

بررسی رابطه بین شاخص توموری Her-2 و قدرت تهاجمی سرطان پستان (متاستاز به

غدد لنفاوی زیر بغل) در بیماران ماستکتومی شده در انستیتو کانسر

طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰

چکیده

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان عضوی زنان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان است که عوامل مختلفی در پیش‌آگهی آن دخالت دارند. مهم‌ترین عوامل عبارتند از: درگیری غدد لنفاوی زیربغل، اندازه تومور، میزان فعالیت گیرنده‌های استروژن (ER) و PR، درجه تومور، نوع هیستولوژیک و سرعت تکثیر سلول‌ها. تعدادی از عوامل نیز که در حال اثبات شدن هستند شامل پروتئاز، کاتپسین، Her-2 و ... می‌باشند. Her-2، ساب تایپ ۲ از رسپتورهای EGF (Epidermal Growth Factor) می‌باشد که ممکن است در ۳۴-۱۰٪ موارد، در سطح سلول‌های تومورال ظاهر شود و بیان آن به عنوان یک عامل در پیش‌آگهی بد تومور پستان (احتمالاً به علت قدرت تهاجم بالای تومورال Her-2⁽⁺⁾) در نظر گرفته می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی رابطه بین شاخص توموری Her-2 و قدرت تهاجمی تومور پستان (متاستاز به غدد لنفاوی زیربغل) بوده است. بدین منظور، تمام موارد سرطان‌های پستان که طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ در انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، از نظر اندازه، وضعیت قاعدگی بیمار، ER، PR، P_{o3}، Her-2، متاستاز غدد لنفاوی زیربغل بررسی شدند. از تعداد کل ۱۳۴ بیمار، ۵۰ بیمار (۳۷/۳٪) T₁ (اندازه کمتر از ۲ سانتی‌متر)، ۶۲ بیمار (۴۶/۳٪) T₂ (اندازه برابر ۲-۵ سانتی‌متر)، ۱۸ بیمار (۱۳/۴٪) T₃ (اندازه بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر)، ۴ بیمار (۳٪) T₄ (هر اندازه‌ای از تومور با درگیری پوست یا دیواره قفسه سینه) بودند. تمام سرطان‌های T₄ و T₃ پستان متاستاز به غدد لنفاوی زیربغل داشتند و هیچ‌گونه ارتباطی بین شاخص توموری Her-2 و درگیری زیربغل وجود نداشت. در سرطان‌های T₁، از ۳۲ بیمار Her-2⁽⁺⁾، ۲۱ بیمار LN⁽⁺⁾ و ۱۱ بیمار LN⁽⁻⁾ (۳۲/۳٪) و از ۱۸ بیمار Her-2⁽⁻⁾، ۳ بیمار LN⁽⁺⁾ (۱۶/۳٪) و ۱۵ بیمار LN⁽⁻⁾ (۸۳/۷٪) بودند. در سرطان‌های T₂، از ۳۷ بیمار Her-2⁽⁺⁾، ۲۹ بیمار LN⁽⁺⁾ (۷۸/۳٪) و ۸ بیمار LN⁽⁻⁾ (۲۱/۷٪) و از ۲۵ بیمار Her-2⁽⁻⁾، ۷ بیمار LN⁽⁺⁾ (۲۸٪) و ۱۸ بیمار LN⁽⁻⁾ بودند. در سرطان‌های T₃ و T₄، ارتباط مستقیمی بین تومورهای Her-2⁽⁺⁾ و درگیری آگزایلا از نظر آماری وجود داشت (P < ۰/۰۵) اما با وضعیت قاعدگی، ER، PR، P_{o3} و نوع پاتولوژی ارتباطی نداشت.

I دکتر فریدون سیرتی

II دکتر کیوان یادگاری*

کلیدواژه‌ها: ۱- سرطان پستان ۲- Her-2 ۳- شاخص توموری

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر کیوان یادگاری جهت دریافت درجه دکترای تخصصی جراحی عمومی به راهنمایی دکتر فریدون سیرتی، سال ۱۳۸۲.

