

درگیری غدد لنفاوی و نشانگرهای سرطانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان

دکتر شعبانعلی علیزاده^۱، دکتر کامران مشفق^۲، دکتر معصومه کالانتري^{۳*}، دکتر خدیجه ابراهیمی^۴

۱- استادیار، متخصص جراحی عمومی، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، فوق تخصص انکولوژی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- پزشک عمومی، کارشناس امور پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۴- پزشک عمومی

تاریخ دریافت ۸۸/۴/۷، تاریخ پذیرش ۸۸/۷/۱۵

چکیده

مقدمه: وجود گیرنده استروژن و پروژسترون، P53، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپی‌درمی انسانی و کاتپسین D از جمله نشانگرهای پیش‌آگهی سرطان پستان هستند. در این مطالعه ارتباط عوامل فوق را با درگیری غدد لنفاوی بررسی کرده‌ایم.

روش کار: در این مطالعه تحلیلی مورد - شاهدهی، ۱۰۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از تشخیص توده پستان نمونه‌برداری از طریق جراحی انجام می‌گرفت و وضعیت گیرنده استروژن و پروژسترون، P53، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپی‌درمی انسانی و کاتپسین D بررسی می‌شد. اطلاعات در چک لیست ثبت و آنالیز می‌گردید.

نتایج: بین درگیری غدد لنفاوی با گیرنده استروژن و پروژسترون، P53، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپی‌درمی انسانی و کاتپسین D ارتباطی وجود نداشت.

نتیجه گیری: برای نتیجه‌گیری در مورد گیرنده‌های هورمونی، P53، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپی‌درمی انسانی و کاتپسین D، تحقیقی مشابه با حجم نمونه بیشتر و زمان طولانی‌تر لازم است.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، کاتپسین D، گیرنده استروژن و پروژسترون، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپی‌درمی انسانی، غدد لنفاوی، پیش‌آگهی، پروتئین P53

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان ۴۴-۴۰ ساله می‌باشد (۱). این بیماری در سنین کمتر از ۲۵ سال نادر است، ۷۷ درصد موارد در سن بالای ۵۰ سال رخ می‌دهد و میانگین سنی تشخیص آن ۶۴ سالگی است (۲). پیش‌آگهی سرطان پستان و انتخاب نوع درمان آن به عوامل متعددی بستگی دارد. از مهم‌ترین این عوامل مصرف سیگار، چاقی، سن منارک، مصرف قرص ضد بارداری خوراکی، دیابت، هیپرلیپیدمی، درگیری غدد لنفاوی زیر بغل، وجود گیرنده استروژن و پروژسترون، پروتئین P53، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (Human Epidermal Growth factor Receptor-2-HER-2) و پروتئین کاتپسین D هستند (۱، ۳، ۴). درگیری غدد لنفاوی زیر بغل یک عامل پیش‌گویی کننده مهم محسوب می‌شود. بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی ۳۰ درصد احتمال عود دارند در حالی که در بیماران مبتلا به درگیری غدد لنفاوی ۷۵ درصد احتمال عود وجود دارد (۱). وجود گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی احتمال درگیری غدد لنفاوی را بیشتر می‌کند اما ۸۰ درصد تومورهای دارای این گیرنده‌ها به درمان هورمونی پاسخ می‌دهند. بنابراین ارزیابی وجود گیرنده‌های هورمونی در تعیین نوع درمان سرطان پستان اهمیت ویژه‌ای دارد (۲، ۵، ۶). فعالیت اصلی P53، توقف چرخه سلولی در هنگام آسیب DNA و شروع مرگ سلولی است. وقوع جهش در ژن سازنده این پروتئین معمول‌ترین تغییر ژنتیکی است که در بسیاری از سرطان‌ها دیده می‌شود و ۵۰-۲۰ درصد موارد سرطان پستان نیز جهش در ژن P53 دارند (۲، ۷). گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی در تمام بیماران مبتلا به سرطان پستان در سطح سلول‌های سرطانی ظاهر می‌شود و زمانی که تظاهر بیش از حد داشته باشد، فاکتورهای رشد نیز بیش از حد انتظار اعمال نفوذ می‌کنند و در نتیجه افزایش سرعت رشد و تکثیر سلولی، پیش‌آگهی سرطان بدتر می‌شود (۲، ۸). کاتپسین D یک پروتئین آنزیمی است که در تمام بافت‌ها تظاهر پیدا می‌کند و در اکثر سلول‌های سرطانی بافت پستان،

