، P53، پروگنوز، منوپوز، سن

آدرس نویسنده پاسخگو: انستیتو کانسر، تهران، ایران، دکتر فریدون سیرتی
تلفن: ۰۹۱۲۱۳۰۰۵۷۱ پست الکترونیک: fereidoonsirati@hotmail.com

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.4.3.5]

مقدمه

سرطان پستان شایعترین سرطان با محل مشخص[1] در زنان است و سر دستهٔ علل مرگ ناشی از سرطان در زنـان ۴۰ تا ۴۴ سال و دومین علت مرگ ناشی از سرطان، پـس از سرطان ریه در زنان می باشد.

با توجه به شیوع بالا و عواقب سـوء جـسمی- روانـی و اقتصادی- اجتماعی، لزوم بررسی هرچـه بیـشتر در مـورد جنبه های مختلف این بیماری، در جهت بهبـود عاقبـت و افزایش طـول عمـر و کیفیـت زنـدگی مبتلایـان، واضـح و آشکار است. امروزه جهت تسهیل کار تخمین و پیـشگویی عاقبت بیماران مبتلا به سـرطان پـستان و تعیـین میـزان پاسخ دهی به درمان، در آنها به بررسـی عوامـل متعـددی تحت عنوان عوامل پیش آگهـی دهنـده[2] و عوامـل تعیـین کننده خط مشی درمان[3] اقدام شده اسـت. عوامـل تعیـین پیش آگهی، نشانگرهای مولکولی بافتی هستند که با کمک آنها حیات فارغ از بیماری[4] و حیات کلی بیمار[5] را تخمـین می زنند، از عوامل تعیین پیش آگهی که در این مقالـه بـه آنها اشاره شده است، می توان به رسپتور استروژن (ER)، رسـپتور پروژسـترون (PR) HER-2/neu, P_{53} اشـاره کرد. همان طور که گفته شـد یـک فـاکتور پروگنوسـتیک یک معیار بیولوژیکی یا کلینیکال است که با بقای کلی یـا فارغ از بیماری در غیاب درمـان سیـستمیک و کمکـی در ارتباط است [۴]. فاکتورهای جدیـد زیـادی بـرای تعیـین پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پـستان کـشف شـده است.

HER-2/neu, P_{53}, ER, PR از جمله فاکتورهـایی هستند که در کشور ما به طور روتین سنجیده می شـوند. سن نیز یک فاکتور مهم اسـت شـیوع سـرطان پـستان بـا افزایش سن افزایش می یابد. منوپوز نیـز بـه عنـوان یـک فاکتور قاعدگی مؤثر بر روی سرطان پستان با تغییراتی که در سطوح استروژن ایجاد می نماید، بـر روی ایـن بیمـاری تأثیر می‌گذارد. لذا با توجه به اطلاعات مختلف و بعضاً ضد و نقیضی که در تحقیقات گذشته در مـورد ایـن فاکتورهـا ارائه شده بود و فقـدان یـک تحقیـق جـامع بـر روی ایـن فاکتورها (که در کشور ما بـه طـور روتـین سـنجیده مـی شوند)، بر آن شدیم تا رابطه این چهار فاکتور را بـا سـن و وضعیت منوپوز که از عوامل مؤثر در ایجاد سرطان پـستان هستند ارزیابی کنیم. از طرف دیگر دانستن هم سویی بین این عوامل و رابطه این فاکتورها با سایر فاکتورهـای دیگـر به تخمین دقیقتر و آسانتر عاقبت بیماری کمک می کنـد. چرا که امروزه عوامل متعددی در زمینه تعیین پیش آگهی و تخمین خط مشی درمان مطرح شده اند کـه همـه آنهـا همسو نیستند و تعدد آنهـا باعـث ایجـاد ابهـام در تعیـین پیش آگهی بیماران می شود. به همین علت شناختن دو یا چند عامل که به صورت هم جهت عمل می کننـد، کمـک شایانی به تعیین عاقبت این بیماران می کند.

همچنین انجـام ایـن مطالعـه مـی توانـد زمینـه سـاز پـژوهش هـای آینـده در مـورد ارتبـاط فاکتورهـای menstrual بـا پروگنـوز سـرطان پـستان و همچنـین پژوهش در زمینه اثربخشی درمان‌های مختلف با توجه بـه این فاکتورها باشد.