(I) استادیار جراحی عمومی، فوق تخصص جراحی سرطان، بیمارستان امام خمینی، خیابان باقرخان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

(II) دستیار جراحی عمومی، بیمارستان امام خمینی، خیابان باقرخان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. (*مؤلف مسئول)

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان زنان است که اولین علت مرگ و میر در خانم‌های ۴۴-۴۰ ساله محسوب می‌شود.^(۱) همچنین این بیماری، دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان، بعد از سرطان ریه می‌باشد. عوامل مختلفی به عنوان تعیین کننده پیش‌آگهی معرفی شده‌اند که مهم‌ترین آن‌ها وضعیت غدد لنفاوی زیربغل و اندازه تومور می‌باشد.^(۱)

سایر عوامل موثر اثبات شده، عبارتند از: وضعیت ER، PR، درجه تومور، هیستوپاتولوژی تومور، میزان تکثیر سلول‌ها. تعدادی از عوامل احتمالی موثر در پیش‌آگهی بیماری که نقش آن‌ها در حال بررسی است، شامل Her-2، کاتپسین، پروتئاز، گیرنده‌های EGF می‌باشند.^(۱) Her-2 یک پروتئین ترانس سلولار و ساب تایپ ۲ از ساب تایپ‌های چهارگانه گیرنده‌های EGF است که در ۳۴-۱۰٪ موارد از تومورهای پستانی وجود دارد.^(۲)

در مطالعات مختلف، Her-2 به عنوان یک عامل پیش‌آگهی بد(به علت تمایل بالای تومورهای Her-2⁽⁺⁾ به تهاجم موضعی یا احشایی یا عود موضعی) معرفی شده است.^(۱۲-۲) Herceptin نیز به عنوان آنتی‌بادی مونوکلونال ضد این شاخص توموری در حال حاضر در دسترس بوده و مصرف آن در تومورهای Her-2⁽⁺⁾ باعث افزایش بقا می‌گردد.^(۱۳-۱۵) در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ در مورد سرطان‌های پستان در سیاهان آمریکا و زنان Hispanic انجام شد، سطح بالای Her-2 (بالای ۶۰ IU/MI) به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده قوی برای متاستاز احشایی و لنفاوی و نیز عود موضعی معرفی شد ($P < 0.05$).^(۱۲) در مطالعات دیگری^(۳، ۵، ۶) شیوع Her-2⁽⁺⁾ در زنان پروتوریکیوی ۲۷/۸٪ به دست آمد و میزان پاسخ‌دهی به درمان در تومورهای Her-2⁽⁺⁾ در مقایسه با تومورهای Her-2⁽⁻⁾ کم‌تر بوده است (۲۳٪ در مقایسه با ۴۵٪). پاسخ تومورهای Her-2⁽⁺⁾ نیز به Herceptin بهتر بود.

هدف از مطالعه حاضر، بررسی رابطه بین شاخص توموری Her-2 و قدرت تهاجمی تومور پستان(متاستاز به

غدد لنفاوی زیربغل) و به عبارت دیگر، بررسی رابطه بین شاخص توموری Her-2 و پیش‌رفته بودن بیماری بوده است.

روش بررسی

در این مطالعه تمام سرطان‌های پستان که در انستیتو کانسر بیمارستان امام‌خیمینی(دانشگاه تهران) طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، از نظر اندازه تومور، سن، وضعیت قاعدگی، ER، PR، P۳۳، Her-2، درجه تومور، هیستولوژی و درگیری غدد لنفاوی زیربغل ارزیابی شدند. در این مطالعه مقطعی تحلیلی، وجود سرطان‌های پیش‌رفته(مرحله IV) به دلیل درگیری لنفاوی زیربغل در تمام موارد به عنوان شاخص‌های حذف نمونه در نظر گرفته شد. جهت تجزیه تحلیل داده‌ها از تست‌های آماری Chi۲ و Fisher exact استفاده گردید و تمام محاسبات آماری با سیستم نرم‌افزاری SPSS V.۱۷.۰، Prism، Epi-info صورت گرفت. اطلاعات حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها در مواردی که $P.value < 0.05$ بود از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