افزایش غیر طبیعی این پروتئین مشاهده می‌شود که با افزایش خطر تهاجم دور دست همراه است. این افزایش غیر طبیعی به دلیل تظاهر بیش از حد ژن Cath-D و به دنبال آن تولید پروتئین کاتپسین D اتفاق می‌افتد (۹، ۱۰). در این مطالعه ارتباط نشان‌گرهای سرطانی فوق را با درگیری غدد لنفاوی مورد بررسی قرار داده‌ایم تا از این طریق خاصیت تهاجمی را که هر کدام از این عوامل با بافت سرطانی پستان می‌دهند ارزیابی نماییم.

روش کار

در این مطالعه تحلیلی که به روش مورد - شاهدهی انجام شده است، ۱۰۵ نفر از بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی (از ابتدای فروردین ماه ۸۲ تا پایان تیر ماه ۸۵) مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ابتدا به سرطان اولیه پستان، ابتدا به کارسینوم داخل مجرای می‌هاجم بدون شواهد تهاجم دور دست و عدم وجود سابقه شیمی درمانی معیارهای ورود به مطالعه بودند. عدم همکاری و مرگ بیمار نیز معیارهای خروج از مطالعه را در بر می‌گرفتند. با توجه به فرمول حجم نمونه و برآورد نسبت‌ها و درصد پیش فرض مثبت شدن ۷۰ درصد به ۳۰ درصد، تعداد مورد به شاهد ۲ برابر تعیین گردید. بنابراین ۷۰ بیمار در گروه مورد و ۳۵ بیمار در گروه شاهد قرار گرفتند و نمونه‌گیری به روش غیر تصادفی آسان انجام شد. ابتدا در مورد تمامی بیمارانی که وارد مطالعه می‌شدند فرم رضایت آگاهانه تکمیل می‌گردید. سپس از هر بیمار شرح حال کاملی گرفته می‌شد. بعد از تشخیص توده پستان در معاینات بالینی توسط جراح، نمونه‌برداری از طریق جراحی انجام می‌شد و نمونه تحت بررسی پاتولوژیکی قرار می‌گرفت. در صورتی که تومور از نوع کارسینوم داخل مجرای می‌هاجم بود، نمونه وارد مطالعه می‌شد. وضعیت گیرنده استروژن و پروژسترون، P53، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی و کاتپسین D توسط رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با کیت‌های یکسان از کمپانی داکوسیتوماسیون (Dacocytomation) دانمارک و با استفاده از

۷۵/۷ درصد از بیماران گروه مورد، کاتپسین D را دارا بودند و ۲۴/۳ درصد این پروتئین را نداشتند. در گروه شاهد نیز در ۷۴/۳ درصد بیماران، کاتپسین D وجود داشت در حالی که ۲۵/۷ درصد بیماران فاقد آن بودند ($p=0/87$).
گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی، در ۴۲/۹ درصد از بیماران گروه مورد، مثبت و در ۵۷/۱ درصد، منفی گزارش شد. هم چنین در گروه شاهد نیز، ۲۵/۷ درصد بیماران از نظر این گلیکوپروتئین مثبت و ۲۴/۳ درصد منفی بودند ($p=0/87$).

بنابراین بین درگیری غدد لنفاوی زیر بغل با نشان‌گرهای سرطانی مورد نظر شامل: گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، پروتئین P53، کاتپسین D و گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ارتباطی وجود نداشت.

بحث

یکی از مهم‌ترین مسایل در مورد سرطان پستان، تعیین پتانسیل بدخیمی تومور و نوع رفتار آن است. مشاهده تومورهای با مرحله بالینی یکسان و رفتار متفاوت، تلاش برای یافتن عوامل بیولوژی و مولکولی تأثیر گذار را افزایش داده است. گیرنده‌های هورمونی بارزترین مسایل این عوامل هستند. وجود عوامل بیولوژی و مولکولی در سلول‌های سرطانی بافت پستان از جنبه‌های مختلف حایز اهمیت است. یکی از مهم‌ترین مسائل مورد بررسی در سال‌های اخیر، ارتباط بین این عوامل با قدرت تهاجمی تومور بوده است. با توجه به این که غدد لنفاوی زیر بغل یک عامل پیش‌گویی کننده بسیار مهم برای قدرت تهاجم سرطان پستان محسوب می‌شود، با بررسی ارتباط بین عوامل بیولوژی و مولکولی و درگیری غدد لنفاوی می‌توان خاصیت تهاجمی را که هر کدام از این عوامل به تومور می‌دهند، پیش‌گویی کرد.

یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر با دستاوردهای برخی مطالعات محققین دیگر مطابقت دارد و با گروهی از آنها نیز مغایر است.

میکروسکوپ نوری توسط پاتولوژیست بررسی می‌شد. در مورد گیرنده استروژن و پروژسترون کمترین میزانی که رنگ می‌گرفت، مثبت در نظر گرفته می‌شد. در مورد P53 و کاتپسین D بر حسب میزان رنگ پذیری نمونه به صورت منفی، ملایم، مثبت ضعیف و مثبت گزارش می‌شد. گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی بر حسب میزان رنگ‌پذیری درجه‌بندی می‌گردید که درجه ۱ بیانگر منفی، درجه ۲ بیانگر مشکوک (نیاز به بررسی مجدد) و درجه ۳ بیانگر مثبت در نظر گرفته می‌شد.

پس از تعیین نتیجه پاتولوژی و نوع توده پستانی، بیماران تحت جراحی برداشتن کامل پستان قرار می‌گرفتند و تمام غدد لنفاوی زیر بغل نیز خارج می‌شد. در مرحله بعد غدد لنفاوی از نظر پاتولوژیکی بررسی می‌شدند و در صورت وجود هر گونه شواهدی از درگیری، بیمار در گروه مورد جای می‌گرفت و در غیر این صورت به گروه شاهد وارد می‌شد.

مجموعه اطلاعات به دست آمده از هر بیمار به صورت جداگانه در چک لیست ثبت می‌گردید و در نهایت داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج

از مجموع بیماران گروه مورد ۸۱/۴ درصد دارای گیرنده استروژن و ۱۸/۶ درصد فاقد گیرنده استروژن بودند. در گروه شاهد نیز ۷۱/۴ درصد بیماران دارای گیرنده استروژن و ۲۸/۶ درصد فاقد آن بودند ($p=0/24$).
۷۱/۴ درصد از بیماران گروه مورد دارای گیرنده پروژسترون و ۲۸/۶ درصد فاقد آن بودند. از مجموع بیماران گروه شاهد نیز ۶۲/۹ درصد دارای گیرنده پروژسترون و ۳۷/۱ درصد بدون گیرنده بودند ($p=0/37$).
از نظر پروتئین P53، ۳۷/۱ درصد از بیماران گروه مورد دارای P53 بودند در حالی که ۶۲/۹ درصد این پروتئین را نداشتند. هم چنین در گروه شاهد ۳۴/۳ درصد دارای P53 و ۶۵/۷ درصد فاقد آن بودند ($p=0/77$).

گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی را در ۱۰۲ بیمار مورد بررسی قرار دادند، ارتباط معنی‌دار بین درگیری غدد لنفاوی با گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی را مشخص نمودند اما بین گیرنده‌های استروژن و پروژسترون با درگیری غدد لنفاوی و مرحله بیماری ارتباط مشاهده نکردند (۱۶).

در توضیح علل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات انجام شده در ایران با یافته‌های گزارش شده در پژوهش‌های خارج از کشور، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

تظاهر گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در سرطان پستان، به طور قوی با سن بیماران ارتباط دارد به نحوی که وجود این گیرنده‌ها در زنان مبتلا به سرطان پستان با سن بیشتر از ۶۰ سال، به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. هم‌چنین پایین بودن سن منارک نیز با افزایش تظاهر گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در بافت سرطانی ارتباط معنی‌دار دارد. از این رو به نظر می‌رسد برای بررسی ارتباط بین وجود این گیرنده‌ها با سایر ویژگی‌های سرطان پستان در بیماران مبتلا (از جمله درگیری غدد لنفاوی) لازم است به طور دقیق سن بیمار و سن منارک او را نیز در این زمینه مورد توجه قرار داد (۱۷، ۱۸). از سوی دیگر تفاوت در منطقه جغرافیایی و تفاوت‌های نژادی، عوامل موثری در ظهور تفاوت‌ها در بیماران جوامع مختلف هستند و این مساله می‌تواند توجیه کننده عدم ارتباط پروتئین‌های P53 و کاتپسین D با درگیری غدد لنفاوی بیماران در چند بررسی انجام شده در ایران باشد (۱۶، ۱۹).

