

# مقایسه بیماران مبتلا به سرطان پستان در موقعیت متاستاتیک و غیرمتاستاتیک با توجه خاص به وضعیت گیرنده های هورمونی و Her-2

دکتر محمدرضا قوام نصیری<sup>۱</sup>، دکتر سودابه شهید ثالث<sup>۲\*</sup>، سعیده احمدی سیماب<sup>۳</sup>

۱. دانشیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطان های توپر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲. استادیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطان های توپر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳. کارشناس ارشد آمار، مرکز تحقیقات درمان تومورهای توپر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۲۳

## خلاصه

**مقدمه:** سرطان پستان، شایعترین سرطان زنان در جهان و ایران و بیشترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان ایرانی می باشد. تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سرطان پستان در سیر بیماری خود دچار متاستاز شده که عامل مهمی در شکست درمان، عوارض و مرگ و میر بیماران می باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه وضعیت بیماران مبتلا به سرطان پستان در موقعیت متاستاتیک و غیر متاستاتیک انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه توصیفی تحلیلی، پرونده ۱۶۱۵ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امید مشهد طی سال های ۹۰-۱۳۸۰ مورد ارزیابی قرار گرفت که از این تعداد، ۴۴۶ بیمار به سرطان پستان متاستاتیک مبتلا بودند. چک لیست اطلاعات با توجه به پرونده هر بیمار تکمیل شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های آماری کای دو و تی تست انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** از ۴۴۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک، ۱۰۰ بیمار (۲۲/۴٪) از بدو مراجعه دارای متاستاز و ۳۴۶ بیمار (۷۷/۶٪) طی درمان یا پیگیری دچار متاستاز شدند. بیشترین میزان متاستاز در استخوان (۴۵/۱٪) و پس از آن کبد (۲۰٪) بود. یافته های ایمونوهیستوشیمی نشان داد که در متاستاز مغز و کبد، اکثر موارد Her-2 مثبت بوده در حالی که در متاستازهای استخوان، اکثر بیماران Her-2 منفی بودند. بین دو گروه مورد مطالعه از نظر وضعیت قاعدگی، مکان متاستاز، میزان مثبت شدن گیرنده های هورمونی (استروژن و پروژسترون) و Her-2 ارتباط معنی داری وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** بیشترین موارد متاستاز سرطان پستان، استخوان می باشد (در اکثر این بیماران Her-2 منفی و گیرنده های هورمونی مثبت می باشند) اما در بیشتر بیماران دارای متاستازهای مغزی و کبدی، Her-2 مثبت بوده که در این ها پروگنوز بیماری بدتر می باشد و نیاز به توجه خاص برای استفاده از رژیم های درمانی مناسب خواهد بود.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، متاستاز، Her-2

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سودابه شهید ثالث، مرکز درمان سرطان های توپر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن:

