

## فاکتور رشد اپی‌درمال در سرطان پستان و رابطه‌ی آن با درگیری گره‌های لنفاوی

دکتر مژگان مختاری<sup>۱</sup>، دکتر احمد سبحان<sup>۱</sup>، دکتر هومان روزبهی<sup>۲</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** با توجه به این که سرطان پستان در راس بدخیمی های زنان قرار دارد، بررسی همه جانبه و مفصل این معضل حایز اهمیت است. یکی از مسائل مورد بحث در سرطان پستان وجود گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال در پیش آگهی بیماری می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی این گیرنده در سرطان پستان و رابطه‌ی آن با درگیری گره های لنفاوی در سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۱ در اصفهان انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی بر روی ۴۳ مورد سرطان پستان انجام شد. نمونه گیری به روش آسان و معیار ورود به مطالعه وجود سرطان اولیه و مهاجم پستان بود. از بلوک های پارافینی نمونه های پاتولوژیک، مقاطع ۶ میکرونی تهیه و به دو روش هماتوکسیلین - ائوزین و ایمونوهیستوشیمی، به ترتیب برای تشخیص نمونه‌ها و تعیین گرفتاری غدد لنفاوی و نیز تعیین گیرنده‌های فاکتور رشد اپی‌درمال، رنگ آمیزی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های دو انجام شد.

**یافته‌ها:** از ۴۳ نمونه سرطان پستان ۱۶ مورد دارای گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال بودند که از این تعداد ۱۲ مورد گره لنفی گرفتار داشته و در ۴ مورد گره لنفی فاقد درگیری تومورال بود. ۳۸ مورد از سرطان‌های مورد بررسی کانسرداکتال مهاجم و ۵ مورد کانسر لوبولر مهاجم بودند. ۳۰ مورد از کل سرطان‌های مورد بررسی دارای درگیری غدد لنفاوی و بقیه فاقد درگیری بودند. رابطه‌ی معنی داری بین وجود گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال و درگیری گره لنفی و نیز با نوع سرطان وجود نداشت.

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** به نظر می‌رسد بررسی گره لنفاوی مهم‌تر از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای تعیین پیش آگهی در سرطان پستان باشد. خارج کردن دقیق گره لنفی توسط جراح و بررسی آن توسط پاتولوژیست هنوز مهم‌تر از آزمایشات پاراکلینیکی دیگر است.

**واژگان کلیدی:** سرطان پستان، گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال، گره لنفاوی

### مقدمه

حاوی گروهی میتوزن یکسان از نظر ساختمانی بوده که با وجود کثرت اعضا دارای یک گیرنده هستند. این گیرنده‌ها دارای فعالیت تیروزین کینازی بوده و باعث فعال شدن توالی میتوز و تکثیر سلول‌ها می‌شود و حتی در برخی جهش‌ها بدون وجود لیگاند، علائم رشد را ارسال می‌کنند. برخی تومورهای انسانی این گیرنده را به فراوانی بیان می‌کنند و به نظر می‌رسد تومورهایی که یکی از پروتیین های متصل شونده به گیرنده‌ی مذکور را تقویت می‌کنند، مهاجم تر باشند (۴). اما در مورد رابطه‌ی متاستاز به عقده‌های لنفاوی در کارسینوم‌های مهاجم پستان و وجود گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمی اختلاف نظر وجود دارد. در مطالعه‌ی سانیسبرگ و هم‌کاران نشان

سرطان پستان طبق اظهار بعضی منابع شایع‌ترین بدخیمی زنان محسوب می‌شود و به همین علت دقت زیادی در تشخیص و تعیین پیش آگهی آن لازم است. در تعیین پیش آگهی این بیماری یکی از مهم‌ترین عوامل، درگیری گره لنفی توسط تومور می‌باشد (۱). تعیین این مهم نیازمند اعمال جراحی رادیکال متبحرانه و وقت گیر بوده که در نهایت نیز با موفقیت زیادی جهت خارج کردن عقده‌های لنفاوی با تعداد کافی برای تعیین پیش آگهی هم راه نمی‌باشد (۲،۳). فاکتور رشد اپی‌درمال شامل تعدادی پروتیین می‌باشد که

