



بررسی رسپتورهای استروژن و پروژسترون در نمونه‌های پارافینه شوانوم  
وستیبولار به روش ایمونوهیستوشیمی

The Presence of Estrogen and Progesterone Receptors in Intracranial  
Vestibular Schwanoma Evaluated with Immunohistochemical Assay

A. Birjandi, M.D. ; H. Etemadrezai, M.D.

A. Abdolhosseinpoor, M.D. ; H. Baharvahdat, M.D.

T. Ghisi, M.D. ; K. Ghafarzadegan, M.D.

Neurosurgical Departemeni and Pathologiral Departement,  
Ghaem Hospital Mashhad University of Medical Sciencese

SUMMARY

**Object:** The presence of estrogen and progesterone receptors evaluated in intra cranial vestibular schwanoma.

**Material and Method:** In this study 31 patients with acoustic neuroma operated between 1994 and 2001 in Ghaem Hospital were studied retrospectively. The paraffined biopsies were evaluated for presence of the estrogen and progesterone receptors by immunohistochemical assays. Medical records were reviewed for demographic characteristics of the patients, their clinical manifestations, location of tumors, surgical removal, and the size of tumors.

**Results:** There were 18 (58.1%) women and 13 (41.9%) men with average age of 40.9 years. The most common clinical manifestation was hearing impairment (25 cases). In eleven patients (35.5%) acoustic neuroma was in the right cerebellopontine angle (CPA), in 19 (61.3%) in left, and one patient with neurofibromatosis type II had bilateral vestibular schwanoma. Eighteen patients (58.1%) had progesterone receptors and 17 (54.8%) had estrogen receptors. In 54.9% of the specimens both receptors were detected. There was no relation between the patients characteristics (sex, age, and location of tumor) and the presence of the estrogen receptors ( $p = 0.524$ ,  $p = 0.102$ ,  $p = 0.526$ , respectively) and the progesterone receptors ( $p = 0.739$ ,  $p = 0.253$ ,  $p = 0.466$ , respectively).

**Conclusion:** Since the receptors of progesterone and estrogen were found in significant numbers in our patients, we suggest further studies on the role of these receptors in this tumor and their probable importance in treatment of acoustic neuroma.

گرفتند. لامهای پاتولوژی این بیماران مجدداً از نظر تأیید تشخیص قبلی توسط یک پاتولوژیست مطالعه شدند. سپس بر روی نمونه‌هایی پارافینی تهیه شده از تومورهای فوق رنگ آمیزی استروژن و پروژسترون به طور جداگانه انجام شد.

بدین ترتیب که ابتدا antigen unmasking روی بافت انجام شد. سپس بافت پارافینه شد و فعالیت پروکسیداز آندوژن بلوک گردید. از آن جهت که پذیرنده استروژن و پروژسترون داخل هسته هستند بنابراین آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی برای اپی‌توپهای (epitope) این پذیرنده‌ها به دست آمده از موش یا خرگوش استفاده شد. سپس به مدت ۱۰ دقیقه با آنتی‌بادی ثانویه بیوتین دار (آنتی‌بادی ضد آنتی‌بادی پذیرنده پروژسترون یا استروژن به دست آمده از موش یا خرگوش) و استریتو اویدین نشان‌دار با پروکسیداز انکوبه شد.

در مرحله بعد کروموژن سوبسترا ۳، ۳ دی آمینو بنزیدین (DAB) اضافه گردید در مرحله انتهایی از همتوکسیلین مایر استفاده شد و لامهای حاصله با میکروسکوپ نوری در حضور شاهد مناسب مورد مطالعه قرار گرفت. نتیجه آنها به چهار دسته دو مثبت، یک مثبت، ضعیف و منفی بر اساس رنگ پذیری هسته تقسیم شدند.

۱- دو مثبت: زمانی است که هسته رنگ قهوه‌ای سوخته گرفته بود و حدود آن نامشخص بود.

۲- یک مثبت: زمانی است که هسته رنگ قهوه‌ای روشن گرفته بود و کروماتین داخل هسته دیده نشد ولی حدود آن مشخص بود.

۳- ضعیف: هسته رنگ قهوه‌ای کم‌رنگ گرفته بود و کروماتین کاملاً واضح بود.

۴- منفی: هسته رنگ نگرفته بود.

برونده‌های بیماران از نظر سن، جنس، علائم کلینیکی، وجود یا عدم وجود Neurofibromatosis type II، اندازه تومور (بزرگترین طول در CT scan و MRI)، وجود هیدروسفالی در CT scan و MRI، وضعیت برداشت تومور (gross total یا subtotal) مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه بیماران از طریق retromastoid عمل شده بودند و تومور به صورت Subtotal یا gross total با یا بدون میکروسکوپ حذف شده بود. اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار spss 10.00 آنالیز شدند و از تستهای chi-square، t-student استفاده شد. p-value کمتر از 0.05 با ارزش تلقی شد.