از ۱۳۴ مورد سرطان پستان بررسی شده ۵۰ مورد(۳۷/۳٪) T۱، ۶۲ مورد(۴۶/۳٪) T۲، ۱۸ مورد(۱۳/۴٪) T۳ و ۴ مورد(۳٪) T۴ بودند. هفتاد و یک مورد(۵۲/۹٪) از سرطان‌ها در سمت راست و ۶۳ مورد(۴۷/۱٪) در سمت چپ دیده شدند. صد و بیست و دو مورد(۹۱٪) از سرطان‌ها، کارسینوم مجراییی(invasive ductal carcinoma=I.D.ca)، ۱۲ مورد(۹٪) کارسینوم مهاجم لوبولر(invasive Lobular carcinoma =I.L.ca)، ۷۶ بیمار(۵۶/۷٪) در دوره پیش از یائسگی و ۵۸ بیمار(۴۳/۳٪) در دوره بعد از یائسگی بودند. صد و یک بیمار(۷۵/۳٪) ER⁽⁺⁾، ۳۳ بیمار(۲۴/۷٪) ER⁽⁻⁾، ۹۵ بیمار(۷۰/۸٪) PR⁽⁺⁾ و ۳۹ بیمار(۲۹/۲٪) PR⁽⁻⁾، ۴۷ بیمار(۳۵٪) P۳۳⁽⁺⁾ و ۸۷ بیمار(۶۵٪) P۳۳⁽⁻⁾، ۸۲ بیمار(۶۱/۱٪) Her-2⁽⁺⁾ و ۵۲ بیمار(۳۸/۹٪) Her-2⁽⁻⁾

بودند. هشتاد و دو بیمار (۶۱/۱٪) درگیری غدد لنفاوی زیربغل داشتند و ۵۲ بیمار (۲۸/۹٪) این درگیری را نداشتند. کمترین سن ابتلا به سرطان ۲۹ سالگی و بیشترین سن ابتلا ۸۱ سالگی به دست آمد.

بیشترین شیوع سنی سرطان پستان در حدود سنین یائسگی (۵۰-۵۱ سالگی) یعنی در سنین ۶۰-۴۰ سالگی مشاهده شد (۸۳ بیمار=۶۲٪) و در دو سوی این سن، به تدریج کاهش شیوع سرطان پستان وجود داشت و در سن زیر ۳۰ سالگی و بالای ۸۰ سالگی نادر بود. تومورهای T۳ و T۴ در تمام موارد درگیری غدد لنفاوی زیربغل داشتند. در رابطه با تومورهای T۱، از ۲۸ بیمار در دوره قبل از یائسگی، ۱۷ بیمار Her-2⁽⁺⁾ و ۱۱ بیمار Her-2⁽⁻⁾ بودند (جدول شماره ۱). از ۱۷ بیمار Her-2⁽⁺⁾، ۱۱ بیمار LN(٪۶۴/۷)⁽⁺⁾ و ۶ بیمار LN(٪۳۵/۳)⁽⁻⁾، از ۱۱ بیمار Her-2⁽⁻⁾، ۲ بیمار LN(٪۱۸/۱)⁽⁺⁾ و ۹ بیمار LN(٪۸۱/۹)⁽⁻⁾ بودند. با P_v<۰/۰۵، تفاوت بین افراد Her-2⁽⁺⁾ و Her-2⁽⁻⁾ از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در بیماران در دوره پیش از یائسگی از نظر آماری معنی دار مشاهده شد.

از ۲۲ بیمار در دوره بعد از یائسگی، ۱۵ بیمار Her-2⁽⁺⁾ و ۷ بیمار Her-2⁽⁻⁾ بودند (جدول شماره ۱). از ۱۵ بیمار Her-2⁽⁺⁾، ۱۰ بیمار LN(٪۶۶/۶)⁽⁺⁾ و ۵ بیمار LN(٪۳۳/۳)⁽⁻⁾، از ۷ بیمار Her-2⁽⁻⁾، ۱ بیمار LN(٪۱۴/۳)⁽⁺⁾ و ۶ بیمار LN(٪۸۵/۷)⁽⁻⁾ بودند. با P_v<۰/۰۵، تفاوت آماری معنی داری بین افراد Her-2⁽⁺⁾ و Her-2⁽⁻⁾ از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در دوره پس از یائسگی وجود داشت.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی تهاجم به غدد لنفاوی زیر بغل

براساس Her-2 در افراد در دوره پیش از یائسگی و بعد از آن در T۱ در افراد ماستکتومی شده طی سالهای ۸۲-۱۳۸۰ در انستیتو کانسر

جمع کل	Postmenopause (بعد از یائسگی)		Premenopause (قبل از یائسگی)		
	Her-2 ⁽⁻⁾	Her-2 ⁽⁺⁾	Her-2 ⁽⁻⁾	Her-2 ⁽⁺⁾	
۲۴	۱ (٪۱۴/۳)	۱۰ (٪۶۶/۶)	۲ (٪۱۸/۱)	۱۱ (٪۶۴/۷)	LN ⁽⁺⁾
۲۶	۶ (٪۸۵/۷)	۵ (٪۳۳/۳)	۹ (٪۸۱/۹)	۶ (٪۳۵/۳)	LN ⁽⁻⁾
جمع کل	۷	۱۵	۱۱	۱۷	

