بررسی فراوانی حضور مارکر ایمونوهیستوشیمی فروپورتین در نمونههای بهدستآمده از بافت سرطانی بیماران مبتلا به سرطان پستان و ارتباط آن با فاکتورهای پروگنوستیک

مريم كديور '، آيدين مجتهدزاده * '

تاريخ دريافت 1392/11/26 تاريخ پذيرش 1393/01/28

چکیدہ

پیشزمینه و هدف: سرطان پستان شایع ترین بدخیمی در میان زنان است. درمان موفقیت آمیز سرطان پستان وابسته به این موضوع است که بیماری در مراحل اولیه تشخیص داده شود. مطالعات محدودی نشان داده اند که فروپورتین در سلول های سرطانی بیماران مبتلا به سرطان پستان کاهش یافته و مهم تر آن که دارای ارزش تشخیصی و پروگنوستیک در سرطان پستان می باشد و ممکن است بتوان از آن به عنوان راهنمایی برای درمان هر یک از بیماران مبتلا به ایس سرطان استفاده کرد. به همین جهت در مطالعه حاضر سعی کرده ایم بروز فروپورتین در نمونه های سرطانی در بیماران ایرانی مبتلا به سرطان پستان را بررسی و در عین حال به عنوان اهداف فرعی ارتباط احتمالی آن را با فاکتورهای پروگنوستیک مؤثر در سرطان پستان ارزیابی کنیم.

مواد و روشها: در این مطالعه که در قالب یک مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۰ در بیمارستانهای حضرت رسول و آتیه انجام شده است، بروز فروپورتین در ۱۰۰ نمونه بافتی با استفاده از آنتیبادی آنتی فروپورتین و با روش ایمونوهیستوشیمی اندازه گیری و درعین حال رابطه بروز فروپورتین با گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، Ki67index، Her2neu، متاستاز به غدد لنفاوی، گرید تومور، نوع هیستولوژیک سن، سایز و نوع مولکولی آن در نمونههای بلوکهای پارافینی بیماران بررسی شد.

یافتهها: میانگین سنی بیماران ۲۱۲/۳ ۲/۳ سال بود. بروز فروپورتین در ۲۸ نمونه (۲۸درصد) مثبت و در ۷۲ نمونه (۷۲درصد) منفی بود. میان فروپورتین مثبت باگیرنده استروژن مثبت، گیرنده پروژسترون مثبت، Her2neu منفی و نوع بازال لایک رابطه معنیداری مشاهده شد. میان بروز فروپورتین با سـن، نـوع تومور، سایز تومور، گرید تومور، متاستاز به غدد لنفاوی و Ki6/index رابطهای دیده نشد.

بحث و نتیجه گیری: فراوانی فروپورتین در بیماران مبتلا به سرطان پستان در نمونههای موردمطالعه در اکثر موارد کاهش یافته و بروز فروپورتین رابطه معنیداری با فاکتورهای پروگنوستیک نظیر استروژن، پروژسترون Her2neu وضعیت مولکولی بازال لایک دارد. این یافتهها سبب ایجاد این فرضیه می گردد که ممکن است فروپورتین نیز دارای نقش تشخیصی و پروگنوستیک در مبتلایان به سرطان پستان باشد. انجام مطالعات بیشتر در آینده برای قضاوت قطعی ضروری به نظر می رسد.

واژههای کلیدی: سرطان پستان، فروپورتین، فاکتورهای پروگنوستیک، نمونههای بافتی بیماران

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره سوم، ص ۲۳۰-۲۲۲، خرداد ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۰۹۱۲۳۸۳۵۳۲۸

Email: drmojtahed zadeh@gmail.com

مقدمه

سرطان پستان شایعترین تومور بدخیم و عامل اصلی مرگ ناشی از سرطان در زنان با شیوع سالیانه یک میلیون مورد در سراسر جهان میباشد. میزان بروز در آمریکای شمالی و شمال اروپا بالاتر و در بیشتر جوامع آسیایی و آفریقایی پایینتر است. (هرچند که در سالهای اخیر میزان این بیماری در این کشورها نیز افزایش یافته است) (۱). سرطان پستان در

^۱ دانشیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران شاغل در بیمارستان رسول اکرم **(**ص) ^۱ پاتولوژیست دانشگاه علوم پزشکی کردستان شاغل در بیمارستان بعثت **(ن**ویسنده مسئول)

ایران هم شایعترین نوع سرطانها در بین زنان است. بعلاوه درحال حاضرهیچگونه مرجع دقیقی که دادههای مربوط به سرطان پستان در زنان ایرانی را ارائه نماید وجود ندارد. گزارشات محققان ایرانی نشان داده که میزان بروز این سرطان در ایران رو به افزایش است و درعین حال در زنان ایرانی ۱۰ سال زودتر نسبت به زنان اروپایی بروز مییابد (۲).