۰۵۱۱-۸۴۶۱۵۱۸، پست الکترونیک: shahidsaless@mums.ac.ir

## مقدمه

سرطان پستان، شایعترین سرطان در بین زنان ایران و جهان و بیشترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان ایران می باشد. این بیماری در کشورهای غربی، بیشتر در سنین بعد از ۵۰ سال مشاهده می شود اما در ایران، سن بروز این بیماری حدوداً ۱۰ سال جوان تر است و بیشترین سن بروز آن ۵۰-۴۰ سال می باشد. در بسیاری از موارد، بیماران به دلیل عدم آگاهی از علائم بیماری، در مراحل پیشرفته مراجعه می کنند لذا اگر چه میزان بروز این بیماری در ایران حدود یک پنجم کشورهای غربی است، ولی متأسفانه مرگ و میر ناشی از آن به مراتب بیشتر است. تعداد قابل توجهی از بیماران فوق الذکر در سیر بیماری خود دچار متاستاز می شوند. از مهمترین عوامل پیشگویی کننده سیر بیماری، مرحله بیماری و ابتلاء غدد لنفاوی است. سایر عوامل مؤثر اثبات شده در پیش آگهی شامل وضعیت گیرنده های هورمونی استروژن، پروژسترون و درجه بدخیمی تومور می باشد (۱). در بسیاری از مطالعات گذشته، افزایش بیان پروتئین Her-2 در بافت تومورال به عنوان یک عامل پیش آگهی بد عنوان شده است که علت آن تمایل زیاد تومورهای Her-2 مثبت به تهاجم موضعی یا انتشار احشائی می باشد (۸-۳). متاستاز به سایر نواحی از طریق عروق خونی و یا لنفاتیك رخ می دهد. شایعترین مکان های متاستاز، استخوان، ریه، کبد، غدد لنفاوی منطقه ای و مغز می باشند (۱). بر اساس وضعیت گیرنده های هورمونی (ER، PR)<sup>۱</sup>، محل متاستاز متفاوت است؛ به عنوان مثال در بیماران با گیرنده استروژنی مثبت، معمولاً اولین محل انتشار بیماری به استخوان خواهد بود. در موارد Her-2 مثبت، تومورها تمایل به عود یا انتشار در احشاء دارند (۲). مطالعه حاضر با هدف مقایسه وضعیت بیماران مبتلا به سرطان پستان در موقعیت متاستاتیک و غیرمتاستاتیک شامل اندازه تومور اولیه، غدد لنفاوی منطقه ای، گیرنده های هورمونی، Her-2 و محل متاستاز انجام شد.

## روش کار

در این مطالعه هم گروهی گذشته نگر، پرونده ۱۶۱۵ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امید مشهد طی سال های ۹۰-۱۳۸۰ مورد ارزیابی قرار گرفت که از این تعداد، ۴۴۶ بیمار به سرطان پستان متاستاتیک مبتلا بودند. اطلاعات پاتولوژیک تومور شامل اندازه توده، ابتلاء غدد لنفاوی منطقه ای و محل متاستاز از پرونده بیماران استخراج شد. نتایج ارزیابی ایمنوهایستوشیمی نمونه های آسیب شناسی بیماران مورد بررسی قرار گرفت که در خصوص گیرنده هورمون استروژن و پروژسترون، مقادیر ۵٪ و بیشتر از آن و در مورد Her-2 موارد +۳ و +۲ تأیید شده با FISH مثبت در نظر گرفته شدند. چک لیست اطلاعات با توجه به پرونده هر بیمار تکمیل شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از روش های آمار توصیفی برای ارائه نتایج اولیه به صورت تعداد و درصد و نیز میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. جهت بررسی متغیرهای پیوسته و گسسته در دو گروه متاستاتیک و غیر متاستاتیک از آزمون های آماری کای دو و تی تست استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در این مطالعه میانگین سنی بیماران  $47/98 \pm 11/63$  سال با حداقل سن ۲۵ و حداکثر سن ۸۷ سال بود. از بین ۴۴۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک، ۱۰۰ بیمار (۲۲/۴٪) از بدو مراجعه دارای متاستاز و ۳۴۶ بیمار (۷۷/۶٪) طی درمان یا پیگیری دچار متاستاز شدند. به طور کلی میانگین سنی بیماران متاستاتیک  $49/63 \pm 12/63$  سال و بیماران متاستاتیک شده در طی دوره درمان  $47/51 \pm 11/29$  سال ارزیابی شد. از بین بیمارانی که از ابتدا با متاستاز مراجعه کردند، ۳۶ بیمار دارای گیرنده استروژن مثبت، ۳۷ بیمار دارای گیرنده پروژسترون مثبت و ۱۷ بیمار دارای

<sup>1</sup> Estrogen Receptor, Progesterone Receptor

ورود با متاستاز مراجعه کرده بودند، نشان داد میزان مثبت شدن گیرنده های هورمونی استروژن و پروژسترون و Her-2 در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ( $p > 0.05$ ). مقایسه وضعیت قاعدگی، مراحل مختلف تومور اولیه و ابتلاء غدد لنفاوی در دو گروه مورد مطالعه به تفکیک در جدول ۱ ارائه شده است.