از ۴۱ بیمار ER⁽⁺⁾، ۲۸ بیمار Her-2⁽⁺⁾ و ۱۳ بیمار Her-2⁽⁻⁾ (جدول شماره ۲)، از ۲۸ بیمار Her-2⁽⁺⁾، ۱۹ بیمار LN(٪۶۷/۸)⁽⁺⁾ و ۹ بیمار LN(٪۳۲/۲)⁽⁻⁾ و از ۱۳ بیمار Her-2⁽⁻⁾، ۲ بیمار LN(٪۱۵/۳)⁽⁺⁾ و ۱۱ بیمار LN(٪۸۴/۷)⁽⁻⁾ بودند. با P_v<۰/۰۵، تفاوت بین افراد Her-2⁽⁺⁾ و Her-2⁽⁻⁾ از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در افراد ER⁽⁺⁾ از نظر آماری معنی دار مشاهده شد.

از ۹ بیمار ER⁽⁻⁾، ۴ بیمار Her-2⁽⁺⁾ و ۶ بیمار Her-2⁽⁻⁾ (جدول شماره ۲)، از ۴ بیمار Her-2⁽⁺⁾، ۳ بیمار LN(٪۷۵)⁽⁺⁾ و ۱ بیمار LN(٪۲۵)⁽⁻⁾ و از ۵ بیمار Her-2⁽⁻⁾، تمام بیماران LN(٪۱۰۰)⁽⁻⁾ بودند.

با P_v<۰/۰۵، تفاوت آماری معنی داری بین افراد Her-2⁽⁺⁾ و Her-2⁽⁻⁾ از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در افراد ER⁽⁻⁾ وجود داشت.

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی تهاجم به غدد لنفاوی زیربغل

براساس Her-2 در افراد ER⁽⁺⁾ و ER⁽⁻⁾ در T۱ در افراد ماستکتومی شده طی سالهای ۸۲-۱۳۸۰ در انستیتو کانسر

جمع کل	ER ⁽⁺⁾		ER ⁽⁻⁾		
	Her-2 ⁽⁻⁾	Her-2 ⁽⁺⁾	Her-2 ⁽⁻⁾	Her-2 ⁽⁺⁾	
۲۴	۰ (٪۰)	۳ (٪۷۵)	۲ (٪۱۵/۳)	۱۹ (٪۶۷/۸)	LN ⁽⁺⁾
۲۶	۵ (٪۱۰۰)	۱ (٪۲۵)	۱۱ (٪۸۴/۷)	۹ (٪۳۲/۲)	LN ⁽⁻⁾
جمع کل	۵	۴	۱۳	۲۸	

از ۴۷ بیمار مبتلا به I.D.Ca، ۲۹ بیمار Her-2⁽⁺⁾ و ۱۸ بیمار Her-2⁽⁻⁾ (جدول شماره ۳)، از ۲۹ بیمار Her-2⁽⁺⁾، ۲۰ بیمار LN(٪۶۸/۹)⁽⁺⁾ و ۹ بیمار LN(٪۳۱/۱)⁽⁻⁾ و از ۱۸ بیمار Her-2⁽⁻⁾، ۲ بیمار LN(٪۱۱/۱)⁽⁺⁾ و ۱۶ بیمار LN(٪۸۸/۹)⁽⁻⁾ بودند. با P_v<۰/۰۵، تفاوت آماری معنی داری بین افراد Her-2⁽⁺⁾ و Her-2⁽⁻⁾ از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در افراد I.D.Ca مشاهده شد. از ۳ بیمار I.L.Ca هر ۳ بیمار Her-2⁽⁺⁾ و از این تعداد، ۲ بیمار LN(٪۶۶/۶)⁽⁺⁾ و ۱ بیمار LN(٪۳۳/۳)⁽⁻⁾ بودند (جدول شماره ۳). از نظر آماری حجم نمونه جهت بررسی ارتباط بین Her-2 و درگیری غدد لنفاوی در I.L.Ca کافی نبود.