ریسک فاکتورهای مختلفی جهت کارسینومای پستان شناسایی شدند که مهمترین آنها شامل موارد زیر است: محل تولد، تاریخچه فامیلی، تاریخچه قاعدگی و باروری، هیپرپلازی اپی تلیال و تغییرات فیبروکیستیک، استروژن اگزوژن، پرتوهای یونیزان و فاکتورهای ژنتیکی (۱). کارسینوم مهاجم طیف متنوعی از ضایعات را تشکیل میدهد که در بروز کلینیکی، ویژگیهای رادیوگرافیک، پاتولوژیک و بیولوژیک متفاوتاند. پرکاربردترین بهداشت (ویرایش دوم) فراهم شده است. این تقسیمبندی بر اساس بهداشت (ویرایش دوم) فراهم شده است. این تقسیمبندی بر اساس و نه بر اساس محل گرفتاری. لذا مثلاً بااینکه در این تقسیمبندی، کارسینوم به دو دسته لبولار و داکتال تقسیم میشود ولی این نشاندهنده این نیست که اولی فقط لبولها و دومی فقط داکتها را گرفتار میکند (۳).

پیشرفت در درمان سرطانهای پستان نشان داده که حضور رسپتورهای هورمونی شامل استروژن و پروژسترون در سلولهای تومورال با پاسخ به درمان هورمونی و کموتراپی ارتباط دارد.

ازنظر مولکولی سرطان پستان شامل گروههای لومینال A، لومینال HER2neu+،B و بازال لایک میباشد. پیش آگهی کارسینوم پستان به تعداد زیادی از فاکتورهای پاتولوژیک و کلینیکی مرتبط است. مهم ترین آنها شامل: سن، بارداری و مصرف OCP، وجود یا عدم وجود تهاجم، تشخیص زودتر بیماری، سایز، ساختارمیکروسکوپی (واریانتهای با پیش آگهی بهتر شامل توبولر، کریبریفورم، مدولری، موسینوس، پاپیلری، آدنوئید کیستیک و ترشحی هستند.)، درجه میکروسکوپی: بر اساس تقسیم بندی Bloom-richardson وضعیت مارژینهای تومور، درگیری یا عدم درگیری پوست، تهاجم به نیپل، وضعیت ER و HER2 (۱).

نگاهی به ارتباط تغییرات هموستاز آهن داخل سلولی و اختلال پروتئینهای مؤثر در تنظیم آهن با سرطان پستان:

آهن بهعنوان یک پایه اساسی و مهم در عملکرد سلولهای طبیعی شناخته میشود. در سالهای اخیر، توجه به متابولیسم آهن به طرز چشمگیری افزایش یافته که منجر به کشف مولکولهای متعدد مؤثر در مسیر این فرایند گشته است.

هموستاز آهن در سلولهای طبیعی توسط مکانیسمهای متعددی که در مراحل مختلف شامل برداشت، ذخیره داخل سلولی و خروج از سلول مؤثر هستند تنظیم می شود (۴).

علاوه براین مطالعات انجام شده در زمینه نقش آهن درمسیرهای مختلف سلولی نشان دادند که این عنصر با فعال

کردن فاکتور القا هیپوکسی (HIF1) که نه تنها عامل ایجاد هیپوکسی است بلکه در رشد تومورها نقش دارد میتواند نقش احتمالی بسیار مهمی هم در فعالیتهای طبیعی و هم پاتولوژیک ازجمله در فعالیت تومورها داشته باشد (۶،۵).