۱ متخصص پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲ دستیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مجاور نموده، سپس مرحله‌ی اصلی انجام می‌شد. در مرحله‌ی اصلی لام به مدت ۵ دقیقه با آب اکسیژنه ۳ درصد مجاور شده و بعد شستشو با آب مقطر انجام و با آنتی بادی منوکلونال گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال به مدت ۱۰ دقیقه مجاور می‌شد و سپس محلول لینک<sup>۱</sup> به مدت ۱۰ دقیقه، محلول استرپتاویدین<sup>۲</sup> به مدت ۱۰ دقیقه، کروموژن دی آمینوبنزیلیدین (DAB) به مدت ۵ دقیقه، هوماتوکسیلین ۳۰ ثانیه و آمونیاک ۰/۵ درصد به مدت ۳۰ ثانیه مورد استفاده قرار می‌گرفت. پس از آماده شدن، لام‌ها توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفته و نتایج مثبت و منفی در جداول جداگانه ثبت می‌شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون کای دو استفاده شد.

#### یافته‌ها

از ۴۳ مورد سرطان پستان مورد بررسی ۳۰ مورد (۶۹/۸ درصد) دارای درگیری گره‌های لنفاوی بودند که ۱۸ مورد از آن‌ها (۶۶/۷ درصد) از نظر گیرنده‌ی فاکتور اپی‌درمال منفی بوده و تنها ۱۲ مورد (۳۳/۳ درصد) آن‌ها دارای گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال بودند. از بین ۱۳ مورد سرطان‌های بدون درگیری غدد لنفاوی، ۴ مورد (۳۰/۷ درصد) از نظر گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال مثبت و بقیه (۶۹/۳ درصد) از این نظر منفی بودند (جدول ۱).

در مجموع از ۴۳ مورد سرطان پستان بررسی شده ۱۶ مورد (۳۷/۲ درصد) دارای گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال بودند. هیچ گونه رابطه‌ی معنی داری بین وجود درگیری در غدد لنفاوی با مثبت بودن گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال یافت نشد. در ۱۸ مورد گره لنفی از نظر متاستاز مثبت، ولی رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی منفی بود و ۴ مورد هم گره لنفی منفی ولی رنگ آمیزی مثبت داشتند (جدول ۱) و رابطه‌ی معنی داری بین این دو مورد وجود نداشت.

از کل سرطان‌های بررسی شده، ۳۸ مورد سرطان داکتال

داده شد که بین وجود گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال با وضعیت گره‌های لنفاوی ارتباطی وجود ندارد (۵). در بررسی دیگری که توسط تروست انجام شد گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال به عنوان یک فاکتور ارزیابی کننده‌ی پیش آگهی و درگیری گره لنفی در نظر گرفته شد (۶). بویلاکوا و هم‌کاران نیز نشان دادند که گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال بدون توجه به نوع پاتولوژی سرطان پستان هیچ رابطه‌ای با وضعیت گره لنفی، درجه و اندازه‌ی تومور ندارد (۷).

با توجه به تناقضات موجود مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین فراوانی نسبی گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال در سرطان مهاجم پستان و ارتباط آن با درگیری عقده‌های لنفاوی در سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۱ در اصفهان پایه ریزی شد.

#### مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی بوده که بر روی ۴۳ مورد نمونه‌ی پاتولوژی سرطان مهاجم پستان همراه با عقده‌ی لنفاوی انجام شد. روش نمونه گیری، غیر احتمالی ساده و معیار ورود به مطالعه شامل نمونه‌ی سرطان پستان ثابت شده بود که متاستاز از سایر قسمت های بدن نباشد. نمونه‌های تومور پستان در یک ظرف فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شده و پس از تعیین مشخصات ماکروسکوپی نمونه، برش و آماده‌سازی بافت انجام می‌شد. سپس از هر نمونه دو برش ۶ میکرونی تهیه و بر روی اسلایدهایی با شماره‌ی مجزا به دو روش هوماتوکسیلین - اتوزین و روش ایمونوهیستوشیمی جهت گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال رنگ آمیزی شد. رنگ آمیزی فاکتور رشد اپی‌درمال شامل دو مرحله‌ی مقدماتی و اصلی بود. در مرحله‌ی مقدماتی لام‌های مورد نظر به مدت ۴۵ دقیقه در فور ۶۰ درجه سانتی گراد قرار می‌گرفت. سپس ۱۰ دقیقه در گزلیل، ۱۰ دقیقه در الکل ۱۰۰ درصد و ۶ دقیقه در الکل ۹۶ درصد قرار گرفته و سپس لام‌ها را در دمای ۳۷ درجه به مدت ۱۰ دقیقه با آنزیم تریسپین

