مقاله پژوهشی

فصلنامهٔ بیماری‌های پستان ایران، سال دوم، شماره سوم و چهارم، پاییز و زمستان ۸۸

بررسی ارتباط بین HER-2/neu وگیرنده‌های هورمونی در سرطان پستان

***مجید مقدس‌زاده:** عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز
علیرضا نیکانفر: دانشیار انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز- مرکز تحقیقات هماتولوژی و مدیکال اونکولوژی بیمارستان شهید قاضی
محمد رضا همتی: استادیار پاتولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز
مسعود مقدس‌زاده: مربی ایمونولوژی، مؤسسهٔ تحقیقات، واکسن و سرم سازی رازی منطقه شمال غرب کشور

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی زنان در دنیا با بیش از یک میلیون مورد جدید در سال می‌باشد. رشد سرطان پستان در انسان اغلب با هورمون‌های استروئیدی نظیر استروژن و فاکتورهای رشد پپتیدی تنظیم می‌شود که با گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمی یک و دو در همکنشی دارند. سطح گیرنده‌های هورمونی در بافت طبیعی پستان پایین است ولی در دوسوم موارد سرطان پستان سطح این گیرنده‌ها بالاتر می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه ما به بررسی ۲۳۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان که در بین سال‌های ۱۳۸۸- ۱۳۸۲ به کلینیک انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کرده بودند، پرداختیم. اطلاعات مربوط به متغیرها از طریق پرسشنامه جمع‌آوری گردید. داده‌های به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 16 و آزمون‌های آماری مناسب آنالیز شدند.

یافته‌ها: از مجموع ۲۳۷ بیمار (۵۰/۶ درصد) از بیماران گیرندهٔ استروژنی مثبت، ۴۸/۹ درصد گیرندهٔ پروژسترونی مثبت و ۳۷/۱ درصد HER-2/neu مثبت بودند. بیشترین درصدHER-2/neu مثبت (۵۱/۶ درصد) در گروه سنی بالای ۶۰ سال و کمترین آن (۲۵ درصد) در گروه سنی ۴۰-۳۱ سال بود. بیشترین درصد گیرندهٔ هورمون مثبت (۷۱ درصد) در گروه سنی بالای ۶۰ سال و کمترین آن (۵۰ درصد) در گروه سنی زیر ۳۰ سال بود. ۳۵/۵ درصد از بیمارانی که در سنین قبل از یائسگی قرار داشتند، HER-2/neu مثبت بودند درحالی‌که این رقم در مورد گیرندهٔ هورمونی HR مثبت، ۶۴ درصد بود. در افراد با درگیری گره لنفی، درصد HER-2/neu مثبت و HR مثبت به ترتیب ۳۵/۴ درصد و ۶۵/۴ درصد بود، درحالی‌که در افراد بدون درگیری گره لنفی، ۳۹ درصد و ۶۱/۹ درصد بود. بیشترین درصد مثبت بودن HER-2/neu مربوط به stage I و HR مربوط به stage IV بود.

نتیجه‌گیری: اطلاعات به‌دست‌آمده گویای یک ارتباط معکوس میان میزان بیان فاکتور رشد اپیدرمی دو و رسپتورهای هورمونی در نمونه‌های سرطان پستان می‌باشد. به‌عنوان مثال ۵۵-۴۰ درصد نمونه‌ها با بیان فاکتور رشد اپیدرمی دو فاقد رسپتور هورمونی بودند. هم حضور رستپور هورمونی و هم بیان ژن HER-2/neu در سرطان پستان به‌عنوان فاکتورهای پیش‌آگهی‌کنندهٔ مهمی شناخته شده‌اند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، HER-2/neu، گیرنده‌های هورمونی

*نشانی نویسندهٔ پاسخگو: تبریز، خیابان ابوریحان، منظریه، سلیمان خاطر، دانشکدهٔ پزشکی، مجید مقدس‌زاده
تلفن: ۰۹۱۴۴۱۴۱۳۵۹ نشانی الکترونیک: m_moghadaszadeh@hotmail.com

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.3.1.8]

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در دنیا در زنان با بیش از یک میلیون مورد جدید در سال می‌باشد، رشد سرطان در انسان اغلب با هورمون‌های استروئیدی نظیر استروژن و فاکتورهای رشد پپتیدی تنظیم می‌شود که با گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمی یک و دو در همکنشی دارند[۱]. اطلاعات به‌دست آمده گویای یک ارتباط معکوس بین میزان بیان فاکتور رشد اپیدرمی دو و رسپتورهای هورمونی در نمونه‌های سرطان پستان می‌باشد[۲].