تحقیقات نشان دادندکه سلولهای سرطانی با فنوتیپ اپیتلیالی درجات کمتری از زنجیره سبک و زنجیره سنگین فریتین، ترانسفرین و گیرنده آن و پروتئینهای تنظیم کننده آهن ۱ و ۲ را نسبت به سلولهای سرطانی با فنوتیپ تهاجمی تر مزانشیمال نشان میدهند. نتایج تحقیقات نشان میدهند که آشفتگی در میزان فریتین با پیشرفت بافت سرطانی به سمت فنوتیپهای بدخیم تر همراه است (۸.۸).

فروپورتین یک پروتئین سرتاسر غشایی و تنها مسیر پروتئینی مؤثر در خروج آهن غیر "هم" از سلول است. این فاکتور بهطور طبیعی در سطح سلولهای آنتروسیت روده، جفت، منوسیتها و ماکروفاژها و بهعنوان یک فاکتور ضروری در هموستاز آهن حضور دارد (۹-۱۱).

مطالعات ژنتیکی نشان دادهاند که کاهش بیان ژن فروپورتین مستقل از سایر ریسک فاکتورها همراه با کاهش واضح بقا و میزان مدت زمانی است که بیماران فاقد متاستاز هستند؛ و اندک مطالعات انجام شده نشان داده اندکه میزان بالای فروپورتین بیانگر یک پیش آگهی خوب در سرطان پستان بوده که خود نشانه اهمیت آن بهعنوان یک فاکتور مستقل و قوی در سرطان پستان است فروپورتین در بافت سرطانی مشخص گردید که در بافتهای فروپورتین در بافت سرطانی مشخص گردید که در بافتهای افروپورتین در انواع سولکولی مازال لایک، لومینال B و بافتهای نرمال غلظت فروپورتین کاهش میابد؛ و میزان بروز بافتهای نرمال غلظت فروپورتین کاهش میابد؛ و میزان بروز بافتهای نرمال ملظت فروپورتین کاهش میابد؛ و میزان بروز مویورتین در انواع مولکولی بازال لایک، لومینال B و بافت العاد ماه لومینال A و Neas breast انهد. بهطوری که نوع لومینال A و Neas breast انه میباشد. بهطوری که نوع میند (۱۲).

XP.Jiang همچنین در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ توسط XP.Jiang و همکاران انجام شد ثابت شد که سلولهای بدخیم در سرطان پستان بروز ژنهای داخل کننده آهن را افزایش داده و بروز فروپورتین را کاهش میدهند تا بتوانند نیاز افزایش یافته خود به آهن را تأمین کنند (۱۳).

ما در این مطالعه برآن شدیم تا میزان حضور مارکر فروپورتین بهعنوان تنها مکانیسم انتقال دهنده آهن غیرهم داخل سلولی در سلولهای بدخیم پستانی را ارزیابی کرده و همچنین ارتباط احتمالی این مارکر را با فاکتورهای پروگنوستیک شامل

Ki67index HER2neu, PR, ER متاستازغدد لنفاوی، درجه هیستولوژیک، نوع هیستولوژیک، نوع مولکولی، سن و سایز تعیین نماییم. نتایج این مطالعه ضمن افزایش دانش پزشکان و محققان در خصوص ارتباط آهن و ترکیبات آن با ساختارهای سرطانی، میتواند درارائه راهکارهای تشخیصی و درمانی در بیماران مبتلا به سرطان کمک کننده باشد.

مواد و روشها

در این مطالعه بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه به روش تصادفی ساده تحت بررسی قرار گرفتند تا حجم نمونه مورد نظر تکمیل گردید. با در نظر گرفتن خطای نوع اول در سطح ۵درصد، دقت مطالعه معادل ۱/۱ و نسبت بروز فروپورتین معادل ۵۰درصد، حدود ۱۰۰ نمونه کافی درنظر گرفته شد.

ویژگیهای کلینیکی و پاتولوژیک ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان در آرشیو دو بیمارستان در تهران (حضرت رسول اکرم و آتیه) طی مدت زمان شش ماه استخراج شده و سپس لامهای H&E هر بیمار توسط ۲ پاتولوژیست (م کدیور و آمجتهدزاده) مورد ارزیابی مجدد قرار گرفت تا بهترین بلوکهای پارافینی جهت رنگآمیزی ایمونوهیستوشیمی فروپورتین انتخاب شوند. همچنین بیماران بر اساس سن و نتایج قبلی بررسیهای ایمونوهیستوشیمی و بافتی شامل سایز تومور، متاستاز به غددلنفاوی، نوع تومور، HER2neu، PR، ER، درسی مولکولی .Ki67index پروگنوستیک به این صورت تعریف میشوند:

ER: در صورت وجود در بیش از ۱۰درصد سلولها بهصورت هسته ای مثبت تلقی میشود.