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه: بیماران مبتلا به سرطان پستان که با شـکایت تـودهٔ پـستان بـه درمانگـاه جراحـی مرکـز سرطان بیمارستان امام خمینی (ره) و یک مطب خـصوصی طی سالهای ۸۳-۱۳۸۰ مراجعه کرده و تشخیص سـرطان پستان در آنها با گزارش آسیب شناسی اثبات گردیده بود. اطلاعات مورد نیاز از طریق مطالعه پرونـده‌هـای بیمـاران جمع آوری و آنالیزشد.

متغیر های مورد بررسی عبارت بودند از:

۱- HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor)

توسط روش ایمونوهیستوکمیستری (IHC) انـدازه‌گیـری شده و مواردی که بیش از ۵ درصد سلول‌هـا رنـگ گرفتـه بودند، مثبت در نظر گرفته می‌شدند.

۲- وضعیت گیرنـده‌هـای اسـتروژن (ER) و پروژسـترون (PR) با استفاده از روش IHC روی نمونه های ارسالی به آزمایشگاه‌های آسیب شناسی سنجیده شـده و بـه صـورت ER^+ و ER^- و PR^+ و PR^- تقسیم بنـدی شـد. در ایـن مورد نیز در صورتی که بیش از ۵ درصـد سـلول‌هـا رنـگ گرفته بودند مثبت تلقی می‌شدند.

۳- وضعیت P_{53} با استفاده از تکنیک IHC سنجیده شد و در دو حالت P_{53}^+ و P_{53}^- گزارش شد.

1- Site specific
2- Prognostic factors
3- Predictive factors
4- Disease Free Survival
5- Overall survival

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.4.3.5]

۴- سن بیماران از روی پرونده بیماران ثبت شده و این متغیر به دو صورت کمی و کیفی در مطالعه ما مورد بررسی قرار گرفت. به این ترتیب که یک بار بدون گروه‌بندی سنی و به عنوان یک متغیر کمی و یکبار به صورت گروه بندی شده (متغیر کیفی اسمی) در نظر گرفته شد. گروه بندی سنی به دو صورت انجام شد:

۱: Age ≤ ۴۵

Age: ۴۶ – ۵۵

Age > ۵۵

۲: Age ≤ ۵۰

Age > ۵۰

۵- وضعیت منوپوز: متغیر اسمی است که به صورت قبل از قاعدگی premenopause و پس از قاعدگی postmenopause درنظر گرفته می شود و اطلاعات مربوط به آن از روی پرونده بیماران ثبت می شود.

روش جمع آوری داده ها: اطلاعات مربوطه از پرونده‌های بیماران، جمع آوری و وارد فرم‌های اطلاعاتی مطالعه گردید. همچنین نتایج بدست آمده در مورد فاکتورهای پروگنوستیک تحت مطالعه به روش IHC (ER,PR, P_{53}, HER-2/neu) وارد فرم‌های اطلاعاتی گردید، و اطلاعات جهت آنالیز وارد نرم افزار شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها: با کمک نرم افزار SPSS 11.5 بررسی‌های آماری انجام شد. فراوانی HER-2/neu, P_{53}, PR, ER و ارتباط بین هر کدام از این چهار فاکتور با سن و وضعیت منوپوز با روش تک متغیره با استفاده از آزمونهای Chi-Square و T-test تجزیه و تحلیل گردید. معنی دار بودن هر رابطه براساس P<۰/۰۵ و فاصله اطمینان[6] ۹۵ ٪ مورد قضاوت واقع شد.

آنالیزهای تک متغیری توصیفی: بیماران مورد مطالعه ۲۰۰ نفر همگی خانم با متوسط سنی ۴۹/۶۵ با انحراف معیار ۱۱/۳۶ ± و در محدودهٔ سنی ۸۱ – ۲۶ سال بودند.

از ۲۰۰ نفر خانمی که مورد بررسی قرار گرفتند، ۱۱۰ نفر (۵۵ ٪) پره منوپوز و ۹۰ نفر (۴۵ ٪) منوپوز بودند.