<sup>۱</sup>Link

<sup>۲</sup>Streptavidin

مثبت است و ارتباط معنی داری بین وجود این گیرنده با نوع سرطان و درگیری عقده‌های لنفاوی وجود ندارد.

در سال ۱۹۸۵ سانیسبرگ و هم‌کاران در طی مطالعه‌ای که بر روی سرطان پستان انجام دادند، دریافتند که وجود گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال با وضعیت گره لنفی ارتباطی ندارد (۵). این نتیجه مشابه نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. بر خلاف تحقیق تروست در آوریل ۱۹۸۹ که نشان داد وجود گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال با درگیری گره لنفی و پیش‌آگهی ارتباط دارد (۶) در این پژوهش ارتباطی پیدا نشد. کم بودن تعداد نمونه می‌تواند دلیل معنی‌دار نشدن اختلاف دو گروه با و بدون درگیری غدد لنفاوی از نظر گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال در مطالعه‌ی حاضر باشد. بویلاکوا و هم‌کارانش در دانشگاه ونیز مشخص کردند که گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال بدون توجه به نوع پاتولوژی سرطان پستان هیچ رابطه‌ای با وضعیت گره لنفی، درجه و اندازه‌ی تومور ندارد (۷).

در مطالعه‌ی نیکلسون و هم‌کاران در دانشگاه نیوکاسل نشان داده شد که گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال بعد از درگیری گره‌های لنفی بهترین فاکتور پیش‌آگهی در تعیین طول عمر و مدت زمان خلاص بودن از بیماری می‌باشد (۸). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۹ توسط تیوام و هم‌کاران در دانشگاه هیروشیما ژاپن انجام شده بود، عنوان شده است که وضعیت گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال به خوبی با میزان تهاجم به لنفاتیک‌ها هم‌خوانی دارد ولی با تعداد گره لنفی دچار متاستاز هماهنگی و هم‌خوانی ندارد (۹).

در مطالعه‌ای در هلند رابطه‌ای بین گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال و وضعیت گره لنفی ملاحظه نشد (۱۰). در مطالعه‌ی ما رابطه‌ای بین گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال و درگیری گره لنفی وجود نداشت ولی در این مطالعه در مورد میزان تهاجم تحقیقی صورت نگرفت که انجام آن در آینده توصیه می‌شود. کوتسلینی و هم‌کارانش نیز نتایج مشابه مطالعه ما داشتند و مشاهده کردند که رابطه‌ی معنی‌داری بین گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال و

جدول ۱ - توزیع فراوانی درگیری گره‌های لنفاوی برحسب وجود یا عدم وجود گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال در ۴۳ مورد

سرطان پستان، اصفهان ۸۱-۱۳۸۰

درگیری گره لنفاوی	گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال	
	منفی	مثبت
ندارد	۹	۴
دارد	۱۸	۱۲
جمع	۲۷	۱۶

مهاجم (۸۸/۴ درصد) و ۵ مورد سرطان لوبولر مهاجم بودند. ۲۶ مورد از سرطان‌های داکتال مهاجم (۶۸/۴ درصد) دارای درگیری گره لنفی بوده و ۴۰ مورد از سرطان‌های لوبولر مهاجم (۸۰ درصد) دارای درگیری در گره لنفی بودند. رابطه‌ی معنی‌داری بین نوع سرطان با میزان درگیری عقده‌های لنفاوی یافت نشد.