Her-2 مثبت و از بین بیمارانی که طی درمان یا پیگیری متاستاتیک شدند، ۱۲۵ بیمار دارای گیرنده استروژن مثبت، ۱۲۰ بیمار دارای گیرنده پروژسترون مثبت و ۵۳ بیمار دارای Her-2 مثبت بودند. نتایج آنالیز آماری در مقایسه دو گروه بیمارانی که در طی درمان دچار متاستاز شده بودند و بیمارانی که از بدو

جدول ۱- مقایسه بیماران متاستاتیک و متاستاتیک شده

مقدار احتمال	آماره آزمون*	بیماران متاستاتیک شده		بیماران متاستاتیک		
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۲۴۴	۲/۸۲۴	۴۰/۲	۱۳۹	۳۳	۳۳	وضعیت منوپوز
		۳۹	۱۳۵	۳۹	۳۹	
		۲۰/۸	۷۲	۲۸	۲۸	
۰/۰۵	۳/۸۴۴	۱۲/۹	۳۴	۲۳/۹	۱۱	وضعیت ابتلاء غدد لنفاوی
		۸۷/۱	۲۳۰	۷۶/۱	۳۵	
۰/۰۰۱ >	۲۹/۸۳	۶/۶	۱۸	۰	۰	اندازه تومور
		۵۲/۹	۱۴۴	۳۹/۳	۲۲	
		۳۱/۲	۸۵	۲۵	۱۴	
		۹/۲	۲۵	۳۵/۷	۲۰	
۰/۶۵۷	۰/۱۹۷	۴۹/۳	۱۰۲	۴۹/۱	۲۸	Her-2
		۵۰/۸	۵۳	۵۱/۹	۱۷	
۰/۱۱۲	۲/۵۳	۵۲/۳	۱۳۷	۴۱	۲۵	گیرنده استروژن
		۴۷/۷	۱۲۵	۵۹	۳۶	
۰/۰۵۶	۳/۶۶۵	۵۳/۸	۱۴۰	۴۰/۳	۲۵	گیرنده پروژسترون
		۴۶/۲	۱۲۰	۵۹/۷	۳۷	

\*آزمون کای دو

معنی داری نداشتند ولی از نظر مراحل مختلف تومور اولیه ( $p < 0.001$ ) تفاوت معنی داری داشتند. با توجه به نتایج حاصل از داده های آماری از بیماران دو گروه، ۲۰۱ نفر (۴۵/۱٪) دارای متاستاز استخوان بودند و سایر موارد متاستاز شامل: ۸۹ نفر (۲۰٪) متاستاز کبد، ۸۹ نفر (۲۰٪) متاستاز ریه، ۵۵ نفر (۱۲/۳٪) متاستاز مغز و ۶ نفر (۱/۳٪) متاستاز به سایر نواحی بود. بر مبنای یافته های ایمنونوهیستوشیمی مشخص شد که در متاستاز مغز و کبد، اکثر بیماران Her-2 مثبت بودند در حالی که در متاستازهای استخوان، اکثر بیماران Her-2 منفی بودند (جدول ۲).

بر اساس نتایج جدول، بیشتر بیماران متاستاتیک در هنگام تشخیص، پری منوپوز بوده (۳۹٪) و ابتلاء غدد لنفاوی در اکثر موارد وجود داشت (۷۶/۱٪) و دارای تومور T2 (۳۹/۳٪) بودند. ولی در بیماران متاستاتیک شده، اکثر موارد پرمنوپوز (۴۰/۲٪) و دارای تومور T2 (۵۲/۹٪) بودند و در بیشتر بیماران، ابتلاء غدد لنفاوی وجود داشت (۸۷/۱٪) (پری منوپوز سن کمتر از ۴۴ سال، پری منوپوز سن بین ۴۴ تا ۵۵ سال و پست منوپوز، سن بالای ۵۵ سال در نظر گرفته شد). بیماران دو گروه متاستاتیک و متاستاتیک شده از نظر وضعیت منوپوز ( $p = 0.244$ ) و ابتلاء غدد لنفاوی ( $p = 0.05$ ) اختلاف