عنوان مقاله:  
 بررسی رسیپتورهای استروژن و پروژسترون در  
 نمونه‌های پارافینه شوانوم وستیبولار به روش  
 ایمنو هیستوشیمی  
 نویسندگان:  
 دکتر علی رضا بیرجندی - دکتر حمید اعتمادرضایی  
 دکتر حسام عبدالصمد پور - دکتر هومن بهار وحدت  
 دکتر تقی قباچی - دکتر کامران عطارزادگان  
 بخش جراحی مغز و اعصاب و بخش پاتولوژی، بیمارستان قائم (عج)،  
 دانشگاه علوم پزشکی مشهد

### مقدمه

حضور پذیرنده‌های هورمونی در بافتهای مختلف از جمله سیستم اعصاب مرکزی به اثبات رسیده است. همچنین پذیرنده‌های هورمونی در تومورهای مختلف از جمله پستان و دستگاه تناسلی مشاهده شده است. به طوری که مبنای درمان تعدادی از آنها قرار گرفته است [1].

در تومورهای مغزی پذیرنده‌های هورمونی استروژن و پروژسترون به طور وسیعی در مننژیوم مطالعه شده است و حتی درمانهایی در این زمینه برای مننژیوم پیشنهاد شده است [4]. در مورد تومور نوروم آکوستیک مطالعات متعددی صورت گرفته است که هر یک نتایج مختلفی را گزارش کرده‌اند.

شوانوم وستیبولار در حدود ۶٪ تومورهای اینتراکرانیال را تشکیل می‌دهد [2-4]. به جهت محل این تومور و مجاورت آن با اعصاب کرانیال از حساسیت خاصی برخوردار است و درمانهای متعددی را برای آنها پیشنهاد کرده‌اند. در تمام موارد امکان حفظ اعصاب کرانیال بخصوص فاسیال و وستیبولار و کوکلئار همراه با تخلیه کامل تومور وجود ندارد. وجود پذیرنده‌های استروژن و پروژسترون در این تومور می‌تواند دریچه‌ای را برای درمانهای جدید به طور مستقل یا کمکی باز کند. در این مطالعه ۳۱ بیمار مبتلا به شوانوم وستیبولار از نظر وجود پذیرنده‌های استروژن و پروژسترون در نمونه‌های بیوپسی پارافینه به صورت گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفتند.

### روش مطالعه

برونده ۳۴ بیمار مبتلا به نوروم آکوستیک از سال ۱۳۷۳ تا ۱۳۸۰ بستری در بیمارستان قائم (عج) مشهد مورد بررسی قرار

نتایج

از کل ۲۴ بیمار، ۳ بیمار به علت نداشتن اطلاعات کافی از مطالعه حذف شدند. خصوصیات کلی این بیماران در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- خصوصیات بیماران مبتلا به شوانوم وستیولار

تعداد	کل بیماران	پروژسترون مثبت	استروژن مثبت
تعداد	۳۱	۱۸	۱۷
سن (سال)	۴۰/۹±۱۵/۴	۴۳/۷±۱۵/۵	۴۵/۱±۱۴/۷
جنس			
زن	۱۸(۵۸/۱)	۱۰(۵۵/۶)	۹(۵۲/۹)
مرد	۱۳(۴۱/۹)	۸(۴۴/۴)	۸(۴۷/۱)
محل تومور			
دوطرفه	۱(۳/۹۲)	۰(۰)	۰(۰)
طرف راست	۱۱(۳۵/۵)	۷(۳۸/۹)	۶(۳۵/۳)
طرف چپ	۱۹(۶۱/۳)	۱۱(۶۱/۱)	۱۱(۶۴/۷)
برداشت تومور			
کامل	۱۳(۴۱/۹)	۷(۳۸/۹)	۷(۴۱/۲)
ناکامل	۱۸(۵۸/۱)	۱۱(۶۱/۱)	۱۰(۵۸/۸)
علائم شدید	۱۴(۴۵/۲)	۹(۵۰)	۹(۵۲/۹)
علائم خفیف	۱۷(۵۴/۸)	۹(۵۰)	۸(۴۷/۱)

۱۸ بیمار زن (۵۸/۱٪) و ۱۳ بیمار مرد (۴۱/۹٪) بودند. متوسط سن بیماران  $40.9 \pm 15.4$  (SD) سال محاسبه شد (بالاترین سن ۶۸ سال و پایین‌ترین سن ۱۸ سال). شایعترین تظاهر بالینی کاهش شنوایی بود که ۲۵ بیمار به آن مبتلا بودند. علائم دیگر بیماران در جدول شماره ۲ به ترتیب شیوع آورده شده است.