رشد سرطان پستان اغلب با هورمون‌های استروئیدی زنانه تنظیم می‌شود. به این دلیل تعیین غلظت سلولی گیرندهٔ استروژنی و پروژسترونی (ER و PR) در این تومور برای مشخص کردن بیمارانی که پیش‌آگهی بهتری دارند و همچنین برای آن‌هایی که امکان بهره‌مندی از درمان ضد هورمونی را دارند، انجام می‌شود[۳]. به‌دلیل اینکه تظاهر PR توسط استروژن تنظیم می‌شود، اکثر کارسینوم‌هایی که PR مثبت هستند ER مثبت نیز می‌باشند[۴و۵]. سطوح گیرنده‌های هورمونی در بافت طبیعی پستان پایین است ولی در دوسوم موارد سرطان پستان، سطح این گیرنده‌ها بالاتر می‌باشد[۶].

در آن عده از سرطان‌های پستان که بعد از یائسگی بروز پیدا می‌کنند، میزان مثبت بودن ER و PR بیشتر از تومورهایی است که قبل از یائسگی بروز پیدا می‌کنند[۴]. همچنین غلظت گیرنده‌های استروژنی در سرطان پستان در بیمارانی که یائسه نشده‌اند کمتر از آن‌هایی است که یائسه شده‌اند[۵].

به‌نظر می‌رسد که سرطان پستان در زنان جوان نسبت به زنان مسن‌تر تا حدودی بدخیم‌تر باشد این موضوع شاید به این علت باشد که تومورهایی که ER مثبت هستند در زنان جوان کمتر دیده می‌شوند[۷].

مقالات و طرح‌هایی در مورد وضعیت HER-2/neu و گیرنده‌های هورمونی در سرطان پستان در دنیا وجود دارد. تحقیق حاضر مبنی بر ارتباط بین HER-2/neu و گیرنده‌های هورمونی است که به‌طور دقیق به بررسی ارتباط این دو فاکتور مؤثر در پیش‌آگهی پرداخته است تا تعیین شود که HER-2/neu عامل مؤثر مستقل است یا وابسته. با توجه به اینکه چنین مطالعه‌ای در مورد بیماران منطقهٔ ما صورت نگرفته است، لذا بر آن شدیم تا با در نظر داشتن جدید بودن موضوع، مطالعه‌ای را در مورد بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به کلینیک انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز اجرا نماییم.

روش بررسی

در یک مطالعهٔ توصیفی مقطعی، ۲۶۱ فرد مبتلا به سرطان پستان که به کلینیک تخصصی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند که ۲۴ نفر از آنان به‌علت اینکه وضعیت ER، PR و HER-2/neu در آن‌ها مشخص نشده بود از مطالعه حذف شدند. ۲۳۷ نفری که در مطالعه باقی ماندند از نظر جنس، سن، وضعیت یائسگی، وضعیت گیرنده‌های هورمونی (ER و PR)، وضعیت HER-2/neu، مرحلهٔ بیماری (stage)، مرحلهٔ بافت شناختی (grade) و نوع میکروسکوپیک تومور بررسی شدند. در این مطالعه افرادی انتخاب شدند که سرطان پستان آن‌ها با پاتولوژی و توسط پاتولوژیست تشخیص قطعی داده شده بود. تمامی داده‌ها از پرونده‌هایی که در کلینیک برای هر بیمار تشکیل شده بود استخراج شدند.

روش کار:

وضعیت ER، PR و HER-2/neu در تمامی ۲۳۷ نفر بیمار با روشIHC بررسی شد. بررسی این متغیرها در ۱۹۸ نفر از بیماران در بخش IHC بیمارستان امام خمینی تبریز انجام شد که در این آزمایشگاه، Cut-off point برای مثبت بودن ER و PR ۱۰ درصد در نظر گرفته شده بود (یعنی در مواردی که بیش از ۱۰ درصد سلول‌های سرطانی رنگ‌آمیزی شده بودند، مثبت در نظر گرفته شدند. در ۲۱ مورد از بیماران IHC در یکی از آزمایشگاه‌های شهر تبریز و در بقیهٔ موارد (۱۸ مورد) در چند تا از آزمایشگاه‌های تهران انجام شده بود که همهٔ آزمایشگاه‌های فوق‌الذکر برای تعیین مثبت یا منفی بودن ER و PR، از total scoring (PS+IS) استفاده کرده بودند بدین صورت که کسانی که Total score > ۲ داشتند، «مثبت» و آن‌هایی که Total score ≤ ۲ داشتند «منفی» در نظر گرفته شده بودند.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.3.1.8]