بررسی فراوانی موارد ER^+ و PR^+ در جمعیت مورد مطالعه نشان داد که فراوانی موارد ER^+، ۱۴۲ نفر (۷۱٪) و ER^-، ۵۸ نفر (۲۹ ٪) و فراوانی موارد PR^+، ۱۳۱ نفر (۶۵/۵ ٪) و PR^-، ۶۹ نفر (۳۴/۵ ٪) بوده است.

بررسی فراوانی موارد P_{53}^+ در جمعیت مورد مطالعه مشخص کرد که:

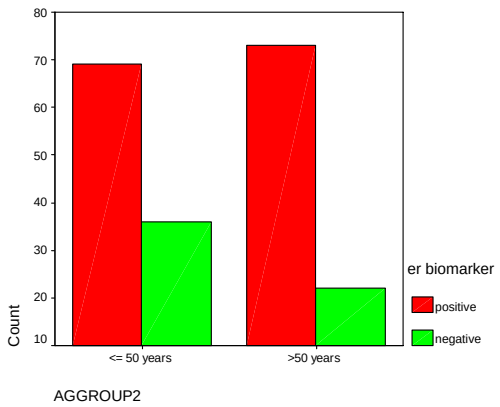
- فراوانی موارد P_{53}^+، ۶۳ نفر (۳۱/۵ ٪) و موارد P_{53}^-، ۱۳۷ نفر (۶۸/۵ ٪) بوده است.
- فراوانی موارد $Her\text{-}2/neu^+$، ۱۴۳ نفر (۷۱/۵ ٪) و $Her\text{-}2/neu^-$، ۵۷ نفر (۲۸/۵ ٪) بود.

آنالیزهای دو متغیری برای بررسی ارتباط بین متغیرها انجام شد که بررسی ارتباط بین وضعیت فاکتورها و منوپوز در جدول شماره ۱ آورده شده است، همانگونه که مشاهده می‌شود ارتباط معنی داری بین منوپوز و فاکتورهای مورد نظر پیدا نشد.

برای بررسی رابطه بین سن و هر کدام از این فاکتورها یک بار بدون گروه بندی سنی، سن را به عنوان یک متغیر کمی درنظر گرفتیم و به بررسی روابط پرداختیم که نتایج در جدول ۲ آورده شده است.

بررسی رابطه بین ER و سن: همانگونه که در نمودار شماره ۱ و جدول شماره ۳ دیده می‌شود، با استفاده از آزمون Independent Samples Test رابطه معنی‌داری بین ER و سن دیده شد (P= ۰/۰۱۸) و در بقیه موارد ارتباط معنی داری یافت نشد.

نمودار ۱- رابطه سن و وضعیت رسپتور های استروژن و پروژسترون



سپس با توجه به مطالعات قبلی که در آنها افراد تحت مطالعه به گروه های سنی مختلف تقسیم شده بودند، سن را به دو صورت تقسیم بندی کردیم و در هر گروه سنی به مطالعهٔ روابط بین فاکتورها با سن پرداختیم که نتایج به شرح زیر است:

6- Confident interval

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.4.3.5]

جدول ۱- بررسی رابطه بین فاکتورهای مورد مطالعه و منوپوز

Factor / Menstrual status	ER+ %	PR+ %	P53+ %	HER-2+ %
Premenopause	۵۰/۷	۵۵/۰	۶۰/۳	۵۴/۵
Postmenopause	۴۹/۳	۴۵/۰	۳۹/۷	۴۵/۵
P-value	۰/۰۵۶	۰/۹۸۸	۰/۳۰۵	۰/۸۳۸

جدول ۲- بررسی رابطه بین فاکتورها و سن به عنوان متغیر کمی

	ER+	ER-	PR+	PR-	P53+	P53-	HER_2+	HER_2-
Mean Age	۵۰/۸۰	۴۶/۸۲	۵۰/۴۵	۴۸/۱۳	۴۸/۷۴	۵۰/۰۷	۴۹/۵۹	۴۹/۸۰
P-value	۰/۰۱۸		۰/۱۳۹		۰/۴۶۵		۰/۹۰۱	

تقسیم بندی سنی (۱): در این تقسیم بندی، افراد به سه گروه تقسیم شدند:

الف- ۴۵ ≤ : ۷۶ نفر (۳۸ ٪) در این گروه قرار داشتند.