بیماران بر اساس وجود یا عدم وجود علائم هیدروسفالی در سی تی اسکن مغز، همی پارزی، درگیری اعصاب کرانیال تحتانی و یا علائم مخچه‌ای به دو دسته علائم خفیف و شدید تقسیم شدند ۱۷ بیمار (۵۴/۸٪) علائم خفیف و ۱۴ بیمار (۴۵/۲٪) علائم شدید را نشان دادند. از نظر یافته‌های رادیولوژی،

۱۱ (۳۵/۵٪) بیمار شوانوم وستیولار سمت راست و ۱۹ (۶۱/۳٪) مورد طرف چپ و یک مورد (۳/۲٪) شوانوم وستیولار دوطرفه داشتند.

جدول ۲- تظاهرات بیماران مبتلا به شوانوم وستیولار

تعداد	تظاهر بالینی	%
۲۵	کاهش شنوایی	(۸۰٪)
۸	اختلال VII	(۲۵٪)
۶	هیدروسفالی	(۱۹٪)
۵	اتاکسی	(۱۶٪)
۴	اختلال حس صورت	(۱۳٪)
۳	درگیری اعصاب کرانیال تحتانی (IX, X, XI)	(۹/۵٪)
۱	سردرد	(۳٪)
۱	همی پارزی	(۳٪)
۱	تشنج	(۳٪)

بیماری که شوانوم وستیولار دوطرفه داشت علائم Neurofibromatosis type II را همراه داشت و سابقه تومور مننژیوم فرونتال و نخاع را داشت.

در ۱۳ بیمار تومور به صورت gross total حذف شد. در ۱۸ بیمار تومور به صورت subtotal تخلیه گردید. از نظر ایمونوهیستوشیمی، ۱۴ بیمار (۴۵/۲٪) از نظر استروژن منفی، ۱۲ بیمار (۳۸/۷٪) مثبت، ۵ بیمار (۱۶/۱٪) ضعیف گزارش شد. پروژسترون در ۱۳ بیمار (۴۱/۶٪) منفی، ۱۱ بیمار (۳۵/۵٪) مثبت، ۱ مورد دو مثبت (۳/۲٪) و یک مورد ضعیف بود (جدول ۳).

جهت آنالیز داده‌ها راکسیونهای ضعیف مثبت تلقی شد بنابراین به‌طور کلی در مورد استروژن ۱۴ (۴۵/۲٪) مورد منفی، ۱۷ (۵۴/۸٪) مورد مثبت و در مورد پروژسترون ۱۳ (۴۱/۹٪) مورد منفی و ۱۸ (۵۸/۱٪) مورد مثبت بود. کلیه بیمارانسی که در آنها استروژن مثبت گزارش شده بود پروژسترون مثبت داشتند (۱۷ مورد). در یک مورد پروژسترون مثبت بود ولی استروژن منفی بود. بنابراین بروز هر دو پذیرنده در شوانوم وستیولار به‌طور معنی‌داری به هم نزدیک بود ( $p = 0.00$ ) (جدول ۴).

جدول ۳- نتایج پذیرنده‌های استروژن و پروژسترون در

شوانوم وستیولار (تقسیم‌بندی اول)

	منفی	ضعیف	+	++
Estrogen	14(45/2%)	5(16/1%)	12(38/7%)	0(0%)
progesterone	13(41/9%)	6(19/3%)	11(38/5%)	1(3/2%)

جدول ۴- نتایج پذیرنده‌های استروژن و پروژسترون در

شوانوم وستیولار (تقسیم‌بندی دوم)

	منفی	مثبت
Estrogen	14(45.2%)	17(54.8%)
Progesterone	13(41.9%)	18(58.1%)
Both receptor	13(41.9%)	17(54.8%)

اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر محل تومور مشاهده نشد ( $p = 0.466$ ). از ۱۷ بیمار دارای پذیرنده استروژن، ۱۱ بیمار (۶۴/۷٪) تومور در سمت چپ و ۶ بیمار (۳۵/۳٪) تومور در سمت راست داشتند. در حالی که در بیماران فاقد پذیرنده پروژسترون (۱۴ مورد)، یک مورد تومور دوطرفه (۷/۱٪)، ۸ مورد در سمت چپ (۵۷/۱٪) و ۵ مورد در سمت راست (۳۵/۷٪) بود. بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = 0.526$ ). در بیمار مبتلا به نوروفیروماتوز تیپ II که با تومور دوطرفه هر دو پذیرنده پروژسترون و استروژن منفی گزارش شد. بنابراین محل تومور در مثبت شدن پروژسترون و استروژن در این مطالعه تأثیری نداشت.