در مورد HER-2/neu در همهٔ مواردی که HER-2/neu در آن‌ها بررسی شده بود، کسانی که طبق درجه‌بندی (grading) با IHC درجه (score) +2 و +3 داشتند «مثبت» و آن‌هایی که درجه (score) +1 و یا 0 داشتند «منفی» در نظر گرفته شده بودند. در مورد مرحله‌بندی (Staging) سرطان پستان هم از سیستم TNM استفاده شد[۳].

در این مطالعه هیچ‌گونه مداخلهٔ درمانی اضافی و غیر اصولی برای بیماران مورد بررسی صورت نگرفته است. تمام اطلاعات به‌کار رفته در مورد بیماران در این مطالعه محرمانه خواهد ماند. هر کدام از روش‌های به‌کاررفته براساس رفرانس‌های موجود می‌باشد ولی با این حال جهت انجام مطالعه از بیماران، رضایت‌نامهٔ کتبی اخذ شده است. شایان ذکر است که روش تحقیق به تأیید کمیتهٔ اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است.

آنالیز آماری:

اطلاعات به‌دست آمده به‌صورت میانگین و درصد بیان شده است. برنامهٔ نرم‌افزاری آماری به‌کار رفته SPSS™ 16 است. برای مقایسهٔ متغیرهای کمی از Student T-test و متغیرهای کیفی از کای اسکوار و در صورت نیاز آزمون دقیق فیشر استفاده شده است. درتمامی موارد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن $P \leq ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

نتایج

توصیف سنی و جنسی:

از تعداد ۲۳۷ نفر که سرطان پستان داشتند، ۱ نفر (۰/۴ درصد) مرد و ۲۳۶ نفر (۹۹/۶ درصد) زن بودند. کمترین سن بیماران ۲۶ سال و بالاترین سن ۷۸ سال بود. میانگین سنی افراد ۵/۶±۴۷/۲ سال و میانهٔ سنی آنان ۴۶ سال بود.

وضعیت درگیری غدد لنفاوی:

از بین ۲۳۷ نفری که وضعیت غدد لنفاوی آن‌ها معلوم شده بود، ۱۰۵ نفر (۴۴/۳ درصد) از آن‌ها درگیری غدد لنفاوی نداشتند LN منفی، ۱۳۲ نفر (۵۵/۷ درصد) بقیه LN مثبت بودند. در بین این ۱۳۲ مورد، در ۴۹ نفر (۲۰/۷ درصد) تعداد غدد لنفاوی درگیر کمتر از ۴ عدد بود و در ۸۳ نفر (۳۵ درصد) غدد لنفاوی درگیر ۴ عدد یا بیشتر بود.

توصیف متاستاز:

در همهٔ بیماران Stage (مرحله) بیماری مشخص شده بود که ۵۹ نفر (۲۴/۹ درصد) از آن‌ها در stage I، ۱۴۲ نفر (۶۰ درصد) در Stage II ، ۱۱ نفر (۴/۶ درصد) در Stage IIIa، ۱۱ نفر (۴/۶ درصد) در stage IIIb و ۱۴ نفر (۵/۹ درصد) در Stage IV بیماری قرار داشتند. بیشترین فراوانی مربوط به stage II و کمترین آن مربوط به Stageهای IIIa , b بود.

در بین کل بیماران مورد مطالعه، ۱۴ نفر (۵/۹ درصد) در stage IV بودند یعنی در اولین بار با متاستاز مراجعه کرده بودند که در آن‌ها شیوع محل‌های متاستاز در زمان مراجعه به شرح زیر است:

۸ نفر (۵۷ درصد) با متاستاز به استخوان مراجعه کرده بودند، ۱ نفر (۷/۲ درصد) با متاستاز به پلور و ۳ نفر (۲۱/۶ درصد) علاوه بر متاستاز به استخوان، متاستاز ریه نیز داشتند. ۲ نفر (۱۴/۲ درصد) دیگر نیز فقط با متاستاز به کبد مراجعه کرده بودند.