ب- ۵۵ – ۴۶: ۷۰ نفر (۳۵ ٪) در این گروه قرار داشتند.

ج- ۵۵ < ۵۴ نفر (۲۷ ٪) در این گروه قرار داشتند.

۱- بررسی رابطه بین ER و سن: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square ارتباط معنی داری بین سن و ER دیده نشد. (P= ۰/۱۷۱)

در گروه سنی الف، ۴۹ نفر (۶۴/۵ ٪) ER^+ و ۲۷ نفر (۳۵/۵ ٪) ER^- بودند.

در گروه سنی ب، ۵۰ نفر (۷۱/۴ ٪) ER^+ و ۲۰ نفر (۲۸/۶٪) ER^- بودند.

در گروه سنی ج، ۴۳ نفر (۷۹/۶ ٪) ER^+ و ۱۱ نفر (۲۰/۴٪) ER^- بودند.

۲- بررسی رابطهٔ بین PR و سن: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square ارتباط معنی داری بین سن و وضعیت PR مشاهده نشد. (P= ۰/۲۹۳)

در گروه سنی الف ۴۸ نفر (۶۳/۲ ٪) PR^+ و ۲۸ نفر (۳۶/۸ ٪) PR^- بودند.

در گروه سنی ب ۴۳ نفر (۶۱/۴ ٪) PR^+ و ۲۷ نفر (۳۸/۶٪) PR^- بودند.

در گروه سنی ج ۴۰ نفر (۷۴/۱ ٪) PR^+ و ۱۴ نفر (۲۵/۹٪) PR^- بودند.

۳- بررسی رابطه بین P_{53} و سن: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square ارتباط معنی داری بین سن و وضعیت P_{53} رؤیت نشد. (P = ۰/۷۴۱)

در گروه سنی الف ۲۴ نفر (۳۱/۶ ٪) P_{53}^+ و ۵۲ نفر (۶۸/۴ ٪) P_{53}^- بودند.

در گروه سنی ب، ۲۴ نفر (۳۴/۳ ٪) P_{53}^+ و ۴۶ نفر (۶۵/۷٪) P_{53}^- بودند.

در گروه سنی ج، ۱۵ نفر (۲۷/۸ ٪) P_{53}^+ و ۳۹ نفر (۷۲/۷٪) P_{53}^- بودند.

۴- بررسی رابطه بین HER-2/neu و سن: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square رابطه معنی داری بین سن و وضعیت HER-2/neu رؤیت نشد. (P = ۰/۶۷۵)

در گروه سنی الف، ۵۷ نفر (۷۵٪) $Her\text{-}2^+$ و ۱۹ نفر (۲۵٪) $HER\text{-}2/neu^-$ بودند.

در گروه سنی ب، ۴۸ نفر (۶۸/۶ ٪) $HER\text{-}2/neu^+$ و ۲۲ نفر (۳۱/۴٪) $HER\text{-}2/neu^-$ بودند.

در گروه سنی ج، ۳۸ نفر (۷۰/۴٪) $HER\text{-}2/neu^+$ و ۱۶ نفر (۲۹/۶٪) $HER\text{-}2/neu^-$ بودند.

تقسیم بندی سنی (۲): در این تقسیم بندی افراد به دو گروه تقسیم شدند:

I - ۵۰ ≤ : ۱۰۵ نفر (۵۲/۵٪) در این گروه قرار داشتند.

II- ۵۰ > : ۹۵ نفر (۴۷/۵٪) در این گروه قرار داشتند.