در بیماران با علائم شدید (۱۴ مورد)، ۹ بیمار (۶۴/۳٪) پروژسترون مثبت و ۵ بیمار (۳۵/۷٪) پروژسترون منفی بودند و در بیماران با علائم خفیف (۱۷ مورد) ۹ بیمار (۵۲/۹٪) پروژسترون مثبت و ۸ بیمار (۴۷/۱٪) پروژسترون منفی گزارش شدند. از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه علائم شدید و علائم خفیف مشاهده نشد ( $p = 0.524$ ) از طرفی در بیماران علائم شدید، ۹ بیمار (۶۴/۳٪) استروژن مثبت و ۵ مورد (۳۵/۷٪) استروژن منفی بودند در بیماران با علائم خفیف ۸ مورد (۴۷/۱٪) استروژن مثبت و ۹ بیمار (۵۲/۹٪) استروژن منفی گزارش شد.

از نظر بروز استروژن در بیماران با علائم خفیف و شدید اختلاف معنی‌داری پیدا نشد ( $p = 0.337$ ) بنابراین نه تنها بروز استروژن و پروژسترون در ایجاد علائم ممکن است نقشی نداشته باشد بلکه شاید بتوان نتیجه گرفت در اندازه تومور نیز نقش قابل توجهی ندارند.

از بین بیماران با حذف کامل تومور (۱۳ بیمار) ۷ بیمار (۵۳/۸٪) پروژسترون مثبت و ۶ مرد (۴۶/۲٪) پروژسترون منفی داشتند. در بیماران با حذف ناکامل (۱۸ بیمار) ۱۱ بیمار (۶۱/۱٪) پروژسترون مثبت و ۷ بیمار (۳۸/۹٪) پروژسترون منفی گزارش شد. از نظر بروز پروژسترون در این دو گروه بیمار اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = 0.686$ ).

از بیماران با حذف کامل تومور (۱۳ بیمار)، ۷ بیمار (۵۳/۸٪) استروژن مثبت و ۶ مورد (۴۶/۲٪) استروژن منفی داشتند. در بیماران با حذف ناکامل (۱۸ بیمار) در ۱۰ بیمار (۵۵/۶٪) استروژن مثبت و ۸ بیمار (۴۴/۴٪) استروژن منفی گزارش شد، بنابراین در این دو گروه اختلاف معنی‌داری از نظر

۹ نفر از بیماران زن (۵۰٪) استروژن مثبت داشتند و در ۸ مورد از مردان (۶۱/۵٪) استروژن مثبت گزارش شد. اختلاف معنی‌داری از نظر شیوع مثبت شدن استروژن در مردان و زنان مشاهده نشد ( $p = 0.524$ ). از نظر پروژسترون در ۱۰ مورد از خانمها (۵۵/۶٪) و در ۸ مورد از مردان (۶۱/۵٪) مثبت گزارش شد (جدول ۵). در مورد پروژسترون نیز اختلافات معنی‌داری بین دو جنس از نظر شیوع پروژسترون مشاهده نشد ( $p = 0.739$ ). یکی از بیماران زن پروژسترون مثبت و استروژن منفی بود.

سن متوسط بیماران مبتلا به شوانوم وستیولار با استروژن مثبت گزارش شده  $45.10 \pm 14.7$  (SD) سال و در بیماران با گزارش منفی استروژن سن متوسط  $35.9 \pm 15.3$  (SD) سال بود. بنابراین بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری دیده نشد ( $p = 0.102$ ) در بیماران پروژسترون مثبت سن متوسط  $43.7 \pm 15.5$  (SD) سال و در بیماران پروژسترون منفی  $37.2 \pm 15.2$  (SD) سال به دست آمد. در مورد مثبت شدن پروژسترون نیز بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = 0.253$ ) به‌طور کلی سن و جنس در شیوع پروژسترون و استروژن در شوانوم وستیولار در این مطالعه تأثیری نداشتند.

در ۱۸ بیمار پروژسترون مثبت، ۱۱ مورد (۶۱/۶٪) تومور در سمت چپ بود و در ۷ مورد (۳۸/۹٪) در سمت راست مشاهده شد. در ۱۳ بیماری که پروژسترون منفی بود ۸ مورد (۶۱/۵٪) تومور در چپ، ۴ مورد (۳۰/۸٪) در راست و یک مورد (۷/۷٪) در دو طرف دیده شد (جدول ۶).

روز استروژن دیده نشد ( $p = 0.925$ ).

در یک خانم ۱۸ ساله تومور شوانوم وستیبولار در ۳ ماه سوم حاملگی کشف شد بیمار در سه ماهه سوم حاملگی با اختلال شنوایی تعادل و فاسیال پارزی مراجعه کرده بود و MRI انجام شده در آن ضایعه تومورال در CPA سمت راست همراه با هیدروسفالی گزارش شد.

بیمار ابتدا تحت سزارین قرار می‌گیرد و نوزاد زنده به دنیا می‌آید. سپس به جهت هیدروسفالی برای بیمار شنت ونتریکولوپریتونال گذاشته می‌شود یک ماه بعد تومور به صورت Gross total حذف شد. جواب پاتولوژی شوانوم وستیبولار آتونی A بود. در این بیمار استروژن و پروژسترون پذیرنده منفی گزارش شد. در پیگیری ۲ ساله اثری از تومور دیده نشد.