PR: در صورت وجود در بیش از ۱۰درصد سلولها بهصورت هستهای مثبت تلقی میشود.

HER2neu: بر اساس درجه بندی ۰ تا ۳ و رنگپذیری ممبرانوس

Ki67index: برمبنای کتب مرجع درحال حاضردر صورت وجود در بیش از ۱۰درصد سلولها بهصورت رنگپذیری هسته ای مثبت تلقی میشود. ولی بر اساس روش St.Gallen در این مطالعه ۱۴درصد به بالا مثبت درنظرگرفته شده است.

درگیری غدد لنفاوی: عدم درگیری، زیر ۴ عدد، ۹-۴ عدد، بالاتر از ۹ عدد

اندازه تومور: مساوی یا کمتر از ۲ سانتیمتر، ۲ تا ۵ سانتیمتر و بالای ۵ سانتیمتر

درجه: بر اساس تقسیمبندی ناتینگهام که بر اساس سه فاکتور میزان تمایز توبولار در سلولهای بدخیم، پلئومورفیسم هسته و میزان میتوز (هر کدام از ۱ تا ۳ نمره) بوده و نهایتاً در سه درجه شامل I: ۳ تا ۵، II: ۶, ۷ و III: ۸, ۹ دسته بندی شد.

نوع مولکولی: بر اساس وضعیت Luminal در گروههای ER,PR,HER2neu,Ki67index قرار می گیرند.

بلوکهای پارافینی انتخابی پس از تهیه لام توسط آنتیبادی فروپورتین ((SLC40A1antibodyساخت شرکت ABCAM آمریکاتحت رنگآمیزی روتین ایمونوهیستوشیمی قرار گرفتند. سیترات سدیم و 6=ph جهت بازیابی آنتی ژن، envision ساخت شرکت OAKO دانمارک جهت شناسایی و BAD ساخت همین شرکت جهت کروموژن استفاده شدند. سپس لامهای رنگآمیزی شده بر اساس نمره دهی ۰-۱-۲ و رنگپذیری غشایی در ۳ دسته قرار گرفتند:

> ۰: عدم رنگ پذیری یا رنگ پذیری ضعیف (شکل ۱) ۱: رنگ پذیری حدواسط (شکل ۲) ۲: رنگ پذیری قوی (شکل ۳)



(شکل ۲)



(شكل ۱)



(شکل ۳)

نرمافزار آماری SPSS 15 آنالیز شد.

يافتهها

تعداد ۱۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران ۵۳/۳±۱۲/۳ سال با دامنه ۳۰ الی ۸۳ سال بود. در جدول ۱ ویژگیهای تومور در بررسی پاتولوژیک نشان دادهشده است. دادههای کمی پیوسته به صورت میانگین ± انحراف معیار و دادههای کیفی به صورت درصد و فراوانی گزارش شدهاند. مقایسه نسبتها با استفاده از آزمون 2-chi و جهت مقایسه میانگین از آزمون T استفاده شد. رابطه متغیرهای کمی نیز با آزمون همبستگی بررسی شد. حد آماری معنی دار در این مطالعه P<0.05 بوده است و دادههای به دست آمده از مطالعه با کمک

های تومور در بررسی پاتولوژیک	۱): ویژگی	جدول (
------------------------------	-----------	--------

يافته	ویژگیهای پاتولوژیک
٣/1±1/٩	میانگین سایز تومور (سانتیمتر) (N=89)
(%74/1) 77	فراوانی (%) تومور کمتر از ۲ cm
(%۵٨/۴) ۵۲	فراوانی (%) تومور ۲ الی ۵ cm
(%18/9) 10	فراوانی (%) تومور بیش از ۵ cm
4/274/1	میانگین تعداد غدد لنفاوی در گیر (N=75)
(%٧ • /٧) ۵۳	فراوانی (%) غدد لنفاوی در گیر کمتر از ۴ عدد
(%)٣/٣)) •	فراوانی (%) غدد لنفاوی در گیر ۴ الی ۹ عدد
(%15) 17	فراوانی (%) غدد لنفاوی در گیر
	بیشتر از ۹ عدد
	نوع تومور (N=100)
(%/4) /4	داکتال
(%۵) ۵	لوبولار
(%4) 4	موسينوس
(% ∀) ∀	ساير
	گرید (N=96)
(%Y · /∧) Y ·	I
(%۵۵/۲) ۵۳	II
(%74) 74	.III.

