

## تغییرات ژن TP53، استروژن و پروژسترون در مبتلایان به سرطان پستان

دکتر فاطمه حقیقی<sup>۱</sup> - دکتر مراد هاشم‌زهی<sup>۲</sup> - سید علیرضا سعادتجو<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به شیوع سرطان پستان در جهان، کشور و در منطقه بیرجند و تفاوت‌های منطقه‌ای، نژادی و قومی در فراوانی نسبی موتاسیون ژن P53، مطالعه حاضر به منظور تعیین فراوانی نسبی تغییرات ژن P53، استروژن و پروژسترون در مبتلایان به سرطان پستان انجام شد.

**روش تحقیق:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی تمام نمونه‌های پاتولوژی مبتلایان به سرطان پستان، ثبت شده در درمانگاه‌های آسیب‌شناسی شهر بیرجند طی سالهای ۸۲-۱۳۸۱ مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تعیین نوع سرطان از بلوک‌های پارافینی، لام تهیه شد. پس از حذف پارافین توسط رنگ‌آمیزی اختصاصی، آزمایش‌های ایمونوهیستوشیمی با استفاده از کیت‌های P53، استروژن و پروژسترون (ساخت شرکت داکو دانمارک) انجام شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون آماری Chi-Square در سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** در مجموع، ۵۱ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند؛ تمام بیماران مؤنث، بیشتر آنان بالاتر از ۴۸ سال (۵۴/۹٪)، ساکن شهر (۶۲/۷٪) و خانه‌دار (۸۲/۴٪) بودند. در ۱۲ نفر (۲۳/۵٪) گیرنده‌های استروژن، در ۱۱ نفر (۲۱/۶٪) گیرنده‌های پروژسترون و در ۱۴ نفر (۲۷/۵٪) گیرنده‌های P53 مثبت بود. اختلاف معنی‌داری از نظر فراوانی نسبی گیرنده‌های مذکور در دو رده سنی و نیز ساکنین شهری و روستایی وجود نداشت ولی درصد بیشتری از خانم‌های شاغل (۶۶/۷٪) نسبت به خانم‌های خانه‌دار (۱۴/۳٪) دارای گیرنده‌های استروژن مثبت بودند ( $P < 0/001$ ). فراوانی نسبی گیرنده‌های پروژسترون و P53 در خانم‌های شاغل نسبت به خانه‌دار بیشتر بود ولی از نظر آماری معنی‌داری نبود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و شیوع روزافزون سرطان پستان و اهمیت شناسایی گیرنده‌های هورمونی و تغییرات ژنتیک در درمان و پیش‌آگهی بیماران، توصیه می‌شود مطالعات بیشتری با حجم نمونه بیشتر برای کمک به امر درمان و پیش‌آگهی بهتر بیماران انجام شود.

**کلید واژه‌ها:** سرطان؛ P53؛ استروژن؛ پروژسترون؛ پستان

افق‌دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گناباد (دوره ۱۲؛ شماره ۲؛ تابستان سال ۱۳۸۵)

دریافت: ۱۳۸۴/۱۲/۱۴ اصلاح نهایی: ۱۳۸۵/۹/۱۶ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۰/۱

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤول؛ استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند  
آدرس: بیرجند- بیمارستان امام رضا (ع) - آزمایشگاه آسیب‌شناسی  
تلفن: ۰۵۶۱-۲۲۲۹۹۳۰ نمابر: ۰۵۶۱-۴۴۲۰۴۲۰ پست الکترونیکی: haghhighifa@yahoo.com  
<sup>۲</sup> استادیار گروه آموزشی جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند  
<sup>۳</sup> عضو هیأت علمی دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

## مقدمه

پس از بیماریهای قلب و عروق، سرطان شایعترین علت مرگ است؛ سرطان پستان شایعترین نوع سرطان در زنان بیشتر کشورهای جهان و دومین علت مرگهای ناشی از سرطان پس از سرطان ریه می باشد (۱). عوامل خطر ساز متعددی در بروز سرطان مؤثر است و تصور می شود که حدود ۵٪-۱۰٪ از سرطانهای پستان ناشی از جهش های موروثی و اختصاصی باشند (۱).