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی تهاجم به غدد لنفاوی زیربغل

براساس Her-2 در افراد I.D.Ca و I.L.Ca در T1 در افراد ماستکتومی شده طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ در انستیتو کانسر

جمع کل	I.L.Ca		I.D.Ca		
	(-)Her-2	(+)Her-2	(-)Her-2	(+)Her-2	
۲۴	۰	۲(۶۶/۶)	۲(۱۱/۱)	۲۰(۶۸/۹)	LN(+)
۲۶	۰	۱(۳۳/۴)	۱۶(۸۸/۹)	۹(۳۱/۱)	LN(-)
۵۰	۰	۳	۱۸	۲۹	جمع کل

از ۴۶ بیمار ER(+), ۲۷ بیمار Her-2(+) و ۱۹ بیمار Her-2(-) (جدول شماره ۵) و از ۲۷ بیمار Her-2(+), ۲۳ بیمار LN(+/۸۵/۲) و ۴ بیمار LN(+/۱۴/۸) و از ۱۹ بیمار Her-2(+), ۵ بیمار LN(+/۲۶/۳) و ۱۴ بیمار LN(+/۷۳/۷) بودند.

با $P_v < 0/05$, تفاوت آماری معنی‌داری بین موارد Her-2(+) و Her-2(-) از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در افراد ER(+), دیده شد. از ۱۶ بیمار ER(-), ۱۰ بیمار Her-2(+) و ۶ بیمار Her-2(-) (جدول شماره ۵) و از ۱۰ بیمار Her-2(+), ۷ بیمار LN(+/۷۰) و ۳ بیمار LN(+/۳۰) و از ۶ بیمار Her-2(-), ۱ بیمار LN(+/۱۶/۷) و ۵ بیمار LN(+/۸۳/۳) بودند. با $P_v < 0/05$, تفاوت آماری معنی‌داری بین موارد Her-2(+) و Her-2(-) از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در افراد ER(-) وجود داشت.

در تومور T2 از ۳۳ بیمار در دوره پیش از یائسگی، ۱۸ بیمار Her-2(+) و ۱۵ بیمار Her-2(-) (جدول شماره ۴) و از ۱۸ بیمار Her-2(+), ۱۵ بیمار LN(+/۸۳/۳) و ۳ بیمار LN(+/۱۶/۷) و از ۱۵ بیمار Her-2(-), ۵ بیمار LN(+/۳۳/۴) و ۱۰ بیمار LN(+/۶۶/۳) بودند.

با $P_v < 0/05$, تفاوت آماری معنی‌داری بین افراد Her-2(+) و Her-2(-) از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در دوره پیش از قاعدگی وجود داشت.

از ۲۹ بیمار در دوره بعد از یائسگی، ۱۹ بیمار Her-2(+) و ۱۰ بیمار Her-2(-) (جدول شماره ۴) و از ۱۹ بیمار Her-2(+), ۱۴ بیمار LN(+/۷۳/۷) و ۵ بیمار LN(+/۲۹/۳) و از ۱۰ بیمار Her-2(-), ۲ بیمار LN(+/۲۰) و ۸ بیمار LN(+/۸۰) بودند. با $P_v < 0/05$, تفاوت آماری معنی‌داری بین افراد Her-2(+) و Her-2(-) در دوران بعد از یائسگی از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل مشاهده گردید.

جدول شماره ۴- توزیع فراوانی تهاجم به غدد لنفاوی زیربغل

براساس Her-2 در افراد در دوره پیش از یائسگی و بعد از آن در T2 در افراد ماستکتومی شده طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ در انستیتو کانسر

جمع کل	Postmenopause (بعد از یائسگی)		Premenopause (قبل از یائسگی)		
	(-)Her-2	(+)Her-2	(-)Her-2	(+)Her-2	
۳۶	۲(۲۰/۲)	۱۴(۷۳/۷)	۵(۳۳/۴)	۱۰(۸۳/۳)	LN(+)
۲۶	۸(۸۰)	۵(۲۶/۳)	۱۰(۶۶/۶)	۳(۱۶/۷)	LN(-)
۶۲	۱۰	۱۹	۱۵	۱۸	جمع کل

از ۵۷ بیمار مبتلا به I.D.Ca، ۳۴ بیمار Her-2(+) و ۲۳ بیمار Her-2(-) (جدول شماره ۶)، از ۳۴ بیمار Her-2(+), ۲۶ بیمار LN(+/۷۶/۵) و ۸ بیمار LN(+/۲۳/۵) و از ۲۳ بیمار Her-2(-), ۷ بیمار LN(+/۳۰/۴) و ۱۶ بیمار LN(+/۶۹/۶) بودند. از نظر آماری با $P_v < 0/05$, تفاوت بین موارد Her-2(+) و Her-2(-) از نظر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در افراد ER(-) معنی‌دار به دست آمد.