## بحث

از آن جهت که مننژیوما در خانمها شایعتر است و علائم آنها در حین حاملگی و فاز لوتئال تشدید می‌شود این تفکر ایجاد می‌شود که رشد آنها ممکن است وابسته به هورمونها باشد [5] و شواهدی بر حضور غلظتهای بالای پذیرنده پروژسترون در سیتوسول نمونه‌های مننژیوم در انسان وجود دارد. مانند تمام بافتهای هدف استروئید در مننژیوم رنگ آمیزی اختصاصی در هسته سلولها قرار دارد که با آنتی‌بادی مونوکلونال علیه پذیرنده پروژسترون انسانی رنگ می‌پذیرد. پذیرنده استروژن در سطوح کمتری از تعداد کمتری از مننژیوم اتفاق می‌افتد بنابراین سنتر پذیرنده پروژسترون در مننژیوم بر خلاف اکثر بافتهای هدف استروژن توسط استروژن تنظیم نمی‌شود. یافته‌هایی که مبنی بر تحریک تکثیر مننژیوم توسط پروژسترون است پیشنهاد می‌کند که بیماران با مننژیوم وسیع غیر قابل عمل جراحی ممکن است با درمان هورمونی درمان شوند، تا این که حجم تومور قبل از جراحی کاهش یابد و عود جلوگیری شود [5].

همانند مننژیوم، در مورد شوانوم وستیبولار مطالعاتی در مورد نقش احتمالی مواد مختلف دخیل در تنظیم رشد بافت عصبی در رشد این تومور انجام شده است. هنگامی که عصاره اسیدی شوانوم وستیبولار بر روی سلولهای شوان موش در محیط کشت بافتی استفاده می‌شود فعالیت بالای میتوز را نشان می‌دهد [6].

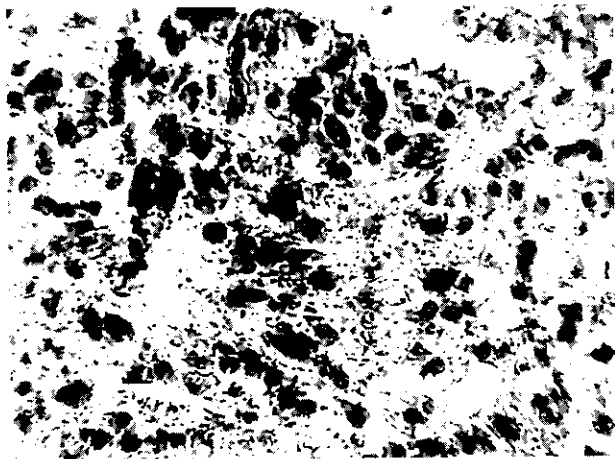
یکی از کاندیداهای این تکثیر

nerve growth factor (NGF) است. غلظت سرمی بالای NGF در بیماران مبتلا به نوروفیروماتوز تیپ II یافت شده است اما از آن جهت که اتصال NGF به پذیرنده‌های سلولی افزایش نمی‌یابد به نظر می‌رسد که سطح فعالیت بیولوژیک آن تغییر نمی‌کند. glial growth factor (GGF) موجب تحریک تکثیر سلول شوان می‌شود و سطح بالایی از GGF در خون بیماران مبتلا به نوروفیروماتوز تیپ II و بیمارانی که دچار نوروم آکوستیک یک طرفه اسپورادیک هستند دیده شده است [6]. افزایش mRNA که fibroblast growth factor (FGF) از روی آن گد می‌شود در شوانوم وستیبولار پیدا شده است.

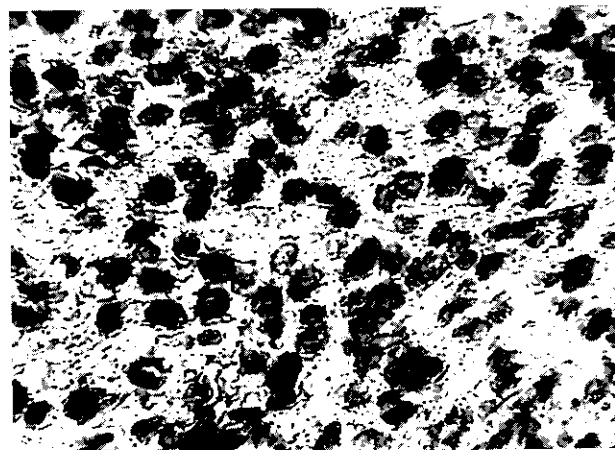
FGF یک میتوزن قوی برای بسیاری از انواع بافت همبند است [7]. FGF mRNA در مننژیوما بالا نیست، در حالی که مننژیوم همراه با شوانوم وستیبولار در بیماران مبتلا به نوروفیروماتوز تیپ II دیده می‌شود. یک ماده تحریک‌کننده رشد دیگر که ممکن است در پاتوژنز شوانوم وستیبولار نقش داشته باشد Platelet derived growth factor (PDGF) است. ژن این پلی‌پپتید بر روی کروموزوم ۲۲ نزدیک ژن نوروفیروماتوز تیپ II قرار دارد.