در جدول ۲ یافتههای حاصل از بررسی ایمونوهیستوشیمی فاکتورهای پروگنوستیک نشان دادهشده است.

يافته	ویژگیهای مارکرهای
	ايمونوهيستوشيمي و
	دادههای مرتبط
۵۲±۴۰/۵	میانگین درصد رنگ پذیری N=93) ER
(%88/4) 84	فراوانی (%) ER م ثبت
(%٣٣/٣) ٣١	فراوانی (%) ER م نفی
Ψ \/λ± \ λ/Y	میانگین درصد رنگ پذیری N=93) PR
(%۵ <i>\\۶</i>) ۴۸	فراوانی (%) PR مثبت
(%F1/F) F0	فراوانی (%) PR منفی
Υ·±ιλ/Υ	میانگین درصد رنگ پذیری Ki67 (N=78)
(%72/4) 8.	فراوانی (%)Ki67 مثبت
(%٢٣/١) ١٨	فراوانی (%)Ki67 منفی
	(N=94) Her 2
(%۲۴/۵) ۲۳	فراوانی (%) Her 2 مثبت
(%٢٢/٣) ٢١	فراوانی (%) Her 2 بینابینی
(%۵٣/٢) ۵۰	فراوانی (%) Her 2 منفی
	مولكولار ساب تايپ (N=94)
(%۵۵/۳) ۵۲	لومينال A.
(%))/Y))))	لومينال B.
(%) ٣/٨)) ٣	.Basal like
(%١٩/١) ١٨	.Her 2neu+
	فروپورتين (n=100)
(%YY) YY	فراوانی (%) فروپورتین منفی
(%٢٨) ٢٨	فراوانی (%) فروپورتین مثبت

جدول (۲): یافتههای آماری حاصل از بررسیهای ایمونوهیستوشیمی فاکتورهای پروگنوستیک

گرید تومور، سایز تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر رابطه معنیداری نداشته است. در جدول ۳ فراوانی و نسبت فروپورتین مثبت و منفی برحسب ویژگیهای پاتولوژیک تومور نشان دادمشده است. مندرجات این جدول نشان میدهد که فروپورتین با نوع تومور،

P value	فروپورتین منفی	فروپورتين مثبت	ویژگی پاتولوژیک تومور	
	(%১৭) ১۸	(%٣١) ٢۶	داکتال	
·/٢٧۶	(%)···) ۵	•	لوبولار	
	(%)) ۴		موسينوس	J 7 -F CF
	(% Y1/F) ۵	(%T \/S) T	ساير انواع	
	(۵۵۵) ۱۱	(%۴۵) ۹	Ι	
./١٢٨	(%٧٧/٢) ٢١	(%٢٢/۶) ١٢	II	گريد
	(%٧٨/٣) ١٨	(%r 1/r) ۵	III	
	(%۶٨/٢) ١۵	(% ٣١/٨) Y	تومور کمتر از cm ۲	
.14.8	(%٧۵) ٣٩	(%٢۵) ١٣	تومور ۲ الی cm ۵	سايز تومور
	(%۸۰) ۱۲	(%٢٠) ٣	تومور بیش از cm ۵	
-/٩۴١	(% Y1/Y) *A	(% ۲٨/٣) ۱۵	غدد لنفاوی درگیر کمتر از ۴ عدد	تعداد غدد
	(%Y ·) ∨	(%۲۰) ۳	غدد لنفاوی در گیر ۴ الی ۹ عدد	لنفاوى
	(%۶۶/∨) ∧	(%٣٣/٣) ۴	غدد لنفاوی در گیر بیش از ۹ عدد	2,

جدول (۳): فراوانی و نسبت فروپورتین مثبت و منفی برحسب ویژگیهای پاتولوژیک

تایپ بازال لایک رابطه معنیداری داشته است ولی با Ki67index رابطه معنیداری را نشان نمیدهد.