سه رده از ژن های تنظیمی طبیعی شامل: پروتوانکوژن های تشریح کننده رشد، ژن های سرکوبگر سرطان (مهارکننده رشد) و ژن هایی که مرگ برنامه ریزی شده یا آپوپتوز را تنظیم می نماید، اهداف اصلی آسیب ژنتیکی می باشند (۲). ژن سرکوبگر TP53 یکی از شایعترین ژن هایی است که در سرطان ها دچار جهش می شود. TP53 می تواند اثرات ضد تکثیر اعمال کند ولی اثر مهم دیگر آن تنظیم آپوپتوز است. TP53 از طریق فرایندهای ناشناخته ای آسیب DNA را حس می کند و به وسیله ایجاد توقف در مرحله G1 و القای ژن های ترمیم کننده DNA به ترمیم آن کمک می نماید. سلولی که دچار آسیب DNA شود و قادر به ترمیم آن نباشد، به وسیله TP53 به سمت آپوپتوز هدایت می شود (۲-۴).

با توجه به این فعالیتها، TP53 را می توان بحق «پاسدار ژنوم» نامید (۱). در صورت فقدان هموزیگوت TP53 آسیب DNA ترمیم نمی شود و جهش ها در سلول های در حال تقسیم تثبیت می گردند. سرطان های انسانی از جمله کارسینومای ریه، کولون و پستان که سه علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان هستند، دارای فقدان هموزیگوت ژن TP53 می باشند (۱).

همچنین حدود نیمی از زنان مبتلا به سرطان ارثی پستان، جهش هایی در ژن BRCA1 و یک سوم دیگر جهش هایی در BRCA2 دارند که هر دو ژن نیز نقش مهمی در ترمیم DNA ایفا می کنند (۴-۶). از عوامل مهم دیگر دخیل در بروز سرطان پستان تحریکات هورمونی است.

استروژن، تولید عوامل رشد توسط اپیتلیوم طبیعی پستان و سلول های سرطانی را افزایش می دهد. محققان معتقدند که

گیرنده های استروژن و پروژسترون که در شرایط طبیعی در اپیتلیوم طبیعی پستان وجود دارند، در اغلب سلول های سرطانی مشاهده می شوند و ممکن است با پیش سازه های رشد، نظیر  $TGF\alpha^*$  و  $PDGF^\dagger$  و  $FGF^\ddagger$  آزاد شده توسط سلول های سرطانی بدن تعامل کنند و یک مکانیزم اتوکراین را برای رشد تومور به وجود آورند؛ وجود گیرنده های هورمونی، پیش آگهی را قدری بهتر می کند (۶، ۷). بالاترین میزان پاسخدهی (در حدود ۸۰٪) در درمان ضد استروژن در بیمارانی گزارش شده که تومور، واجد هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون بوده است (۱، ۶، ۷).

۷۰٪ از تومورهای دارای گیرنده استروژنی، پس از دستکاری هورمونی پسرفت می کنند (۱). اگر یک نوع گیرنده وجود داشته باشد، میزان پاسخدهی ۲۵-۴۵٪ کاهش می یابد و اگر هیچ گیرنده ای وجود نداشته باشد، پاسخدهی به کمتر از ۱۰٪ می رسد.

با توجه به شیوع سرطان پستان در جهان، کشور و در منطقه بیرجند (۸) و تفاوت های منطقه ای، نژادی و قومی در فراوانی نسبی موتاسیون ژن P53 (۹)، این مطالعه به منظور تعیین فراوانی نسبی تغییرات ژن P53، استروژن و پروژسترون در مبتلایان به سرطان در بیرجند پستان انجام شد.