بر اساس مطالعات بالینی و آزمایشگاهی فراوان اثر احتمالی هورمونهای جنسی بر روی رشد شوانوم وستیبولار پیشنهاد شده است. از نظر تعریف ژنتیکی اثر پایه‌ای در نوروفیروماتوز I و نوروفیروماتوز تیپ II دیده شده است این مطلب بر اساس این شواهد است که بیماران مبتلا به NFII که از مادر مبتلا به دنیا می‌آیند morbidity بیشتری نسبت به بیمارانی دارند که از پدر مبتلا به دنیا می‌آیند [8]. مطالعات بالینی انسیدانس بالاتری از شوانوم وستیبولار در خانمها نسبت به آقایان نشان داده است. به علاوه شروع نوروفیروماتوز تیپ II ممکن است در خانمها زودتر از آقایان باشد. همچنین ممکن است سرعت رشد شوانوم وستیبولار در حاملگی افزایش یابد [9-10]. در مطالعه ما نیز گرفتاری خانمها شایعتر از مردان بوده‌اند (۱/۳۸). در یکی از بیماران نورینوم آکوستیک در سه ماهه سوم حاملگی تشخیص داده شد. بیمار با علائم اختلال شنوایی تعادل و پارزی فاسیال مراجعه کرده بود. بیمار هیدروسفالی داشت و علائم در طی حاملگی تشدید یافته بود در گزارشات داده شده علائم شوانوم وستیبولار در ۳-۴ ماه آخر حاملگی شروع یا تشدید می‌یابد و بعضی از این شوانوم وستیبولارها دارای پذیرنده استروژن هستند [11] ولی در بیمار حامله ما پذیرنده استروژن پروژسترون پیدا نشد.

بر روی این تومور وجود ندارد و هیچکدام استفاده آن را در درمان شوانوم وستیبولار توصیه نمی‌کنند [17, 14-13].  
با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد انجام روشهای ایمنو هیستوشیمی در بررسی پذیرنده‌های استروژن و پروژسترون در نمونه‌های بزرگتر در کلیه انواع تومورهای مغزی بخصوص شوانوم وستیبولار و مننژیوما و همین‌طور استفاده از داروهای ضد استروژن و پروژسترون به صورت مطالعات آینده‌نگر می‌تواند در درمان بسیاری از انواع تومورهای فوق من جمله شوانوم وستیبولار که به دلایلی رزکسیون کامل آنها ممکن نیست راهکارهای جدیدی را خلق کند.



شکل شماره ۱: نمونه پاتولوژی وستیبولار شوانوم؛ با رنگامیزی مخصوص رسپتور پروژسترون (با بزرگنمایی ۴۰) هسته رنگ گرفته است.



شکل شماره ۲: نمونه پاتولوژی وستیبولار شوانوم؛ با رنگامیزی مخصوص استروژن (با بزرگنمایی ۴۰) هسته رنگ گرفته است.

مطالعات متعددی جهت تعیین اثرات احتمالی هورمونهای جنسی استروژن، پروژسترون و آندروژن بر روی رشد شوانوم وستیبولار انجام شده است [17-12]. اولین بار پذیرنده استروژن در سال ۱۹۸۱ کشف شده است [14].  
این مطالعات نتایج مختلفی را گزارش کرده‌اند بعضی از محققین اثری از پذیرنده‌های پروژسترون و استروژن را در شوانوم وستیبولار پیدا نکردند [17, 15]. ولی اکثر محققین پذیرنده پروژسترون را پیدا کردند، در حالی که پذیرنده استروژن در تومورها موجود نبوده است [14-12]. به‌طور کلی وجود پذیرنده استروژن در مطالعات مختلف بین 0-19% و پذیرنده پروژسترون 0-52/6% گزارش شده است و به‌جز در یک مطالعه، در بقیه مطالعات تعداد تومورهای دارای پذیرنده پروژسترون بیشتر از استروژن بوده‌اند [18].

