

## بررسی رابطه پروتوانکوژن HER<sub>2</sub> 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 زابری<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 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، جهش در ژن HER<sub>2</sub> است. در این مطالعه ارتباط بین گیرنده‌های استروژن - پروژسترون و پروتوانکوژن HER<sub>2</sub> 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 ایمنووهیستوشیمی وضعیت گیرنده استروژن و پروژسترون و انکوژن HER<sub>2</sub> تعیین گردید.

**یافته‌ها:** ۶۳٪ بیماران HER<sub>2</sub> مثبت و ۳۶٪ 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 ژن HER<sub>2</sub>، توجه خاصی را به این مارکر در تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان در ایران جلب می‌نماید. بدون شک این مطالعه به تنهایی 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.

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

### مقدمه

ابتدایی قابل درمان هستند. در این بیماران نقش درمانهای کمکی (شیمی درمانی 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 منظور نشده‌اند) و دومین علت مرگ بدخیمی‌ها پس از سرطان ریه است (۱،۲). در ایالات 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 (۷۰-۸۰ درصد) در مراحل

هماتوکسیلین انوزین (H&E) رنگ‌آمیزی گردید و نوع تومور، درجه بدخیمی بر اساس معیارهای Nottingham modified Bloom Richardson و تعداد عقده‌های لنفاوی درگیر تعیین گردید. همچنین از تومور برش‌های سه میکرونی دیگر تهیه و بوسیله تکنیک ایمنو‌هیستوشیمی، گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR) و پروتوانکوزن HER<sub>2</sub> رنگ‌آمیزی 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  $49 \pm 11/2$  سال (۷۵-۲۵ سال) بود. ۶۳٪ بیماران HER<sub>2</sub> مثبت و ۳۷٪ 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 درگیری غدد لنفاوی زیر بغل مشاهده نشد، ولی در ۵۸٪ بیماران درگیری غدد لنفاوی زیر بغل مشاهده شد. میانگین اندازه تومور  $2 \pm 3/7$  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 درگیر ارتباط معنی‌داری بدست آمد ( $p=0/007$ ).

آزمون آماری همبستگی اسپیرمن ارتباط معنی‌دار میان اندازه تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر نشان داد ( $r=0/239$ ،  $p=0/015$ ). 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 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 زیر بغل، گیرنده استروژن و پروژسترون اشاره کرد. از جمله فاکتورهای مطرح در پیش‌آگهی، جهش در ژن پروتوانکوزن HER<sub>2</sub> است که مطالعات متعدد در زمینه نقش آن در پیش‌آگهی نتایج متناقضی را ارائه کرده‌اند. در مورد شیوع جهش ژن HER<sub>2</sub> مطالعه‌ای

مگر با شناخت بیشتر عوامل جدید و مؤثر در پیش‌آگهی و عود بیماران (۴،۵).

تعداد فاکتورهای پیش‌آگهی 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 پروليفراتیو، انکوژنهای تومور و وضعیت آنتی انکوژن‌ها اشاره کرد (۶). اخیراً توجه زیادی به تقویت (amplification) و افزایش بیان انکوژن HER<sub>2</sub> شده است. HER<sub>2</sub> 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<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 پیش‌آگهی مثل گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، اندازه تومور و درگیری 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 بافر 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 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<sub>2</sub> یافت نشد. همچنین هیچ‌کدام از یافته‌های موثر در پیش‌آگهی با HER<sub>2</sub> ارتباطی نداشتند (۱۳). نتایج این مطالعه مشابه مطالعه ما می‌باشد و بیانگر اینست که HER<sub>2</sub> در ارتباط با پیش‌آگهی نقشی ندارد.

شیوع بالای جهش ژن 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 رانو در کشور هند انجام شد، شیوع بالای جهش در ژن HER<sub>2</sub> 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<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 ژاپنی 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

1. Ursin G, Bernstein 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*. 7<sup>th</sup> edi, New York, Mc Graw-Hill, 1999; p: 533-92.
4. Devitavincet T, Hellmans Rosenberg SA. *Principles and practice of oncology*. 6<sup>th</sup> edi, Philadelphia: J.B.Lippincott company, 2001; p: 1633.
5. Perez CA, Brady LW. *Principles and practice of oncology*. 6<sup>th</sup> edi, Washington university, Lippincott Roven, 1998; p:1289.
6. Hortobagay 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*. 5<sup>th</sup> 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 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-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