وضعیت گیرنده‌های هورمونی و HER-2/neu نسبت به وضعیت درگیری غدد لنفاوی:

درصد بیماران HER-2/neu مثبت در بیمارانی که درگیری غدد لنفاوی زیر بغلی داشتند (LN مثبت) ۶۵/۴ درصد (۸۷ نفر) و در بیماران LN منفی ۶۱/۹ درصد (۶۵ نفر) بود. وضعیت HR بین دو گروه LN مثبت و LN منفی تفاوت داشت که از نظر آماری معنی‌دار نبود($P = ۰/۰۶$).

درصد بیماران HER-2/neu مثبت در بیمارانی که درگیری غدد لنفاوی زیر بغلی داشتند در بیماران LN مثبت، ۳۵/۴ درصد (۴۷ نفر) و در بیماران LN منفی ۳۹ درصد (۴۱ نفر) بود. تفاوت معنی‌داری در وضعیت HER-2/neu مثبت بین دو گروه LN منفی و LN مثبت وجود داشت ($P= ۰/۰۴$)، بدین معنی که افرادی که درگیری غدد لنفاوی دارند (LNمثبت)، میزان منفی بودن HER-2/neu بیشتر از مثبت بودن آن است یعنی کسانی که LN مثبت هستند، در اکثر موارد HER-2/neu منفی هستند و برعکس، کسانی که درگیری غدد

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.3.1.8]

لنفاوی ندارند (LN منفی)در اکثر موارد HER-2/neu مثبت می‌باشند.

وضعیت گیرنده‌های هورمونی نسبت به وضعیت HER-2/neu :

درصد افراد HER-2/neu منفی در بیماران ER مثبت ۲۵ درصد (۳۰ نفر) و در بیماران ER منفی ۴۹/۶ درصد (۵۸ نفر) بود. وضعیت HER-2/neu مثبت بین دو گروه ER مثبت و ER منفی متفاوت بود که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P= ۰/۰۳). درصد افراد HER-2/neu مثبت در بیماران PR مثبت ۲۷/۶ درصد (۳۲ نفر) و در بیماران PR منفی ۴۶/۳ درصد (۵۶ نفر) بود. ارتباط وضعیت HER-2/neu مثبت بین دو گروه PR مثبت و PR منفی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P = ۰/۷۹).

درصد افراد HER-2/neu مثبت در بیماران HR مثبت ۲۷/۶ درصد (۴۲ نفر) و در بیماران HR منفی ۵۴/۱ درصد (۴۶ نفر) بود. وضعیت HER-2/neu مثبت بین دو گروه HR مثبت و HR منفی متفاوت بود که این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۴).

وضعیت گیرنده های هورمونی و HER-2/neu در Stageهای مختلف بیماری:

وضعیت گیرنده‌های هورمونی و HER-2/neu در Stageهای مختلف بیماری در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱: وضعیت گیرنده های هورمونی و HER-2/neu در Stageهای مختلف

Stage(درصد)	HR مثبت(درصد)	HER-2/neu مثبت (درصد)
I	۳۵(۵۹/۳)	۲۴(۴۰/۷)
II	۹۷(۶۵/۱)	۵۶(۳۷/۶)
IIIa	۹(۱۸/۸)	۲(۴/۶)
IIIb	۵(۱۱/۵)	۴(۹/۲)
IV	۶(۱۳/۲)	۲(۴/۶)

بحث و نتیجه گیری

نتایج به‌دست آمده گویای یک ارتباط معکوس بین میزان بیان فاکتور رشد اپیدرمی دو و رسپتورهای هورمونی در نمونه‌های سرطان پستان می‌باشد. هم حضور رسپتور هورمونی و هم بیان ژنی HER-2/neu در سرطان پستان به عنوان فاکتورهای پیش‌آگهی‌کنندهٔ مهمی شناخته شده‌اند [۲].

همان‌طور که گفته شد، مطالعات مختلف انجام گرفته در کشورهای غربی حاکی از آن است که در ۶۵ درصد موارد سرطان پستان، سطح گیرنده‌های هورمونی بالا می‌باشد (HR مثبت هستند) [۲و۴]. در مطالعهٔ ما تعداد افراد ER مثبت ۵۰/۶ درصد (۱۲۰ نفر)، تعداد افراد PR مثبت ۴۸/۹ درصد (۱۱۶ نفر) و تعداد افراد HR مثبت ۶۴/۱ درصد (۱۵۲ نفر) بود. نتایج ما تقریباً مشابه نتایج کشورهای غربی می‌باشد. همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ میلادی در پاکستان انجام شده بود درصد افراد HR مثبت ۵۵ درصد گزارش شد[۵].