از ۵ بیمار مبتلا به I.L.Ca، ۳ بیمار Her-2(+) و ۲ بیمار Her-2(-) (جدول شماره ۶)، از ۳ بیمار Her-2(+), هر ۳ بیمار LN(+/۱۰۰) و از ۲ بیمار Her-2(-), هر ۲ بیمار LN(+/۱۰۰) بودند. از نظر آماری، حجم نمونه جهت بررسی

ارتباط بین Her-2 و درگیری غدد لنفاوی زیربغل در I.L.Ca کافی نبود.

احتمال پاسخ به درمان اندوکراین بیش تر می باشد. در این مطالعه شیوع ER⁽⁺⁾ در افراد در دوره پس از یائسگی (۸۲/۷٪) تفاوت معنی داری با سایر مطالعات (۷۸٪) نداشت.^(۱۶)

تمام سرطان های پستانی T_۳ و T_۴ درگیری غدد لنفاوی زیربغل داشتند بنابراین هیچ گونه ارتباطی بین شاخص توموری Her-2 و درگیری غدد لنفاوی زیربغل نمی توان در نظر گرفت. در سرطان های T_۱ و T_۲، وجود شاخص توموری Her-2 در افراد در دوره پیش از قاعدگی یا پس از آن ER⁽⁺⁾ یا ER⁽⁻⁾ و در تومورهای I.D.Ca، با شیوع بیش تر درگیری غدد لنفاوی زیربغل در مقایسه با سرطان های فاقد این شاخص توموری، همراه بود که این ارتباط از نظر آماری معنی دار بوده است (P_v < ۰/۰۵).

با توجه به مطالب ذکر شده باید گفت که سرطان های پستانی Her-2⁽⁺⁾ مستقل از درجه، وضعیت قاعدگی، ER و PR، با شیوع بیش تر درگیری غدد لنفاوی زیربغل همراه بودند و این بیماران در مراحل پیشرفته تری از بیماری در شرایط یکسان با سرطان های پستانی Her-2⁽⁻⁾ قرار داشتند. نتایج حاصل از این تحقیق، بررسی های انجام شده^(۱۳) در مورد شاخص توموری Her-2 را به عنوان عامل خطر متاستاز لنفاوی مورد تایید قرار می دهد. از آن جا که شیوع Her-2 در این مطالعه بیش از سایر مطالعات بوده است و از این نظر اختلاف آماری معنی داری وجود داشت، می توان گفت که سرطان های پستان در این مرکز در شرایط یکسان با سایر نقاط، در مراحل پیشرفته تری قرار دارند.

در مورد سرطان های پستانی I.L.Ca در T_۱ و T_۲، به علت تعداد کم افراد مورد مطالعه، تجزیه و تحلیل داده ها از نظر آماری امکان پذیر نبود و برای بررسی این تومور تعداد نمونه بیش تری مورد نیاز است. در این مطالعه، امکان بررسی رابطه بین شاخص توموری Her-2 و درگیری غدد لنفاوی زیربغل وجود نداشت.

طبق آخرین برنامه درمانی موجود برای سرطان های پستان، در صورتی که غدد لنفاوی زیربغل از نظر آسیب شناسی درگیری نداشته باشند، با توجه به عوامل خطری مانند اندازه تومور، وضعیت، PR، درجه ER تومور

جدول شماره ۶- توزیع فراوانی تهاجم به غدد لنفاوی زیربغل براساس Her-2 در افراد I.L.Ca و I.D.Ca در T_۲ در افراد ماستکتومی شده طی سال های ۸۲-۱۳۸۰ در انستیتو کانسر

جمع کل	I.L.Ca		I.D.Ca		
	Her-2 ⁽⁻⁾	Her-2 ⁽⁺⁾	Her-2 ⁽⁻⁾	Her-2 ⁽⁺⁾	
۳۶	۰	۳ (۱۰۰٪)	۷ (۳۰/۴٪)	۲۶ (۷۶/۵٪)	LN ⁽⁺⁾
۲۶	۲ (۱۰۰٪)	۰	۱۶ (۶۹/۶٪)	۸ (۲۳/۵٪)	LN ⁽⁻⁾
۶۲	۲	۳	۲۳	۳۴	جمع کل