علاوه بر موارد فوق ممکن است کم بودن تعداد حجم نمونه، در نظر گرفتن نسبت ۲ به ۱ مورد به شاهد و کوتاه بودن مقطع زمانی پژوهش، از میزان دقت مطالعه ما کاسته باشد.

نتیجه گیری

با توجه به مجموع مطالب ذکر شده، می‌توان چنین نتیجه گیری کرد که برای بررسی دقیق‌تر ارتباط نشانگرهای سرطان پستان با پیش‌آگهی بیماری، انجام

در مطالعه‌ای که توکاتلی در مورد ۲۸۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان با درگیری غدد لنفاوی زیر بغل انجام داد، مشخص شد که تظاهر بیش از حد گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی و وجود P53 ارتباط معنی‌داری با درگیری غدد لنفاوی دارند (۱۱).

مطالعه انجام شده توسط هوانگک در مورد ۲۸۲ زن مبتلا به سرطان پستان مهاجم در آمریکا نیز نشان داد که میزان و فعالیت کاتپسین D با درگیری غدد لنفاوی زیر بغل در این بیماران ارتباط معنی‌دار دارد (۱۲).

در بررسی دیگری که توسط کلایمیت روی ۳۰۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان مهاجم در برزیل انجام شد، تأثیر برخی فاکتورهای خطر از قبیل P53، گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، کاتپسین D، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی، سن منارک و اندازه تومور روی درگیری غدد لنفاوی ارزیابی گردید و در نهایت نشان داده شد که درگیری غدد لنفاوی با اندازه تومور رابطه معنی‌داری دارد اما با بقیه فاکتورهای مذکور ارتباطی ندارد (۱۳).

در سال ۲۰۰۷ در مطالعه‌ای که پراسوا و همکاران روی ۷۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان در ایتالیا انجام دادند، مشخصات ویژه بالینی و بافت‌شناسی - آسیب‌شناسی سرطان پستان بدون انتشار در این بیماران تعیین گردید که اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی موضعی، وضعیت گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی و تظاهر گیرنده‌های هورمونی را شامل می‌شدند. در این بررسی ارتباط معنی‌داری بین مرحله‌بندی تومور، وضعیت گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی، تظاهر گیرنده‌های هورمونی و درجه تومور مشاهده شد (۱۴).

در داخل کشور نیز، تحقیقی که طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ در مرکز سرطان شناسی بیمارستان امام خمینی (ره) تهران بر روی ۱۳۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام شد نشان داد که هیچ‌گونه ارتباطی بین درگیری غدد لنفاوی زیر بغل با گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی وجود ندارد (۱۵) در حالی که پژوهشگران دیگری که در بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران ارتباط درگیری غدد لنفاوی با

8. Learn PA, Yeh T, McNutt M, Chisholm GB, Pollok BH, Rousseau DL, et al. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast cancer. *Cancer J* 2005; 103 (11): 2252 – 60.
9. Tamarat. Cathepsin D a prognostic factor in lymph node negative breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 6: 578-80.
10. Schonborn I, Nischan P, Ebeling K. Oral contraceptive use and prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994, 30: 283-92.
11. Tokatli F, Altaner S, Uzal C, Ture M, Kocak Z, Uygun K, et al. Association of HER-2/neu overexpression with the number of involved axillary lymph nodes in hormone receptor positive breast cancer patients. *Exp Oncol* 2005 ;27(2):145-9.
12. Huang H J, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, et al. Association between tumor and characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with breast cancer. *J Clin Pathol* 2005; 58(6): 611-16.
13. Climent MA. Prognostic value of HER-2/neu and P53 expression in node negative breast cancer. *Breast J* 2001; 10(1): 67 – 77.
14. Prausova J, Eckschlager T, Mrhalova M, Slobodnik A, Kubackova K, Vinakurau S, et al. Clinical, pathological and molecular characteristics of newly diagnosed breast cancers. *Neoplasma* 2007; 54(5): 407-12.
15. Sirati F, Yadegari K. [Determination of the correlation between HER-2/neu tumor factor and invasion of breast cancer to axillary lymph nodes in patients undergoing mastectomy in cancer institute (2001-2003)]. *IUMS Journal* 2005; 43(11):81 -8.
16. Mofid B, Jalali N MR, Kiani L, Zayeri F. Association of HER₂ with prognostic factors of breast cancer. *Journal of the Faculty of Medicine* 2004, 28(1): 29-32.
17. Hishikawa Y, Tamaru N, Ejima K, Hayashi T, Koji T. Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human breast cancer: its inhibitory role in the induction of apoptosis possibly through the overexpression of Bcl-2. *Arch Histol Cytol* 2004; 67(5): 455-64.