جدول ۲- مقایسه بیماران مبتلا به سرطان پستان بر حسب محل متاستاز

جمع	بیماران متاستاتیک شده		بیماران متاستاتیک		محل متاستاز
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۸۹	۲۰/۹	۷۱	۱۸	۱۸	ریه
۸۹	۱۹/۷	۶۷	۲۲	۲۲	کبد
۲۰۱	۴۲/۶	۱۴۵	۵۶	۵۶	استخوان
۵۵	۱۵	۵۱	۴	۴	مغز
۶	۱/۸	۶	۰	۰	سایر
-	۱۰۰	۳۴۰*	۱۰۰	۱۰۰	جمع

\*در ۶ مورد از بیماران متاستاتیک شده محل متاستاز نامعلوم بوده است.

## بحث

سرطان پستان، شایعترین سرطان زنان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان است که عوامل مختلفی در پیش آگهی آن دخالت دارند (۹). در ایران نیز سرطان پستان، شایع ترین سرطان در بین زنان محسوب می شود (۱۰). امروزه تعیین نوع درمان سرطان پستان همچنان بر اساس مرحله بالینی بیماری تعیین می شود که خود به وسیله پارامترهای پاتولوژی نظیر اندازه تومور، میزان ابتلاء غدد لنفاوی و وضعیت گیرنده های هورمونی مشخص می شود. مطالعه حاضر با هدف مقایسه بیماران مبتلا به سرطان پستان در موقعیت متاستاتیک و غیر متاستاتیک انجام شد. انسانی و همکاران (۲۰۰۵) در بررسی شاخص های بیولوژیک پیش آگهی دهنده و پیشگویی کننده و تأثیر آنها در بقای یک گروه از بیماران مبتلا به سرطان پستان دریافتند که فقط ارتباط آماری معنی داری بین افزایش درجه بدخیمی تومور و فقدان بروز گیرنده پروژسترونی وجود دارد (۱۱). در مطالعه حاضر مشخص شد که بین بیماران دو گروه متاستاتیک و دچار متاستاز شده از نظر وضعیت یائسگی، مراحل مختلف تومور اولیه و ابتلاء غدد لنفاوی منطقه ای اختلاف معنی داری وجود ندارد. گیرنده های هورمونی رایج در مطالعه سرطان پستان، استروژن و پروژسترون می باشند. میزان مثبت بودن سرطان از نظر گیرنده های هورمونی، بیانگر درجه تمایز و نوع بافت شناسی سلول های ضایعه است و به طور مستقیم با سن و وضعیت قاعدگی بیماران ارتباط دارد (۱۳). امروزه با توجه به جایگاه خاص هورمون درمانی در

سرطان پستان، بیشترین تأثیر آن زمانی مطرح است که میزان این گیرنده ها مثبت باشد (۱۴، ۱۵). در مطالعه حاضر میزان مثبت شدن گیرنده های هورمونی استروژن و پروژسترون و Her-2 در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. در مطالعه دونگ وی و همکاران (۲۰۰۹) در چین، استخوان، شایع ترین محل متاستاز دور دست (۵۶/۴٪) در سرطان پستان بود و پس از آن ریه، کبد، مغز و پلور قرار داشتند (۱۶). در مطالعه ایراوان و همکاران (۲۰۰۸) در اندونزی نیز شایعترین محل متاستاز، استخوان و سپس ریه و کبد بود (۱۷). سایر مطالعات نیز نتایج مشابهی گزارش کردند (۱۹-۱۷). در مطالعه حاضر نیز بیشترین میزان متاستاز، استخوان (۴۵/۱٪)، متاستاز کبد (۲۰٪)، متاستاز ریه (۲۰٪)، متاستاز مغز (۱۲/۳٪) و ۶ مورد (۱/۳٪) متاستاز سایر بود. نتایج مطالعه مکاریان و همکاران (۲۰۱۱) در تعیین عوامل خطر بروز متاستاز در زنان مبتلا به سرطان پستان نشان داد که متاستاز به ریه، شایع ترین مکان (۴/۷٪) و پس از آن به ترتیب استخوان (۲/۶٪)، دیگر مکان ها (۱/۱٪) و کبد (۰/۳٪) بودند (۲۰).