در جدول ۴ فراوانی و نسبت فروپورتین مثبت و منفی برحسب مارکرهای دیگر نشان داده شده است. مندرجات این جدول نشان می دهد که فروپورتین با Her2 ،PR ،ER ومولکولار ساب

میستوشیمی و ساب تایپهای مولکولی	دول (۴) : فراوانی و نسبت فروپورتین مثبت و منفی برحسب ویژگیهای سایر مارکرهای ایمونوه.	?

P value	فروپورتين منفى	فروپورتين مثبت	ستوشیمی و ساب تایپ مولکولی	ویژگی مارکرهای ایمونوهی
*./٣	(%84/2) 4.	(%٣۵/۵) ٢٢	مثبت	
	(%9٣/۵) ٢٩	(%۶/۵) r	منفى	رسپتور استروژن
*./.۲۹	(%84/8) ٣1	(%٣۵/۴) ١٧	مثبت	
	(%\4/4) **	(%۱۵/۶) V	منفى	رسپتور پروژسترون
*./.70	(%٩۵/٧) ٢٢	(%۴/٣) ١	مثبت	
	(%٢١/۴) ١۵	(%۲٩/۶) <i>۶</i>	بينابينى	Her2
	(%88) ٣٣	(%٣۴) ١٧	منفى	
	(%۶٣/۵) ٣٣	(%٣۶/۵) ١٩	لومينال A	
*./.۲۶	(%YY/Y) A	(%٢٧/٣) ٣	لومينال B	مولكولار
	(%פד/ד) וד	(% Y/Y) 1	Basal Like	ساب تايپ
	(%81/1) 11	(% ٣٨/٩) v	Her 2	
•/١٩٢	(%٧۶/٧) ۴۶	(%٢٣/٣) ١۴	مثبت	
	(% \4/4) T\	(%۱۵/۶) v	منفى	K16/index

*تفاوت معنىدار است

بر اساس یافتههای مندرج در جدول ۴ میان نسبت مثبت شدن فروپورتین در مولکولار ساب تایپ لومینال A با لومینال تفاوت معنی داری دیده نشد (P=0.271): همچنین میان مولکولار ساب تایپ 2 Her و لومینال (P=0.809) A و لومینال B ساب تایپ 2 P=0.206) با لومینال (P=0.209) م و نومینال ماب (P=0.206) تفاوت معنی داری دیده نشد و تفاوت اصلی در این متغیر مربوط به تفاوت مثبت شدن فروپورتین در مولکولار ساب تایپ Basal Like در مقایسه با سایر ساب تایپها است.

بحث و نتيجهگيرى

نتایج حاصل از دادههای این مطالعه نشان میدهد که تعداد ۱۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند. این حجم نمونه برای یک مطالعه توصیفی و تحلیلی از نوع مقطعی مناسب به نظر میرسد و توان مطالعه در حدی است که نتایج آن قابل استفاده و استناد باشد. میانگین سنی بیماران در حدود ۵۰ سال و اغلب بیماران ۴۰ الی ۶۰ ساله بودند. بیشترین نوع تومور داکتال بود و اغلب تومورها بین ۲ الی ۵ سانتیمتر قطر داشتند. گرید II بیش از سایر تومورها دیده شد و غدد لنفاوی در گیر در اغلب بیماران کمتر از ۴ عدد بود.

یافتههای این مطالعه نشان داده است که بیشتر نمونههای موردمطالعه ER مثبت بودند که در حدود دوسوم بیماران مثبت شد. پسازآن PR با حدود ۵۰درصد قرار دارد. یکچهارم بیماران Ki67index بیماران مدافت مساوی یا بیشتر از ۱۴درصد بود. شایعترین مولکولار ساب تایپ نیز لومینال A و پسازآن Her2neu بود.

مارکر فروپورتین در ۲۸درصد بیماران مثبت و در ۷۲درصد موارد منفی بود. بنابراین در اغلب بیماران این مارکر دیده نشد. این نتایج با نتایج حاصل از مطالعه Zandra K.Pinnix و همکاران (۱۲) مطابقت دارد.