نتایج در جدول شماره ۳ آورده شده است و همانگونه که مشاهده می‌شود فقط در مورد رسپتور استروژن، افراد بالای ۵۰ سال به طور معنی داری نسبت به افراد زیر ۵۰ سال موارد مثبت بیشتری داشتند و در بقیه موارد ارتباط معنی داری کشف نشد.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.4.3.5]

جدول۳- بررسی ارتباط بین فاکتورها و سن بر اساس گروه بندی سنی (۲)

	ER+ %	ER- %	PR+ %	PR- %	P53+ %	P53- %	HER_2+ %	HER_2- %
<=50	۶۵/۷	۴۳/۳	۶۵/۷	۴۳/۳	۳۲/۴	۶۷/۶	۷۲/۴	۲۷/۶
>50	۷۶/۸	۲۳/۲	۶۵/۳	۳۴/۷	۳۰/۵	۶۹/۵	۷۰/۵	۲۹/۵
P-value	۰/۰۴۳		۰/۹۷۴		۰/۷۷۸		۰/۷۷۲	

در انتهای کار، به بررسی رابطه بین این فاکتورها با هم پرداختیم که فقط در سه مورد رابطهٔ معنی دار وجود داشت که در اینجا این سه مورد را ذکر می کنیم:

بررسی رابطه بین ER و PR: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square رابطه مثبت معنی داری بین ER و PR دیده شد. به طوری که از بین موارد ER^+، ۱۲۰ نفر (۸۴/۵ ٪) PR^+ و ۲۲ نفر (۱۵/۵ ٪) PR^- بودند. از بین موارد ER^-، ۱۱ نفر (۱۹ ٪) PR^+ و ۴۷ نفر (۸۱ ٪) PR^- بودند.

از بین افراد PR^+، ۱۲۰ نفر (۹۱/۶ ٪) ER^+ و ۱۱ نفر (۸/۴ ٪) ER^- بودند.

از بین افراد PR^- ، ۲۲ نفر (۳۱/۹ ٪) ER^+ و ۴۷ نفر (۶۸/۱ ٪) ER^- بودند.

بررسی رابطه بین ER و P_{53}: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square رابطه منفی معنی داری بین ERو P_{53} دیده شد. (P= ۰/۰۱۰). به طوری که از بین موارد ER^+، ۳۷ نفر (۲۶/۱ ٪) P_{53}^+ و ۱۰۵ نفر (۷۳/۹ ٪) P_{53}^- بودند از بین موارد ER^-، ۲۶ نفر (۴۴/۸ ٪) P_{53}^+ و ۳۲ نفر (۵۵/۲ ٪) P_{53}^- بودند.

از بین افراد P_{53}^+، ۳۷ نفر (۵۸/۷ ٪) ER^+ و ۲۶ نفر (۴۱/۳ ٪) ER^- بودند.

از بین افراد P_{53}^-، ۱۰۵ نفر (۷۶/۶ ٪) ER^+ و ۳۲ نفر (۲۳/۴ ٪) ER^- بودند

بررسی رابطه بین PR و P_{53}: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square رابطه منفی معنی داری بین ER، P_{53} دیده شد. (P= ۰/۰۰۳). به طوری که از بین موارد PR^+، ۳۲ نفر (۲۴/۴ ٪) P_{53}^+ و ۹۹ نفر (۷۵/۶ ٪) P_{53}^- بودند.

از بین موارد PR^-، ۳۱ نفر (۴۴/۹ ٪) P_{53}^+ و ۳۸ نفر (۵۵/۱ ٪) P_{53}^- بودند.

از بین افراد P_{53}^+، ۳۲ نفر (۵۰/۸ ٪) PR^+ و ۳۱ نفر (۴۹/۲ ٪) PR^- بودند.

از بین افراد P_{53}^-، ۹۹ نفر (۷۲/۳ ٪) PR^+ و ۳۸ نفر (۲۷/۷ ٪) PR^- بودند.

بحث

در این مقاله، به بررسی چهار عامل از مهمترین عوامل مؤثر در پروگنوز بیماران سرطان پستان (HER-2/neu, P_{53}, ER, PR) پرداختیم و سعی کردیم رابطه بین این عوامل را با یکدیگر و با سن و وضعیت منوپوز که دو ریسک فاکتور مهم هستند، بسنجیم.

در این مطالعه فراوانی ER^+، ۷۱ ٪ بوده است. (شیوع ER^+ در کتب مرجع ۶۰ ٪ ذکر شده است [۴] و در مطالعات دیگر به ترتیب ۶۵/۹ ٪، ۵۳/۷ ٪ و ۷۲٪ بوده است) [۱۵، ۱۶ و ۱۷].

