

# بررسی هیستوپاتولوژی و مارکرهای بیولوژی در زنان مبتلا به سرطان پستان

قبل از یائسگی (زیر ۴۰ سال) و پس از یائسگی (بالای ۶۰ سال)

در بیمارستان رسول اکرم(ص) و آتیه

## چکیده

زمینه وهدف: سرطان پستان شایعترین بدخیمی و شایعترین سرطان منجر به مرگ در زنان می‌باشد. یکی از عواملی که در نحوه پیش آگهی و درمان سرطان پستان مطرح شده است، وضعیت هورمونها و ریسپتورهای هورمونی می‌باشد. مطالعه موجود با هدف تعیین و مقایسه هیستوپاتولوژی و مارکرهای بیولوژی (ER, PR, P53, Her2/neu و Ki-67) در سرطان پستان در گروه‌های سنی زنان مبتلا زیر ۴۰ سال و بالای ۶۰ سال در بیمارستان رسول اکرم(ص) و آتیه انجام گرفته است.

روش کار: در این مطالعه مقطعی تحلیلی پس از بررسی فایل آزمایشگاه بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) و آتیه، ۶۰ تومور پستان زیر ۴۰ سال و ۵۷ تومور پستان بالای ۶۰ سال وارد مطالعه شدند. پس از تهیه لام، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی از نظر مارکرهای ریسپتور استروژن (ER)، ریسپتور پروژسترون (PR)، Ki-67، P53 و Her2/neu انجام شد و نتایج آن توسط پاتولوژیست مجرب ارزیابی گردید. همچنین داده‌های پاتولوژیک نیز جمع آوری شد. نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS12 و آزمون‌های آماری T-Student و Chi2 آنالیز گردید.

یافته‌ها: بین گروه زیر ۴۰ سال و گروه بالای ۶۰ سال اختلاف معنی‌داری بین سایز تومور، درگیری لنفاوی، گرید هیستولوژیک، Stage، تومورهای مورد بررسی، بیومارکر ER, PR و بروز Her2/neu وجود نداشت. در مورد Ki-67 افزایش قابل ملاحظه ولی غیر معنی‌دار از لحاظ آماری در گروه زیر ۴۰ سال جود داشت. بروز P53 تغییر یافته در گروه زیر ۴۰ سال بطور معنی‌داری بالاتر بود ( $P=0.037, \chi^2=4.35$ ).

نتیجه‌گیری: مطابق نتایج این تحقیق، مطالعه حاضر اختلاف عوامل هیستوپاتولوژیک در کانسر پستان پره و پست منوپوزال را تایید نکرد. بین محتوای وابستگی هورمونی کانسر قبل و بعد از یائسگی اختلاف قابل ملاحظه‌ای وجود ندارد. بروز Her2/neu نیز بعنوان یک فاکتور پروگنوستیک مستقل در شناسایی رفتار بیولوژیک کانسر پستان مطرح می‌گردد. بروز بالای Ki-67 و نیز اختلاف قطعی بروز P53 تغییر یافته در زنان مبتلا به کانسر پستان زیر ۴۰ سال در این مطالعه نشانگر احتمالی ماهیت مجزای عوامل بوجود آورنده کانسر پستان، قبل و بعد از سن باروری است.

کلیدواژه‌ها: ۱- سرطان پستان ۲- قبل و بعد از یائسگی ۳- مارکرهای بیولوژی

\*دکتر مریم کدیورا

دکتر میترا رضایی II

دکتر ریحانه جدیدفرد II

دکتر آزاده جولائی III

تاریخ دریافت: ۸۸/۳/۲۶، تاریخ پذیرش: ۸۹/۲/۸

## مقدمه

سرطان پستان شایعترین بدخیمی و شایعترین سرطان منجر به مرگ در زنان می‌باشد، در آمریکا سالانه ۱۰۰۰۰۰ مورد جدید بیماری تشخیص داده می‌شود و حدود ۳۰۰۰۰ بیمار در اثر این سرطان فوت می‌کنند.<sup>(۱)</sup> عوامل بسیاری مثل جغرافیا، تاریخچه خانوادگی، وضعیت قاعدگی و بارداری، ضایعات پرولیفراتیو پستان و سابقه رادیاسیون به عنوان عوامل خطر سرطان پستان مطرح شده‌اند. یکی از عوامل که در نحوه پیش آگهی و درمان سرطان پستان مطرح شده است، وضعیت هورمونها و ریسپتورهای هورمونی می‌باشد.