از سوی دیگر فروپورتین با نوع تومور، گرید تومور، سایز تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر رابطه معنیداری نداشته است. این بدان معنی است که نوع تومور مشخصی وجود ندارد که بیش از سایر تومورها با مثبت شدن فروپورتین همراه باشد.

از سوی دیگر با تغییر گرید تومور تغییر معنی داری در نسبت مثبت شدن فروپورتین دیده نمی شود. این موضوع در خصوص سایز تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر نیز دیده می شود. این نتایج برخلاف نتایج مطالعه Zandra K.Pinnix و همکاران (۱۲) است که نشان دادند پایین بودن سطح فروپورتین با درجه بالاتر میکروسکوپی و درگیری بیشتر غدد لنفاوی ارتباط دارد.

یافتهها نشان میدهند که در بیمارانی که ER مثبت هستند نسبت بیشتری از موارد فروپورتین مثبت میباشند. همچنین در بیماران PR مثبت با نسبت بالاتری شاهد مثبت بودن فروپورتین

هستیم. این یافتهها نشان میدهند که مثبت بودن PR، ER فاکتوری برای افزایش احتمال مثبت شدن فروپورتین هستند. یافتههای مطالعه Zandra K.Pinnix و همکاران (۱۲) نشان داد که سطح پایین فروپورتین با منفی بودن گیرنده استروژن ارتباط دارد. با توجه با این نتایج، مطالعه ما و مطالعه فوق در این مورد یکدیگر را تکمیل میکنند.

اما نکته قابلتوجه این است که در مطالعه ما میان Her2neu و فروپورتین رابطه معنیدار و معکوسی بهدستآمده است بدین ترتیب که در بیماران Her2 منفی نسبت بیشتری از بیماران فروپورتین مثبت بودهاند. (همانطور که میدانیم سرطانهای پستان HER2neu منفی پیشآگهی بهتری نسبت به سرطانهای HER2neu مثبت دارند.) این نتیجه نشان میدهد که فروپورتین میتواند یک پیشبینی کننده پیشآگهی خوب برای سرطان پستان باشد.

در مطالعه ما میان Ki67index و فروپورتین رابطه معنیداری به دست نیامده است.

در مطالعه ما دیدهشده است که میان مولکولار ساب تایپ و فروپورتین رابطه معنی داری دیده می شود. این رابطه بدین ترتیب است که بیماران Basal like کمترین میزان مثبت شدن فروپورتین را نشان می دهند. (ساب تایپ بازال بدترین پیش آگهی کماران (۱۲) نشان ماد که میزان بروز فروپورتین در انواع مولکولی بازال لایک، لومینال B و +Her2neuدر حدود ۵۶درصد موارد با پروگنوز بهتر شامل لومینال A و Her2neuدر نوع بازال لایک بوده و نوع shat breast like د برابر نوع بازال لایک موروپورتین را بیان می کند. بنابراین نتایج ما و تحقیق فوق نشان می دهند که بیان کمتر فروپورتین با ساب تایپ مولکولی بدتر سرطان پستان مرتبط است.

بهطور خلاصه اینکه مارکر فروپورتین در اکثریت نمونهای سرطانی موردمطالعه منفی بود که میتواند نشاندهنده ارتباط معکوس بروز این مارکر با بروز سرطان پستان باشد. در مطالعه ما بافت نرمال پستانی بهطور جداگانه موردبررسی قرار نگرفت ولی در تعدادی از بافتهای نرمال موردمطالعه که با فروپورتین رنگ آمیزی شدند در همگی نتایج مثبت و قوی (+۲) به دست آمد؛ که به اثبات این فرضیه که در بافتهای نرمال شاهد بیان بالاتر فروپورتین هستیم کمک میکند. علاوه بر این با توجه به اینکه در بیماران ER,PR مثبت و مولکولی هاها اهد کمترین فروپورتین بودیم و بیماران با نوع مولکولی basal like کمترین میزان مثبت شدن این مارکر را نشان دادند، این احتمال که بیان

- ۲- تشکیل بانک اطلاعاتی نمونههای سرطانی بهمنظور
 تحقیقات بیشتر
- ۳- انجام مطالعات بیشتر در خصوص نقش فروپورتین در سرطانها ازجمله سرطان پستان
- ۴- انجام مطالعات کاربردی در خصوص استفاده تشخیصی از فروپورتین در تشخیص سرطانها