فراوانی PR^+، ۶۵ ٪ بوده است. (شیوع PR^+ در کتب مرجع ۵۰ ٪ ذکر شده است [۱۰] و در مطالعات دیگر به ترتیب ۵۱/۸ ٪ و ۶۳ ٪ بوده است) [۱۵، ۱۷و ۱۸].

همانگونه که دیده می‌شود فراوانی ER و PR در بیماران ما تفاوت چندانی با مطالعات دیگر نداشت. اما با بررسی HER-2/neu مشخص شد که فراوانی HER-2/neu$^+$ در بیماران ما ۷۱ ٪ بوده است که نسبت به مطالعات کشورهای دیگر بیشتر است. (شیوع HER-2/neu$^+$ در کتب مرجع به ترتیب ۲۵٪ و نیز ۳۰ – ۲۰ ٪ ذکر شده است) [۱۰ و ۳۰] و در مطالعات دیگر ۲۷/۸ ٪ و ۳۷ ٪ بوده است [۱۵و ۱۶].

این تفاوت که در فراوانی موارد HER-2/neu$^+$ در جمعیت مورد مطالعهٔ ما به دست آمد، نتیجه قابل توجهی است که می تواند به دلیل تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی باشد. این تفاوت می‌تواند در نحوه درمان بیماران ما در نظر گرفته شود.

بر اساس آزمون Pearson، ارتباط معنی داری بین ER و وضعیت منوپوز دیده نشد (P = ۰/۰۵۶)، اما از آنجا

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.4.3.5]

که P ما با فاصله اندکی از ۰/۰۵ قرار دارد، به نظر می‌رسد اگر حجم نمونه بیشتر باشد، این رابطه وجود داشته باشد.

اما با توجه به درصد فراوانی بالاتر HER-2/neu در مطالعه ما که می تواند منتسب به مسائل ژنتیکی و نژادی بیماران تحت مطالعه باشد، احتمال تأثیرگذاری این فاکتورهای نژادی و ژنتیکی و همچنین فراوانی بالای HER-2/neu می‌تواند دلیلی برای عدم وجود این ارتباط در مطالعه ما باشد.

بین سن و وضعیت ER در دو مورد از سه آنالیزی که انجام شد رابطه آماری معنی دار به صورت رابطه مثبت یافت شد. (سن به عنوان متغیر کمی P= ۰/۰۱۸، سن در گروه بندی سنی (۲) P = ۰/۰۴۷) که این نتیجه با نتایج مطالعات دیگر نیز هم سویه است و در کتب مرجع نیز به آن اشاره شده است [۲، ۴، ۱۷، ۱۹، ۲۴، ۲۶، ۲۷، ۳۷-۳۱].

به این صورت که با افزایش سن و در گروه سنی بالاتر از ۵۰ سال در آنالیز ما، میزان موارد ER^+ افزایش می یابد (۷۶/۸ ٪). یکی از دلایلی که داشتن سرطان پستان در سنین جوانی Poor prognosis می باشد، همین موضوع است. زیرا با افزایش سن موارد ER^+ نیز افزایش می یابد. تومورهای ER^+ رشد آهسته تری دارند، تمایز یافته‌ترند و Disease Free Survival طولانی تری را برای این بیماران تخمین می زنند. همچنین موارد ER^+ به هورمون‌تراپی پاسخ بهتری می دهند که موارد ER^+ در افراد مسن‌تر بیشتر است. به این ترتیب می توان گفت افزایش سن با بیولوژی مطلوبتر سرطان پستان همراه است و افراد مسن تر پیش آگهی بهتری نیز دارند.

بررسی رابطه فاکتورها با یکدیگر نشان داد که فقط در سه مورد زیر رابطه معنی دار آماری بین فاکتور های بررسی شده وجود داشت($p< ۰/۰۵$).

بین ER و PR با استفاده از آزمون Pearson رابطه مستقیم معنی داری دیده شد. این نتیجه با نتایج مطالعات دیگر همخوانی دارد [۱۸، ۳۲ و ۴۰]. بر طبق برخی تحقیقات این رابطه از محکم‌ترین و کارآمدترین ارتباطات بین عوامل تعیین پیش آگهی در سرطان پستان است که کاملاً با مکانیسم عملکرد ER و PR (تولید پروتئین PR با اتصال استروژن به رسپتورش، فعال می شود) قابل توجیه است [۲].