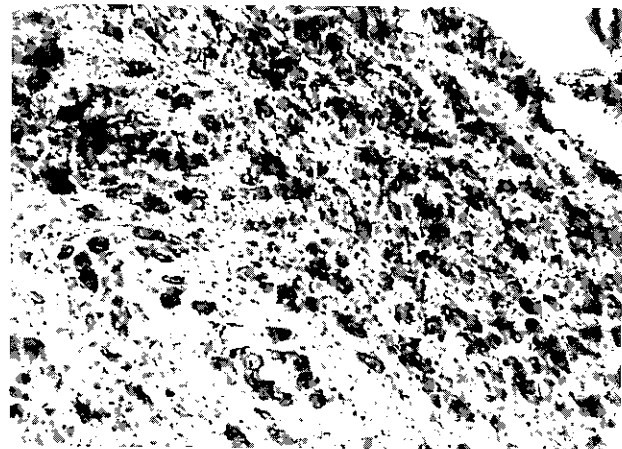
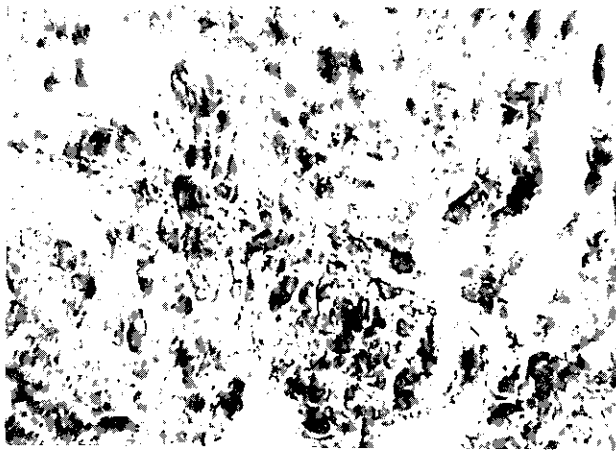
در حالی که در مطالعه ما پذیرنده‌های استروژن در 54/9% بیماران و پذیرنده‌های پروژسترون در 58/1% پیدا شده که از تمام گزارشات فوق بسیار بالاتر بوده، ضمناً ظهور هر دو پذیرنده بسیار به هم نزدیک بودند (54/9%) که بر خلاف مطالعات قبلی بود (8%) [18]. اختلاف در مطالعات مختلف و همچنین مطالعه ما می‌تواند ناشی از اختلاف در ارزشهای آستانه در بررسی ایمنو هیستوشیمی نمونه‌ها باشد.

Carroll و همکارانش mRNA پذیرنده استروژن و پروژسترون و آندروژن و گلوکوکورتیکوئیدها را در تومور شوانوم وستیبولار بررسی کردند که در مورد 33% تومورها، mRNA پذیرنده پروژسترون با PCR پیدا شد ولی mRNA پذیرنده استروژن پیدا نشد mRNA پذیرنده گلوکوکورتیکوئید در تمام بیماران (۱۰۰%) مثبت بود mRNA پذیرنده آندروژن در ۲ مرد دیده نشد [13].

در این مطالعه مانند مطالعات قبلی اختلافات معنی‌داری بین زن و مرد در مورد بروز پذیرنده (استروژن و پروژسترون مشاهده نشد [18, 14-13].

همچنین در مطالعه ما سن تأثیری در بروز این پذیرنده‌ها نداشت. در این مطالعه ارتباطی بین علائم و شدت آنها و بروز این پذیرنده‌ها دیده نشد. در مطالعات مختلف شواهدی دال بر اثر پذیرنده‌ها بخصوص استروژن در تغییر رشد این تومورها دیده نشده است [18, 12].

به‌طور کلی اکثر محققین بر این عقیده هستند که هنوز شواهد کافی دال بر اثرات آنتی استروژن و آنتی پروژسترونها



شکل شماره ۴- نمونه پاتولوژی وستبولر شووانوم: با رنگ آمیزی مخصوص رسپتور استروژن (با بزرگنمایی ۴۰) هسته رنگ گرفته است.

شکل شماره ۳- نمونه پاتولوژی وستبولر شووانوم: با رنگ آمیزی مخصوص رسپتور پروژسترون (با بزرگنمایی ۴۰) هسته رنگ گرفته است.

### خلاصه

هدف: در این مطالعه حضور پذیرنده‌های استروژن و پروژسترون در تومور شووانوم وستبولر معر مورد بررسی قرار گرفته است.

روش مطالعه: در این مطالعه ۳۱ بیمار مبتلا به شووانوم وستبولر که بین سالهای ۱۳۷۳-۱۳۸۰ مورد عمل جراحی واقع شده‌اند به صورت رتروسپکتیو مورد مطالعه قرار گرفتند. بلوکها پارافینه از نظر وجود پذیرنده‌های پروژسترون و استروژن توسط روشهای ایمنوهیستوشیمی بررسی شدند. اطلاعات به دست آمده بیماران همراه با علائم کلینیکی، محل تومور، نوع عمل جراحی و اندازه تومور در پرونده‌های بیماران مورد مطالعه قرار گرفت و میزان حضور پذیرنده‌ها بر اساس متغیرهای متفاوت بررسی شد.