بحث

از نظر آماری، تفاوت معنی داری در شیوع سرطان پستان در سمت راست و چپ وجود نداشت. شیوع نسبی I.L.Ca (۹۱٪) و I.D.Ca (۹٪) مشابه سایر مطالعات به دست آمد.^(۱۶) سن شایع سرطان پستان در این مطالعه ۶۰-۴۰ سالگی بود که با سایر مطالعات تفاوتی نداشت.^(۱۷، ۱۶) در رابطه با شیوع ER⁽⁺⁾ در این مطالعه (۷۵/۳٪) تفاوت معنی داری با سایر مطالعات (آمریکا: ۷۷٪ و پروتوریکو: ۶۵/۹٪) مشاهده نشد.^(۲) شیوع PR⁽⁺⁾ (۷۰/۸٪) و Her-2⁽⁺⁾ (۶۱/۱٪) در این مطالعه بیش تر بود و از نظر آماری در مقایسه با سایر مطالعات (آمریکا به ترتیب ۵۵٪ و ۳۴-۱۰٪ و پروتوریکو به ترتیب: ۵۱/۸٪ و ۲۷/۸٪) تفاوت معنی داری وجود داشت (P_v < ۰/۰۵).^(۳)

از نظر شیوع ER⁽⁺⁾ در افراد در دوره پیش از یائسگی و بعد از یائسگی از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده نشد (۳/۰۱: Chi^۲، df=۱ و P_v=۰/۰۸۳). این مسئله با سایر مطالعات که شیوع ER⁽⁺⁾ را در افراد در دوره پیش از یائسگی کم تر از بعد از یائسگی می دانستند مطابقت نداشت.^(۱۶)

شیوع ER⁽⁺⁾ در افراد در دوره پیش از یائسگی در این مطالعه (۶۹/۷٪) بیش تر و در مقایسه با سایر مطالعات (۵۷٪)^(۱۶) تفاوت به دست آمده از نظر آماری معنی دار بود (۴/۱۷: Chi^۲، df=۱ و P_v=۰/۰۴۱۱). این امر نشان دهنده آن است که در افراد جوان مبتلا به سرطان پستان در این مرکز،

treatment and survival a study of 65 cases. *Modern pathology* 2002 Aug; 15(8): 853-61.

7- Lipton A, Ali SM, Leitzel K. Elevated serum Her-2 level predicts decrease response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2002 Mar; 20(6): 1467-72.

8- Kim YS, Kanopler SN. Her-2 Overexpression as a poor prognostic factor for patient with metastatic breast cancer undergoing high-dose chemotherapy with Autologous stemcell transplantation. *Clinical cancer research*. 2001 Dec; 7(12): 4003-12.

9- Bewick M, Krause A. Her-2 Expression is a prognostic factor in patient with metastatic breast cancer treated with combination of High-dose cyclophosphamide, paclitaxel, Mitoxatrone and autologous Blood stem cell support. *Bone Marrow transplantation* 2001 Apr; 27(8): 847-53.

10- Hugué OF, Yamauch H. Circulating Her-2 extracellular domain as a prognostic factor with metastatic breast cancer. *Clinical cancer research* 2001 Sep; 7(9): 2605-7.

11- Carr JA, Havstad S. The association of Her-2 amplification with breast cancer recurrence. *Archives of surgery* 2000 Dec; 135(12): 1469-74.

12- Wuy Kan H, Chilar R. Prognostic value of plasma Her-2/Neu in African American and Hispanic woman with breast cancer. *International journal of oncology* 1999 Jun; 14(6): 1021-37.

13- Hehl EM. Opinion on the use of Anti tumor druge trastuzumab(Herceptin) in patient with metastatic breast cancer. *International journal of clinical pharmacology and thrapeutics*. 2001 Nov; 39(4): 503-6.

14- Brodwicz I, Kandior O, Anti Her-2/Neu Antibody induces Apoptosis in Her-2/Neu overexpressing breast cancer cells independently from P53 status. *British journal of cancer* 2001 Nov; 85(11): 1764-70.

و سن بیمار، شیمی‌درمانی در نظر گرفته می‌شود. در سرطان‌های با اندازه بیش از ۱ سانتی‌متر، ER⁽⁻⁾، درجه بالا یا سن کمتر از ۳۵ سال که تمام آن‌ها High Risk هستند، حتی اگر درگیری غدد لنفاوی زیربغل وجود نداشته باشد، شیمی‌درمانی برای آن‌ها در نظر گرفته می‌شود.

با توجه به High Risk بودن تومورهای Her-2⁽⁺⁾، توصیه می‌شود Her-2 نیز به عنوان یک عامل خطر مستقل در نظر گرفته شود و تمام بیماران Her-2⁽⁺⁾ بدون توجه به سایر عوامل خطر ذکر شده، شیمی‌درمانی و ایمون‌تراپی (Herceptin) شوند.