## روش تحقیق

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، تمام نمونه های پاتولوژی مبتلایان به سرطان پستان، که طی سالهای ۸۱ و ۸۲ در آزمایشگاه های آسیب شناسی شهرستان بیرجند ثبت شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا پرسشنامه مربوط به اطلاعات فردی (جمعیت شناختی) شامل سن، محل سکونت و شغل تکمیل گردید و پس از تعیین نوع سرطان، از بلوک های پارافینی، لام تهیه شد. پس از حذف پارافین به روش رنگ آمیزی اختصاصی، آزمایشهای ایمنووهیستوشیمی با استفاده از کیت های P53، استروژن و پروژسترون (ساخت شرکت داکو دانمارک) در یک آزمایشگاه انجام شد.

\* Transforming Growth Factor ( $\alpha$ )

† Platelet Derived Growth Factor

‡ Fibroblast Growth Factor

جدول ۲- مقایسه فراوانی نسبی گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و P53 با توجه به سن، شغل و محل سکونت

متغیر	نوع گیرنده		
	استروژن	پروژسترون	P53
سن (سال)	≤۴۸	۶ (۲۶/۱٪)	۷ (۳۰/۴٪)
	>۴۸	۶ (۲۱/۴٪)	۷ (۲۵٪)
سطح معنی‌داری	۰/۷	۰/۱۶	۰/۶۷
محل سکونت	شهر	۸ (۲۵٪)	۹ (۲۸٪)
	روستا	۴ (۲۱٪)	۵ (۲۶/۳٪)
سطح معنی‌داری	۰/۷	۰/۹۴	۰/۷۹
شغل	شاغل	۶ (۶۶/۷٪)	۳ (۳۳/۳٪)
	خانه‌دار	۶ (۱۴/۳٪)	۱۱ (۲۶/۲٪)
سطح معنی‌داری	۰/۰۰۱	۰/۰۷	۰/۶۶

### بحث

تشخیص بموقع و ارائه طریق در پیشگیری از سرطان، از اهداف مهم در جهت بهبود وضعیت کلی بیماران و خانواده آنها در جامعه می‌باشد و کاربرد روشهای نوین ژنتیک توانسته است، مددی در این راستا باشد.

سرطان پستان در زنان جوان سیاه‌پوست در مقایسه با زنان سفیدپوست کمتر از ۴۰ سال، به تعداد بیشتر تشخیص داده شده است. کارسینومای پستان در زنان سیاه‌پوست درجه هسته‌ای بالایی دارد ولی گیرنده‌های هورمونی به میزان بالاتری وجود ندارد و دارای انواع مختلف جهش‌های ژن P53 هستند (۶). در مطالعه حاضر، از مجموع ۵۱ مورد سرطان پستان که بیشتر آنها از نوع کارسینومای مهاجم مجرا (IDC) با میانگین سنی ۵۲/۶±۱۱/۷ بودند، پس از حذف موارد مثبت ضعیف، گیرنده‌های استروژنی در ۲۳/۵٪ مثبت و در ۷۶/۵٪ منفی، پروژسترونی در ۲۱/۶٪ مثبت و در ۷۸/۴٪ منفی و پروتئین P53، در ۲۷/۵٪ مثبت و در ۷۲/۵٪ منفی بود. رابطه معنی‌داری بین سن و گیرنده‌های مذکور حاصل نگردید.

در مطالعه‌ای مشابه بر روی ۴۳ بیمار (با حذف موارد مثبت ضعیف)، رابطه بین گیرنده‌های هورمونی و افزایش میزان پروتئین P53 به طور قابل ملاحظه‌ای با درجه هیستولوژیک بالای بیمار (P<۰/۰۰۱) و عدم بیان گیرنده استروژن (P<۰/۰۰۲)

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون آماری Chi-Square در سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

### یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۵۱ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که تمام آنها مؤنث بودند؛ هیچ موردی از ابتلا به سرطان پستان در آقایان ثبت نشده بود.