به دست آوردن این ارتباط به عنوان یکی از اهداف این مطالعه می تواند کمک فراوانی در روند تخمین پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان نماید. یعنی موارد ER^+ با احتمال بیشتری PR^+ نیز می باشند که نشانه پروگنوز خوب و پاسخ به درمان می باشد.

بین ER و P_{53} نیز با استفاده از آزمون Pearson رابطه منفی معنی‌داری دیده شد. (P = ۰/۰۱) در کتب مرجع و در مطالعات دیگری نیز ارتباط منفی بین ER و P_{53} تأیید شده است [۱۱، ۱۳ و ۱۸]. موارد ER^+ با پیش‌آگهی خوب و پاسخ به هورمونال تراپی و موارد P_{53}^+ با تهاجم بیشتر سرطان پستان و گرید بالاتر، پیش آگهی بدتری را برای بیماران تخمین می زنند.

بین PR و P_{53} نیز در آزمون پیرسون رابطه منفی معنی داری یافته شد (P= ۰/۰۰۳) که این رابطه نیز در کتب مرجع و مطالعات دیگر ذکر شده است [۱۱، ۱۳و ۱۸].

نتیجه گیری

با توجه به تفاوت‌هایی که در خصوصیات بیماران ما با بیماران کشورهای دیگر در این مطالعه و مطالعات دیگر دیده می‌شود، بررسی کامل این خصوصیات و عوامل مربوط به آن و همچنین تفاوت‌هایی که باید در تشخیص و درمان و پیگیری بیماران کشورمان قائل شد، از اهمیت بسیار برخوردار است و باید در طراحی مطالعات بعدی و برنامه‌ریزی سیستم درمانی مورد توجه قرار گیرد.

منابع

1. Brunicardi FCH et al. SCHWARTZ'S PRINCIPLE OF SURGERY. 8th ed. USA: McGraw-Hill; 2005.
2. Townsend CM, Beauchamp RD et al. SABISTON TEXTOBOK OF SURGERY. 17th ed. USA: SAUNDERS; 2004.
3. Devita VT, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
4. Devita VT, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principle and practice of oncology. 6th ed.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.4.3.5]

Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.

5. Horiguchi J et al. C- erbB2 Status is an independent predictor of survival after first recurrence. International Journal of oncology 1998; 12(1): 123-8.

6. Fehm T et al. Clinical utility of serum C-erbB2 determinations in the follow up of breast cancer patients. Breast Cancer Research & Treatment 2002; 75(2): 97-106.

7. Nofech-Mozes SH, Spayne J, Rakovitch E, Hanna W. Prognostic and Predictive Molecular Markers in DCIS. Advanced Anta Pathology 2005; 12: 256- 64.

8. Wilters L, et al. Restoration of estrogen responsiveness by blocking the HER-2/neu Pathway. Oncology Report 2002; 9(6): 1163- 6.

۹. میرمالک ع، کنی ف.ا، محمودزاده ح. مروری بر نقش HER-2/neu در پیش آگهی ودرمان سرطان پستان. نشریه جراحان ایران، ۱۳۸۴: ۳۵، ۲۱–۷.

10. Donegan & Spratt. CANCER OF THE BREAST. 5th ed, USA, Saunders; 2002.

11. Cameron JL. CURRENT SURGICAL THERAPY. 8th ed, USA, Mc Graw – Hill; 2004.

12. Lacroix M, et al. P53 and Breast Cancer, an update. Endocrine Related Cancer 2006; 13(2): 293-325.

13. Tsutsui, et al. Prognostic significance of the co expression of P53 Protein and C-erbB2 in breast cancer. American Journal of Surgery 2003; 185(2): 165-7.

14. Richard M, et al. Prognostic and predictive value of P53 and P21 in breast cancer. Breast cancer Research and Treatment 1998; 52(1-3): 79-98.

15. Colon E et al. Prevalence of stroid receptor and Her-2 /Neu in Breast Biopsies of women living in puertorico. Puertorico Health Science Journal 2002; 21(4): 299-303.

16. Xu L, et al. Expressions of Her-2, EGFR, PS-2 and ER inbreast cancer and their clinical implications. Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao 2006; 26 (2): 231-3.