## نتیجه گیری

بیشترین موارد متاستاز سرطان پستان، استخوان می باشد (در اکثر این بیماران Her-2 منفی و گیرنده های هورمونی مثبت می باشند) اما در بیشتر بیماران دارای متاستازهای مغزی و کبدی، Her-2 مثبت بوده که در این ها پروگنوز بیماری بدتر می باشد و نیاز به توجه خاص برای استفاده از رژیم های درمانی مناسب خواهد بود.

که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و کلیه همکاران محترم بیمارستان امید

## منابع

- Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Laerence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;2011:1401-45.
- Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Clin Breast Cancer 2004 Feb;4(6):415-9.
- Cho HS, Mason K, Ramyor KX, Stanly AM, Gabell SB, Denney DW, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with Herceptin Fab. Nature 2003 Feb 13;421(6924):756-60.
- Wilton CJ, Reeve JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JM. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinase in breast cancer. J Pathol 2003 Jul;200(3):290-7.
- Joenson H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V. Amplification of erb-b2 and erb-b2 expression are superior to ER status as risk factor for distance recurrence in patient T1N0M0 breast cancer. Clin Cancer Res 2003;9(3):223-309.
- Wang-Rodriguez J, Cross K, Callagher S, Djahanban M, Armstrong JM, Wiedner N, et al. Male breast cancer correlation of ER, PR, Ki-67, Her2 Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. Mod Pathol 2002 Aug;15(8):853-61.
- Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Chinchilli V, Engle L, et al. Eleuated serum Her-2/neu level predicts decrease response to hormone thrapy in metatatic breast cancer. J Clin Oncol 2002 Mar 15;20(6):1467-72.
- Wuy Kan H, Chilar R, Vadgama. Prognostic value of plasma HER-2/neu in African American and Hispanic woman with breast cancer. Int J Oncol 1999 Jun;14(6):1021-37.
- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001 Mar;2(3):133-40.
- Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahan AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev 2004 Jan-Mar;5(1):24-7.
- Ensani F, Hadad P, Hajsadegi N. [Evaluation of predictive and prognostic factors and their effects on survival rate in a group patients with breast carcinoma] [Article in Persian]. Iran J Surg 2005;13(2):69-76.
- Sirati F, Yadegari K. [Determination of the correlation between Her-2 tumor factor and invasion of breast cancer to axillary lymph nodes in patients undergoing mastectomy in Cancer Institute, 2001-2003]. [Article in Persian]. Razi J Med Sci 2004;11(43):781-7.
- Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Malignant tumors of the breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;2001:1651-99.
- Wood WC, Muss HB, Solin LJ, Olopade OI. Malignant tumors of the breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005:1415-70.
- Blank KL, Beenkem SW, Copeland EM. The Breast. In: Brunicardi FC, Schwartz SI. Principles of surgery. 8<sup>th</sup> ed. New York:McGraw- Hill;2005:453-501.
- Gao D, Du J, Cong L, Liu Q. Risk factors for initial lung metastasis from breast invasive ductal carcinoma in stages I-III of operable patients. Jpn J Clin Oncol 2009 Feb;39(2):97-104.
- Irawan C, Hukom R, Prayogo N. Factors associated with bone metastasis in breast cancer: a preliminary study in an Indonesian population. Acta Med Indones 2008 Oct;40(4):178-80.
- Alexandria TP, Vicente V, Bryan TH. Metastatic breast cancer. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, editors. The MD Anderson manual of medical oncology. New York:McGraw-Hill;2006:464.
- Theriault RL, Hortobagyi GN. Bone metastasis in breast cancer. Anticancer Drugs 1992 Oct;3(5):455-62.
- Mokarian F, Abdeyazdan N, Motamedi N, Tabesh P. [Risk factors of metastasis in women with breast cancer] [Article in Persian]. J Isfahan Med School 2012 Mar;29(171):1-12.