بنابراین میزان مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی در بیماران ما شبیه کشورهای غربی است و با کشورهای همجوار ما متفاوت می‌باشد. با توجه به‌اینکه وضعیت گیرنده‌های هورمونی اهمیت اتیولوژیک دارد، به‌نظر می‌رسد که عوامل اتیولوژیک سرطان پستان در بیماران ما احتمالاً با کشورهای غربی مشابه و با کشورهای همجوار مثل پاکستان متفاوت می‌باشد. البته این اختلاف به‌دست‌آمده بین بیماران ما و مطالعات کشورهای همجوار ممکن است ناشی از تفاوت در روش‌های بررسی گیرنده‌های هورمونی باشد.

درصد مثبت بودن HER-2/neu در بیماران مبتلا به سرطان پستان در یک مطالعهٔ انجام شده در آمریکا ۳۶/۵ درصد گزارش شده است[۶] که در مطالعهٔ ما هم نتیجهٔ تقریباً مشابهی به‌دست آمد به‌طوری‌که ۳۷/۱ درصد (۸۸ نفر) از بیماران ما HER-2/neu مثبت بودند.

رابطهٔ مستقیمی بین مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی با منفی بودن HER-2/neu در چندین مطالعه به‌دست آمده است[۳]. در مطالعهٔ ما هم وضعیت HER-2/neu مثبت بین دو گروه ER مثبت و ER منفی متفاوت می‌باشد که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار بود. (P=۰/۰۳). در مطالعهٔ ما این ارتباط بدین صورت است که درصد افراد HER-2/neu مثبت در بیماران ER مثبت، ۲۵ درصد (۳۰ نفر) و در بیماران ER منفی ۴۹/۶ درصد (۵۸ نفر) بود.

درصد افراد HER-2/neu مثبت در بیماران PR مثبت ۲۷/۶ درصد و در بیماران PR منفی

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.3.1.8]

۴۶/۳ درصد بود. نتیجهٔ مطالعهٔ ما در مورد ارتباط بین PR و HER-2/neu معنی‌دار نبود (P= ۰/۷۹) که این برخلاف مطالعه انجام گرفته در پاکستان بود[۵].

ما ارتباط معنی‌داری بین وضعیت HER-2/neu با وضعیت درگیری غدد لنفاوی به‌دست آوردیم بدین صورت که افرادی که درگیری غدد لنفاوی دارند (LN مثبت)، میزان منفی بودن HER-2/neu بیشتر از مثبت بودن آن است یعنی کسانی که LN مثبت هستند در اکثر موارد HER-2/neu منفی هستند و برعکس کسانی که درگیری غدد لنفاوی ندارند (LNمنفی)، در اکثر موارد HER-2/neu مثبت می‌باشند که در بعضی مطالعات انجام شده نیز نتایج مشابهی به‌دست آمده بود[۵و۶]. ارتباط بین وضعیت HR بین دو گروه LN مثبت و LN منفی در مطالعهٔ ما معنی‌دار نبود که این برخلاف نتیجهٔ به‌دست آمده از مطالعهٔ ریچارد می‌باشد[۶].

با توجه به‌اینکه وضعیت گیرنده‌های هورمونی در تعیین پیش‌آگهی بیماری و روند درمانی نقش دارد، توصیه می‌شود که در هر بیمار مبتلا به سرطان پستان، این گیرنده‌ها بررسی شوند. پیشنهاد دیگر این است که مطالعات دیگری انجام شود تا پیش‌آگهی بیماری را بین بیماران با گیرنده‌های هورمونی مثبت و HER-2/neu منفی و بالعکس مقایسه کنند.

References

1. Lippman M, Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL. Breast cancer In: Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, New York., 2006; Vol. 1, 16th ed: 516-23.
2. Vincent T, Devita J, Hellman S. Rosenberg SA. Cancer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 7th ed: 1399-478.
3. Rosai, J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Mosby, Edinburg, 2004; Vol. 1 & 2, 9th ed: 1786-820.
4. Sahin A, Singletary SE, Valero V. Prognostic factors for invasive breast cancer. 1999 1st ed., Springer, New York, 104-5.
5. Fatima S, Faridi N, Gill S. Breast Concer, Steroid Receptors and other prognostic indicators. J Coll phy surg pak 2005; 15: 230-3.
6. Richard J. Interaction between estrogen and growth factor receptors in human breast cancer. The Breast J 2003; 9: 361-73.
7- Li C, Daling JR, Malane KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptors status from 1992 to 1998. J Clin Oncol 2003; 21: 28-34.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.3.1.8]