هم‌چنین از ۳۸ مورد سرطان داکتال مهاجم ۲۲ مورد (۵۷/۹ درصد) از نظر گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال منفی و ۴۲/۱ درصد آن‌ها دارای گیرنده‌ی فوق بودند. هم‌همی افراد با سرطان لوبولر مهاجم از نظر گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال منفی بودند (جدول ۲). هیچ‌گونه رابطه‌ی معنی‌داری بین نوع سرطان و وجود فاکتور رشد اپی‌درمال یافت نشد.

جدول ۲ - توزیع فراوانی موارد مثبت و منفی گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال به تفکیک نوع سرطان پستان در ۴۳ نمونه‌ی مورد بررسی،

اصفهان ۸۱ - ۱۳۸۰

نوع سرطان	گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال	
	منفی	مثبت
کارسینوم داکتال مهاجم	۲۲	۱۶
کارسینوم لوبولر مهاجم	۵	۰
جمع	۲۷	۱۶

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال تنها در ۳۷/۲ درصد از سرطان‌های مهاجم پستان

گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال و درگیری گره‌های لنفی یافت نشد، هم‌چنین رابطه‌ی معنی‌داری بین گیرنده‌های فاکتور رشد اپی‌درمال و نوع سرطان و هم‌چنین بین نوع سرطان و درگیری گره لنفی یافت نشد به نظر می‌رسد بررسی گره لنفی مهم‌تر از انجام رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی در تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان باشد و خارج کردن دقیق گره لنفی توسط جراح و بررسی دقیق توسط پاتولوژیست برای این منظور هنوز مهم‌تر از آزمایشات پاراکلینیکی دیگر می‌باشد.

درگیری عقده‌ی لنفی وجود ندارد (۱۰).  
در سال ۲۰۰۰ پیرین و هم‌کارانش نیز رابطه‌ای بین گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی‌درمال و درگیری گره لنفاوی نیافتند، که شبیه یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بود (۱۱).  
هم‌چنین منصور و هم‌کارانش در دانشگاه الازهر مصر هم نتوانستند رابطه‌ای بین گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمال و درگیری گره لنفی بیابند (۱۲).  
از آنجا که در مطالعه‌ی حاضر رابطه‌ی معنی‌داری بین

## منابع

- 1 - Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8 th ed. St. Louis: Mosby Co: 1996; 1628-30.
- 2 - Tavassoli F. *Invasive Ductal Carcinoma*. In:Tavassoli F (editor). *Pathology of the Breast*. 2nd ed. USA: Mc Graw Hill Co; 1999: 375-86.
- 3 - Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Azzoparadi JG. *Carcinoma of the Breast*. in: Azzoparadi JG (editor). *Problems in Breast Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1979: 760.
- 4 - Price JE. *The Biology of Metastatic Breast Cancer*. USA: Mosby Co; 1990: 1313-20.
- 5 - Sanisburg JR, Malcom AJ, Appleton DR, et al. Presence of Epidermal growth factor receptor as indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Pathol* 1985; 38 (1) : 1225 -8.
- 6 - Torhost J. Pathologic - anatomic parameter for the prognosis of invasive breast cancer following amputation or saving the breast. *Helv Chil Acta* 1999; 55 (6): 823 9.
- 7 - Bevilacqua P, Casparini G, Dalfior S, Corradi G. Immunocytochemistry Bevilacqua of EGFR with monoclonal antibody in primary breast cancer patients. *Oncology* 1990; 47(4): 313-7.
- 8 - kling JG, berns PM. The clinical significance of epidermal growth factor receptor in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1999; 13 (1): 3 47.
- 9 - Nicolson S, Wright C. Epidermal growth factor recceptor as a marker for poor prognosis in node negative breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol biol* 2001; 37 (6): 811-4.
- 10 - Koutselini H, Markopolous C, Lambropoulous S, kanadarki C, Gogas J. Relationship of EGFR and vimentin expression and various prognostic factor in breast cancer patients. *Cytopathology* 2001; 6(1): 14-21.
- 11- Pirinen T, Liponen P, Syrjanen K. Expression of EGFR in breast cancer as related to clinical and prognostic factor. *Anticancer Res* 2000; 15(6):2835-40.
- 12 - Mansour DA, Zekri AR, Harvey J, Ahmady O. EGFR status and effect on breast cancer patients. *Anticancer Res* 2000; 17(48):3107-10.