17. Rhodes A, et al. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: Correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value and mamographic screening. Journal of clinical pathology 2002; 53: 688-96.

18. Zaslawski R, et al. Differences in Oestrogen and progesterone receptors, HER-2, P53 expression and proliferation in ductal breast cancers in relation to histopathological grade. Folia Morphol (Warsz) 2005; 64(1): 9-15.

19. Zavagno G, et al. Influence of age and menopausal status on pathologic and biologic features of breast cancer. Breast 2002; 9(6): 320-8.

20. Z hu K, et al. The relationship between menstrual factors and breast cancer according to estrogen receptor status of tumor: A case- control study in African- American Women. Ethn Disease 2002; 12(4): 23-9.

21. Collett K, et al. Prognostic role of oestrogen and progesterone receptors in patients with breast cancer: relation to age and hymph node status. Journal clinical Pathology 1996; 49(11): 920–5.

22. Fukutomi T, Akashi- Tanaka S. Differences in the progesterone receptor contents between familial breast cancers and sporadic breast cancers stratified by patient age. Surg Today 2001; 31(11): 963-7.

23. Rusiecki JA, et al. Breast cancer risk factors according to joint estrogen receptor and progesterone receptor status. Cancer Detect Prev 2005; 29 (5): 419-26.

24. Burnadze K, et al. Breast cancer immunohisto chemical features in different age groups. Georgian Med Neus 2006; (132): 27-9.

25. Rodrigues NA, et al. Differences in the Pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. Cancer 2003; 9(6): 1363-403.

26. Love RR, et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. Clinical Breast Cancer 2002; 2(4): 294-8.

27. Eppenberger-Castori S, et al. Age- associated biomarker profiles of human breast cancer. Int Journal Biochem cell Biol 2002; 34(11): 1318-30.

28. Huang HJ, et al. Associated between Her-2/Neu and the progesterone receptor in oestrogen – dependent breast cancer is age – related. Breast Cancer Research and Treatment 2005; 91(1): 81 – 7.

29. Radovic S, et al. Correlation of the HER-2 protein- expression and other clinicopathological features of ductal infiltrative breast cancer. Bosn Journal Basic Medical Science 2005; 5(1): 3-7.

30. Huang HJ, et al. Associated between Her-2/Neu and the progesterone receptor in oestrogen- dependent breast cancer is age-related. Breast Cancer Research and Treatment 2005; 91(1): 81-7.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.4.3.5]

31. Lakhani SR, et al. The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, HER_2 and P53 in paitients with mutations in BRCA1 and BRCA2. Journal clinical oncology 2002; 20(9): 2310-8.

32. Alghanem AA, Hussain S. The effect of age on estrogen and progesterone receptor in primary breast cancer. Journal surg Oncol 1985; 30(1): 29-32.

33. Ferno M, et al. Estrogen and Progesterone receptor analysis in more than 4000 human breast cancer samples. A study with special reference to age at diagnosis and stability of analyses. Acta Oncology 1990; 29 (2): 129-35.

34. Belta PG, et al. The influence of perimenopausal age on estrogen receptor status and estradiol and DNA content in human breast cancer. European Journal Gynaecol Oncol 1989; 10(2): 157-61.

35. Bonnier P, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. International Journal of cancer 1995; 62(2): 138-44.

36. Maehle Bo, et al. Estrogen receptor in breast cancer; its relation to mean nuclear area, age and lymph node status. European Journal of Surgeon Oncology 1989; 15(5): 463-8.

37. Foulkes WD, et al. Estrogen receptor status in BRCA1 and BRCA2- related breast cancers: The influence of age, grade, and histological type. Clinical cancer Research 2004; 10(6): 2029-34.

38. Collett K, et al. The prognostic role of progesterone receptor status and age in relation to axillary node status in breast cancer patients. European Journal Cancer Clinical Oncology 1989; 25(6): 959- 64.

39. Dubsky PC, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal pathient with berast cancer. Clinical Breast Cancer 2002; 3(1): 65-72.

40. Takeuchi H, et al. The time- related changes cancer. A sequential multivariate analysis of 1423 Japanese patients. Breast cancer Research and Treatment 2005; 94(3): 273-8.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.4.3.5]