میانگین سنی این افراد ۵۲/۶±۱۱/۷ سال، حداقل سن ۲۸ سال و حداکثر ۷۴ سال بود. ۲۳ نفر (۴۵/۱٪) زیر ۴۸ سال و ۲۸ نفر (۵۴/۹٪) بالاتر از ۴۸ سال سن داشتند. بیشتر آنان ساکن شهر (۶۲/۷٪) و خانه دار (۸۲/۴٪) بودند (جدول ۱).

در ۱۲ نفر (۲۳/۵٪) گیرنده‌های استروژن، در ۱۱ نفر (۲۱/۶٪) گیرنده‌های پروژسترون و در ۱۴ نفر (۲۷/۵٪) گیرنده‌های P53 مثبت بود. درصد بیشتری از خانم‌های با سن کمتر از ۴۸ سال (نسبت به آنهایی که بیشتر از ۴۸ سال سن داشتند)، دارای گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و نیز P53 مثبت بودند؛ این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

از نظر فراوانی نسبی گیرنده‌های مذکور در ساکنین شهری و روستایی نیز اختلاف معنی‌داری حاصل نشد ولی تعداد بیشتری از خانم‌های شاغل (۶۶/۷٪) نسبت به خانم‌های خانه‌دار (۱۴/۳٪) دارای گیرنده‌های استروژن مثبت بودند (P<۰/۰۰۱). فراوانی نسبی گیرنده‌های پروژسترون و P53 در خانم‌های شاغل نسبت به خانه‌دار بیشتر بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌داری نبود (جدول ۲).

جدول ۱- مشخصات جمعیت‌شناختی افراد مورد مطالعه

متغیر	تعداد (درصد)
سن (سال)	≤ ۴۸ ۲۳ (۴۵/۱)
	> ۴۸ ۲۸ (۵۴/۹)
محل سکونت	شهر ۳۲ (۶۲/۷)
	روستا ۱۹ (۳۳/۳)
شغل	شاغل ۹ (۱۷/۶)
	خانه دار ۴۲ (۸۲/۴)

Noma و همکاران، نیز در مطالعه خود بر روی زنان داوطلب ژاپنی مبتلا به سرطان اولیه پستان، دریافتند که پلی‌مرفیسم P53 (هموزیگوت) با خطر ابتلا به سرطان‌های پستان استروژن مثبت، بخصوص در سنین بعد از یائسگی، ارتباط معنی‌داری دارد، اما در زمان قبل از یائسگی این ارتباط معنی‌دار نیست و نیز استروژن در ایجاد سرطان پستان بعد از یائسگی نقش مهمتری تا قبل از یائسگی دارد که با نتایج مطالعات مشابه (۱۴،۷) همخوانی ندارد که احتمالاً می‌تواند ناشی از بالا بودن تعداد بیماران در مطالعه مذکور باشد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و شیوع روزافزون سرطان پستان و اهمیت شناسایی گیرنده‌های هورمونی و تغییرات ژنتیک در درمان و پیش‌آگهی بیماران، توصیه می‌شود مطالعات بیشتری با حجم نمونه بیشتر برای کمک به امر درمان و پیش‌آگهی بهتر بیماران انجام شود.

### تشکر و قدردانی

از همکاری بی دریغ و زحمات استاد گرامی جناب آقای دکتر تقی غیائی مقدم، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد و همکارانشان و حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند و سرکار خانم شیرمحمدی تشکر و قدردانی فراوان دارد.

و پروژسترون ( $P < 0/09$ ) مرتبط بود و هیچ‌گونه ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین افزایش میان P53 و اندازه تومور و درگیری غدد لنفاوی گزارش نشد (۱۰).

در مطالعه توصیفی-تحلیلی دیگری بر روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان در اصفهان نیز فراوانترین نوع پاتولوژی IDC با فراوانی نسبی موارد مثبت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به ترتیب ۵۸/۱٪ و ۵۰/۵٪ گزارش شد که نسبت به یافته مطالعه حاضر بیشتر بود ولی شاخص P53 در ۲۷/۸٪ موارد مثبت بود که با یافته‌های این مطالعه همخوانی ندارد. بر اساس این مطالعه در بیمارانی که تومور نشانگر مثبت استروژن دارند، خاصیت تهاجمی تومور کمتر و پیش‌آگهی بهتر خواهد بود (۱۱).