References:

- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10 ed. Mosby; 2011.
- Thomas E, Escandón S, Lamyian M, Ahmadi F, Setoode SM, & Golkho, S. Exploring Iranian women's perceptions regarding control and prevention of breast cancer. The Qualitative Report 2011,16(5): 1214-1229
- Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell 2010;142(1):24–38.
- Thelander L, Gräslund A, Thelander M. Continual presence of oxygen and iron required for mammalian ribonucleotide reduction: possible regulation mechanism. Biochem Biophys Res Commun 1983;110(3):859–65.
- Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. Genes Nutr 2006;1(1):25–39.
- Shpyleva SI, Tryndyak VP, Kovalchuk O, Starlard-Davenport A, Chekhun VF, Beland FA, et al. Role of ferritin alterations in human breast

مارکر فروپورتین با پیش آگهی بهتر سرطان پستان ارتباط دارد تقویت می شود.

cancer cells. Breast Cancer Res Treat 2011;126(1):63–71.

- Kabat GC, Rohan TE. Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. Cancer Causes Control 2007;18(10):1047–53.
- Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian ironregulated protein involved in intracellular iron metabolism. J Biol Chem 2000;275(26):19906– 12.
- McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal ironregulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. Mol Cell 2000;5(2):299–309.
- Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. Nature 2000;403(6771):776–81.
- Pinnix ZK, Miller LD, Wang W, D'Agostino R Jr, Kute T, Willingham MC, et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. Sci Transl Med 2010;2(43):43ra56.
- Jiang XP, Elliott RL, Head JF. Manipulation of iron transporter genes results in the suppression of human and mouse mammary adenocarcinomas. Anticancer Res 2010;30(3):759–65.

ASSESSING THE RELATION OF FERROPORTIN WITH BREAST CANCER AND ITS PROGNOSTIC FACTORS

Maryam Kadivar¹, Aydin Mojtahedzadeh²

Received: 14 Feb, 2014; Accepted: 17 Apr, 2014

Abstract

Background & Aims: Breast cancer is the most prevalent malignancy in women. A few articles describe a marked decrease in the levels of ferroportin in breast cancer cells. The presented results demonstrate convincingly the incredible diagnostic and prognostic value of ferroportin expression in breast cancer and suggest that determination of this molecular marker maybe used as guidance toward individualized therapy for breast cancer patients. So we have evaluated the ferroportin expression in breast cancer samples in Iranian patients and also as a side goal probable correlation between prognostic factors and this marker.

Materials & Methods: This was a cross sectional study that was done in 2012 in Rasoole Akram and Atieh Hospitals. Ferroportin expression was measured in 100 breast cancer tissue samples by antiferroportin antibody Immunohistochemistry method. Estrogen receptor, progesterone receptor, Her2neu, Ki67 index, lymph node metastasis, microscopic grade, histological type, age, size, and molecular subtypes and their relation with ferroportin were also evaluated in the patient's paraffin embedded block samples.

Results: The mean of patients' age was 12.3 ± 53.3 years. Ferroportin expression was positive in 28 (28%) and negative in 72(72%) of the patients. There were statistic relationships between Ferroportin expressions and positive estrogen receptor, positive progesterone receptor, negative Her2neu and basal like molecular subtype.

Conclusion: Incidence of expression of ferroportin has decreased in most breast cancer samples and also has a significant relation with prognostic factors including, ER, PR, Her2neu, and basal like molecular subtype. These findings make a hypothesis that Ferroportin expression may be a prognostic factor in breast cancer progression and prognosis. More future studies are necessary for final judgments.

Keywords: Breast cancer, Ferroportin, prognostic factors, Patient's tissue samples

Address: Besat Hospital, Kordestan University of Medical Sciences, Kordestan, Iran, Tel: +98 9123835328

Email: drmojtahedzadeh@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2014: 25(3): 230 ISSN: 1027-3727

¹Associate Professor of Iran University of Medical Sciences, Rasoll Akram Hospital, Tehran, Iran

² Pathologist, Besat Hospital, Kordestan University of Medical Sciences, Kordestan, Iran (Corresponding Author)