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر ریحانه جدیدفرد جهت دریافت درجه دکترای تخصصی پاتولوژی به راهنمایی دکتر مریم کدیور در دانشگاه علوم پزشکی ایران سال ۱۳۸۸.

(I) دانشیار و متخصص پاتولوژی، بخش پاتولوژی بیمارستان رسول اکرم(ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (\* مؤلف مسؤل)

(II) دستیار پاتولوژی، بخش پاتولوژی بیمارستان رسول اکرم(ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

(III) استادیار جراحی، بخش جراحی بیمارستان مهدیه، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

که مشخص شد، در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین سن افراد و نیز بروز رسپتورهای یاد شده وجود ندارد.<sup>(۸)</sup>

Walker و همکارانش نیز به بررسی ۶۳ مورد کارسینوم پستان در افراد ۲۶ تا ۴۴ ساله و مقایسه نتایج آن با کارسینوم پستان افراد ۵۰ تا ۶۷ ساله پرداختند. بروز P53 در افراد زیر ۴۴ سال بالاتر بود ولی بروز ER و PR در آنها پایینتر از زنان بالای ۵۰ سال بود.<sup>(۹)</sup>

در مطالعه Sidoni و همکاران که در جهت مقایسه فاکتورهای بیولوژیک و هیستوپاتولوژیک ۴۰ مورد سرطان پستان زود هنگام با ۵۰ مورد سرطان پستان در سنین بالاتر از ۶۰ سال انجام شده بود، گرید و سایز تومور، تهاجم عروقی، درگیری لنفاوی، نوع هیستولوژیک، رسپتورهای استروژن و پروژسترون، P53 و Ki67 مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت و مشخص شد بروز کانسر فامیلی در موارد زود هنگام بالاتر بود، سن منارک پایینتری داشتند و مصرف قرصهای ضدبارداری و نولی پاریته در آنها بیشتر بود. سایز تومور در موارد زود هنگام بطور متوسط ۲/۳ میلی متر بالاتر بود. نوع هیستولوژیک در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین مواردی که درگیری لنفاوی داشتند در موارد زود هنگام بالاتر بود. رسپتور استروژنی در موارد زود هنگام کمتر بود، P53 نیز بالاتر بود.<sup>(۱۰)</sup>

در مطالعه دیگری که توسط Hung و همکاران انجام شده است، به این نتیجه رسیدند که ارتباط آماری معنی‌دار مثبتی بین سطح افزایش یافته HER2/neu و رسپتور منفی استروژن و پروژسترون و grade بالای تومور وجود دارد. اما بر اساس اختلاف سنی متفاوت است. در بیماران با سن زیر یا مساوی ۴۵ سال فقط بین grade بالای تومور، هورمون رسپتور منفی به طور واضح همراه با افزایش بروز HER2/neu بود ولی در بیماران با سن بالای ۴۵ سال، علاوه بر grade بالای

سرطان پستان یک بیماری هتروژن در رفتار بالینی است. متغیرهای بالینی و پاتولوژیک مانند اندازه تومور و درجه پاتولوژی نوع بافت شناسی متاستاز غده‌های لنفاوی تهاجم عروقی و میزان تکثیر سلولی می‌تواند در تعیین پیش آگهی و نیاز به درمان کمکی (adjuvant) موثر باشد.<sup>(۲)</sup> مطالعات مختلف نشان داده است که میزان بروز Ki67 و MIB1 ارزش پروگنوستیک دارد.<sup>(۳-۵)</sup>