نتایج: بیماران شامل ۱۸ خانم (۵۸/۱٪) و ۱۳ مرد (۴۱/۹٪) با سن متوسط ۴۰/۹ سال بودند. شایعترین علامت کاهش شنوایی بود (۲۵ بیمار) در ۱۱ بیمار (۳۵/۵٪) تومور در CPA راست و در ۱۹ بیمار (۶۱/۳٪) در طرف چپ بود. یک بیمار مبتلا به نوروفیروماتوز تیپ II تومور دو طرفه داشت. ۱۸ بیمار (۵۸/۱٪) پذیرنده پروژسترون داشتند و در ۱۷ بیمار (۵۴/۸٪) پذیرنده استروژن یافت شد. هیچ نوع ارتباطی بین خصوصیت بیماران (جنس، سن، محل تومور) و شیوع پذیرنده استروژن مشاهده نشد ( $p = 0.526$ ,  $p = 0.102$ ,  $p = 0.524$ ). همچنین در مورد پروژسترون هم هیچ گونه ارتباطی مشاهده نشد ( $p = 0.739$ ,  $p = 0.253$ ,  $p = 0.466$ ).

نتیجه‌گیری: از آن جهت که در این مطالعه پذیرنده‌های استروژن و پروژسترون در تعداد قابل توجهی از بیماران دیده شد پیشنهاد می‌کنیم که توجه بیشتری به این پذیرنده‌ها در شووانوم وستبولر و نقش آنها در درمان بشود.

## REFERENCES

1. Slapak CA, Kufe DW: Principles of cancer therapy. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al: Harrison's principles of internal medicine. New York: McGrawHill, 1998: 523-537.
2. Cushing H. Tumors of the nervus acusticus and the syndrome of the cerebello-pontile angle. Philadelphia: WB Saunders, 1917.
3. Mahaley MS, Mettlin C, Natarajan N, Laws ER, Peace BB. Analysis of patterns of care of brain tumor patients in the United States: a study of the brain tumor section of the AANS and CNS and the Commission on Cancer of the ACS. Clin Neurosurg 36:347-352, 1990.
4. Zulch KJ. Epidemiology of brain tumors: General statistical and biological data. In: Brain Tumors. Their Biology and Pathology. 3rd ed. Berlin, Springer-Verlag, 85-114, 1986.
5. Bozzetti C, Camisa R, Nizzoli R, Manotti L, Guazzi A, Naldi N et al: Estrogen receptors in human meningiomas: Biomechanical and immunohistochemical evaluation. Surg Neurol 43:230-4, 1995.
6. Brockes JP, Breakefield XO, Martusa RL. Glial growth factor like activity in Schwann cell tumors. Ann Neurol 20:317-322, 1986.
7. Murphy PR, Myal Y, Sato Y, Sato R, West M, Friesen HG. Elevated expression of basic fibroblast growth factor messenger ribonucleic acid in acoustic neuromas. Mol Endocrinol 3:225-31, 1989.
8. Kanter WR, Eldridge R. Maternal effect in central neurofibromatosis. Lancet 2:903, 1978.
9. Allen J, Eldridge R, Koerber T. Acoustic neuroma in the last months of pregnancy. AMJ Obstet Gynecol 199:516-520, 1974.
10. Hall JG. Possible maternal and hormonal factors in neurofibromatosis. Adv Neurol 29:125-131, 1981.
11. Doyle KJ, Luxford WM. Acoustic neuroma in pregnancy. Am J Oto 15:113, 1994.
12. Labit-Bouvier C, Crebassa B, Bouvier C, Andrac-Meyer et al: Clinicopathological growth factors in vestibular schwannomas: a morphological and immunohistochemical study of 69 tumors. Acta Otolaryngol 120: 950-954; 2000.
13. Carroll RS; Zhang JP; Black PM. Hormone receptors in vestibular schwannomas. Acta Neurochir (wien) 139:188-92; 1997.
14. Siglock TJ; Rosenblatt SS; Finck F; House WF; Hitselberger WE. Sex hormone receptors in acoustic neuromas. Am J Oto 11:237-9 1990.
15. Klinken L; Thomsen J; Rasmussen BB; Wiet RJ; Tos M. Estrogen and progesterone receptors in acoustic neuromas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 116:202-4; 1990.
16. Filipo R; Petrangeli E; Monini S; Ortolani F; Gulino A; Barbara M; Frati L. Expression of steroid receptors in acoustic neuroma. Clin



- Otolaryngol, 20:413-7; 1995.
17. Curley JW; Ramsden RT; Howell A; Healy K; Lyc RH. Oestrogen and progesterone receptors in acoustic neuroma. *J Laryngol Otol*, 104:865-7, 1990.
18. Monsell EM; Wiet RJ. Estrogen and progesterone binding by acoustic neuroma tissue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103:377-9, 1990.