بررسی‌های مشابه با حجم نمونه بیشتر و مدت زمان طولانی‌تر همراه با در نظر گرفتن تاثیر عوامل خطر در بیماران و نیز تفاوت در منطقه جغرافیایی و شرایط اپیدمیولوژیکی زندگی بیماران لازم است.

تشکر و قدردانی

نظر به این که این مقاله از پایان نامه خانم دکتر خدیجه ابراهیمی، استخراج شده بدینوسیله از متخصصان و پرسنل محترم آزمایشگاه پاتولوژی مرکز آموزشی درمانی ولی عصر (عج) دانشگاه علوم پزشکی اراک و مسوولین محترم دانشگاه که در اجرای پایان نامه مذکور همکاری داشته‌اند قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Schwartz S. Principles of surgery. 8th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2005.
2. Kumar V. Robbins pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2005.
3. Chae BJ, Bae JS, Lee A, Park WC, Seo YJ, Song BJ, et al. P53 as a specific factor in triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39 (4): 217 – 24.
4. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) - negative, progesterone receptor (PR) -negative, and HER2 -negative invasive breast cancer, the so - called triple - negative early - stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652 -7.
5. 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). *J Iran University of Medical Sciences* 2005; 43(11): 781- 8.
6. Speirs V. Oestrogen receptor beta in cancer: good, bad or still too early to tell?. *J pathol* 2002;197 (2): 143 -7.
7. Fakheri T, Najafi B, Fadakare Sogheh GH. Correlation of P53 protein expression with clinicopathologic parameters and hormonal receptor status in breast cancer patients. *J Guilan University of Medical Sciences* 2006; 15(58): 1-6

18. Restelli F, Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. *Tumori* 2008; 94(3): 370-83.
19. Ioachim E, Tsanou E, Briasoulis E, Batsis Ch, Karavasilis V, Charchanti A, et al.

Clinicopathological study of the expression of hsp27, pS2, cathepsin D and metallothionein in primary invasive breast cancer. *Breast* 2003; 12(2): 111-9.

Archive of SID

Lymph-node involvement and tumor markers in patients with breast cancer

Alizadeh SA¹, Moshfeghi K², Kalantari M^{3*}, Ebrahimi Kh⁴

1- Assistant Professor, General Surgeon, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- Assistant professor, Hematologist, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3- General Physician, EDC Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

4- General Physician.

Received 28 Jun, 2009 Accepted 7 Oct, 2009

Abstract

Background: The existence of estrogen and progesterone receptors, p53, human epidermal receptor-2(HER-2) and cathepsin-D are among the prognostic markers for breast cancer. In this study, we investigated the relationship between these factors and lymph-node involvement.

Materials and Methods: In this case-control analytic study, 105 patients with breast cancer were investigated. After detecting breast mass, surgical biopsy was done and the status of the estrogen and progesterone receptors, p53, HER-2, and cathepsin-D were studied. Collected data were registered in a checklist and were subjected to analysis.

Results: There was no relationship between lymph-node involvement and estrogen and progesterone receptors, p53, cathepsin-D and HER-2.

Conclusion: In order to get more precise results about hormonal receptors, p53, HER-2 and cathepsin-D, a similar research with a larger sample size over a longer period of time is needed.

Keywords: Breast cancer, Cathepsin D, Estrogen and progesterone receptor, HER-2 genes, Lymph Node, Prognosis, P53 genes

*Corresponding author;

Email: kalantai_neda@yahoo.com

Address: Arak University of Medical Sciences, Basij Sq., Arak, Iran.