در مطالعه Etebary و همکاران، بر روی ۷۲ نمونه سرطان پستان، نمای مثبت P53 به طور معنی‌داری با درجه بالای بدخیمی ( $P = 0/08$ ) و سن تشخیص بالای ۴۵ سال ( $P = 0/03$ ) ارتباط داشت؛ به عقیده این پژوهشگران، بیان بالای پروتئین P53 می‌تواند به عنوان نشانگر افزایش پتانسیل بدخیمی و پیش‌آگهی بد بیماران مبتلا به سرطان پستان در نظر گرفته شود (۱۲).

در مطالعه Aliasgharpour و همکاران، نیز ۱۵ مورد از ۱۰۰ بیمار مبتلا به تومورهای سرطان‌های درجای مجاری پستان (DCIS) از نظر P53 مثبت بودند که ۶ مورد آن به طرف سرطان تهاجمی مجرا پیش رفت (۱۳).

### منابع:

- 1- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. The female genital system and breast in Robbins basic pathology. Philadelphia: Saunders; 7<sup>th</sup> ed. 2003.
- 2- Meterissian SH. Apoptosis: its role in the progression of and chemotherapy for carcinoma. J Am Coll Surg. 1997; 184 (6):658-66.
- 3- Tavassoli F. Pathology of the Breast. 2<sup>nd</sup> ed. London: McGraw-Hill; 1999.
- 4- Huang E, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH, Horng CF, et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. Lancet. 2003; 361 (9369): 1590-96.
- 5- Kumar V, Collins T, Robbins S. The Breast Robbins Pathologic Basis of Disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Sanders; 2005.
- 6- Damjanov I, Linder I. Breast. In: Francis E. Sharkey, D. Craig A, Philip T. Andersons Pathology. 10<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1996.

- 7- Rosia J, Ackerman S. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9<sup>th</sup> ed. Vol II (Breast). St.Louis: Mosby; 2004. .
- ۸- حقیقی ف. بررسی همه‌گیرشناسی سرطان‌های ثبت شده در آزمایشگاه‌های آسیب‌شناسی بیمارستان امام رضا (ع) بیرجند. کنگره سالیانه پاتولوژی، آبان ۱۳۷۹.
- 9- Sangrajrang S, Arpornwirat W, Cheirsilpa A, Thisuphakorn P, Kalalak A, Sornprom A, et al. Serum P53 antibodies in correlation to other biological parameters of breast cancer. *Cancer Detect Prev.* 2003; 27 (3): 182-86.
- ۱۰- پزشکی ع، طالعی ع. افزایش میان P53 در سرطان پستان و ارتباط آن با پیش‌آگهی تومور (شیراز- ایران). اولین کنگره سراسری تحقیقات سرطان ارومیه. اردیبهشت ۱۳۸۰.
- ۱۱- امامی ج، حاج‌احمدیان ح. بررسی تومور مارکرهای سرطان پستان و رابطه آنها با عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی (اصفهان). اولین کنگره سراسری تحقیقات سرطان ارومیه. اردیبهشت ۱۳۸۰.
- 12- Etebary M, Jahanzadeh I, Mohagheghi MA, Azizi E. Immunohistochemical analysis of P53 and its correlation to the other Prognostic factors in breast cancer. *Acta Medica Iranica.* 2002; (40): 94-88.
- 13- Aliasgharpour M, Thorne D, Dimitrov N. Immunohistochemical evaluation of human P53 tumor suppressor protein content in ductal carcinoma in situ of the breast. *Iranian Biomed J.* 2001; 4 (5): 132-27.
- 14- Noma C, Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Association of P53 genetic polymorphism (Arg72Pro) with estrogen receptor positive breast cancer risk in Japanese women. *Cancer Lett.* 2004; 210 (2): 197-203.