منابع

1- Bland KI, Verzerides MP, Copeland III EM. *Breast In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, editors. Principles of surgery. 7 th ed. New York: McGraw Hill; 1999. P. 554-92.*

2- Colon E, Rayer JS, Gonzalez Keelan C, Climent peris C. Prevalence of steroid Receptor and Her-2/Neu in Breast biopsies of women living in puertorico. *Puertorice health-sciences Journal* 2002; 21(4): 299-303.

3- Cho HS, Mason K, Ramyor KK, Stanly AM, Gabell SB. Structure of the Extracellular region of Her-2 alone and in complex with herceptin Fab. *Nature* 2003 Feb 13; 421(6924): 756-60.

4- Wilton CJ, Reeve JR, Going JJ, Cooke TG, Bortlett JM. Expression of the Her1-4 Family of receptor tyrosine kinase in breast cancer. *Journal of pathology* 2003; 200(3): 290-7.

5- Joen Sun 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. *Clinical cancer research* 2003 M0; 9(3): 223-309.

6- Wang Rodrigez J, Cross K, Callagher S, Ojahanbin M, Armstrong JM. Male breast cancer correlation of ER, PR, Her-2 and P53 with

15- Gerber B, Krause A. Effectiveness of herceptin in patient with locally recurrence breast cancer after cardiac failure caused by sever cytotoxic pretreatment. *Oncology* 2001; 61(4): 271-4.

16- Iglehort JD, Kaelin CM. Breast. In: Townsend courtney MJR, Beauchamp R.D, Mark Evers B. SABISTON text book of surgery. Philadelphia, pennsylvania: W.B. Saunders company; 2001. P. 568-90.

17- Daly JM, Bertagnolli M, Decosse JJ, Morton DM. Oncology in: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, editors. Principles of surgery, 7th ed. New York: MC-Graw Hill; 1999. P. 308-9, 323.

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)

F. Sirati, MD^I *K. Yadegari, MD^{II}

Abstract

Breast cancer is the most common site-specific cancer and is the second cause of mortality due to cancer in women. There are different prognostic factors including: axillary nodal status and tumor size (the most important factor), ER activity, PR, tumor grade and the type of histology. Other incompletely defined risk factors are: protease, cathepsin, Her-2, etc. Her-2 is subtype 2 of EGF (Epidermal Growth Factor) receptor which may be presented in 10-34% of tumoral cells and is assumed to be a poor prognostic factor (probably because of high-power invasion of Her-2⁽⁺⁾ tumors). The purpose of this study was to determine the correlation between Her-2 and invasion to axillary lymph nodes. For this purpose, all breast cancers operated between 2001-2003 in Imam Khomeini Cancer Institute were evaluated for size, age, menstrual status, ER, PR, P₅₃, Her-2 and axillary lymph node status. Of 134 patients, 50 cases (37.3%) were T1 (Size < 2cm), 62 cases (46.3%) T2 (Size = 2-5cm), 18 cases (13.4%) T3 (Size > 5cm) and 4 cases (3%) T4 (any size with skin or chest wall involvement). All T3 and T4 cases had axillary lymph node involvement. Thus, there was no correlation between Her-2 and lymph node status. In T1, of 32 Her-2⁽⁺⁾ patients, 21 (67.7%) were LN⁺ (Lymph-node positive) and 11 (32.3%) patients were LN⁻ (Lymph-node negative) and of 18 Her-2⁽⁻⁾ patients, 3 (16.3%) were LN⁺ and 15 (83.7%) were LN⁻. In T2, of 37 Her-2⁽⁺⁾ patients, 29 (78.3%) were LN⁺ and 8 (21.7%) were LN⁻ and of 25 Her-2⁽⁻⁾ patients, 7 (28%) were LN⁺ and 18 (72%) were LN⁻. T1 and T2 tumors had direct correlation between Her-2 and lymph node involvement, (Pv < 0.05), and this correlation was independent of age, ER, PR, P₅₃, histology and menstrual status.

Key Words: 1) Breast Cancer 2) Her-2 3) Tumor Marker

This article is a summary of the thesis by K. Yadegari, MD for the degree of specialty in General Surgery under supervision of F. Sirati, MD (2003).

I) Assistant Professor of General Surgery. Cancer Surgery Subspecialist. Imam Khomeini Hospital. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

II) Resident of General Surgery. Imam Khomeini Hospital. Bagherkhan Ave. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)