در مطالعه Sundquist و همکاران با هدف بررسی شیوع و پروگنوز سرطان پستان زود هنگام، ۵۳۴۹ مورد سرطان پستان زیر ۴۰ سال بین سالهای ۱۹۶۰ تا ۱۹۹۶ بررسی شد که مشخص شد در زنان سوئدی بروز سرطان پستان زود هنگام افزایش متوسطی داشته است. سایز تومور در سرطان زود هنگام پستان بزرگتر است. درگیری غدد لنفاوی بیشتر است و گرید در آنها بالاتر بود. وضعیت غدد لنفاوی مهمترین فاکتور تعیین کننده پروگنوز در آنها بود.<sup>(۶)</sup>

Zheng Weiqiang و همکارانش در یک مطالعه مقطعی تحلیلی به مقایسه ایمونوهیستوشیمی HER-2، ER و PCNA در موارد سرطان پستان در زنان یائسه و غیر یائسه پرداختند. آنها در این مطالعه ۳۱۸ مورد کانسر داکتال مهاجم پستان زنان غیر یائسه و ۲۲۰ مورد کانسر داکتال مهاجم پستان زنان یائسه را مورد بررسی قرار دادند. HER2 در ۲۷/۴٪ زنان غیر یائسه و ۲۴/۸٪ زنان یائسه مثبت بود که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود. ۵۴/۴٪ تومور زنان غیر یائسه ER مثبت بود ولی در زنان یائسه این میزان ۶۴/۳٪ بود و اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود. با توجه به عدم اختلاف در بروز HER2 محققان در پایان نتیجه گرفتند تفاوتی از این لحاظ در زنان یائسه و غیر یائسه وجود ندارد و در هر دو گروه بدون در نظر گرفتن فاکتور باروری می‌توان از HER2 بعنوان مارکر رفتار بیولوژیک تومور سود برد.<sup>(۷)</sup>

Anim و همکارانش نیز به بررسی ER، PR و آندروژن رسپتور در ۱۱۴ مورد سرطان پستان پرداختند

زیر ۴۰ سال و ۵۷ مورد بالای ۶۰ سال وارد مطالعه شدند.

پس از هماهنگی بلاکهای پارافینه نمونه ماستکتومی موارد مبتلا به سرطان پستان موجود در بخش پاتولوژی مشخص و طبق مشخصات، پرونده پاتولوژی آنها نیز استخراج گردید و اطلاعات مورد نظر شامل staging, grading, سن و نتایج هیستوپاتولوژی از پرونده بالینی استخراج و ثبت گردید. از بلوکهای پارافینه یاد شده برشهای به ضخامت ۴ میکرون تهیه و سپس طبق روش IHC استرپتاویدین-بیوتین با استفاده از کیت (DAKO Denmark) لامها برای Ki-67, P53, ER و PR و HER2/neu رنگ آمیزی شدند (جدول شماره ۱).

پس از رنگ آمیزی، توسط یک پاتولوژیست باتجربه ارزیابی سلولهای تومورال رنگ گرفته توسط مارکرهای ER, PR, Ki67, P53 بر اساس تعداد سلولهای رنگ گرفته از کل تومور (درصد) ارزیابی می‌گردید. تعیین بر اساس Cut off ۱۰٪ یا بیشتر از هسته سلولهای رنگ گرفته از کل تومور مثبت تلقی شد.<sup>(۱۳)</sup>

درجه Her2/neu بین ۰ تا ۳ بر اساس معیارهای معمول تعیین شد. درجه صفر برای مواردی که غشا هیچ رنگی نگرفته و یا کمتر از ۱۰٪ سلولها رنگ گرفته باشد تلقی شد. درجه ۱ برای مواردی که در بیش از ۱۰٪ سلولها، ممبران بصورت فوکال رنگ گرفته باشد، درجه ۲ برای مواردی که در بیش از ۱۰٪ سلولها، ممبران به طور کامل و بصورت ضعیف و یا متوسط رنگ گرفته باشد و درجه ۳ برای مواردیست که در بیش از ۱۰٪ سلولها، ممبران به طور کامل و شدید رنگ گرفته باشد. در این مطالعه درجه ۱ و ۰ به عنوان HER2/neu منفی و درجه ۲ و ۳ بعنوان مثبت تعیین شد.<sup>(۱۴)</sup>

با استفاده از نرم‌افزار SPSS12 بخش توصیفی، داده‌ها مورد آنالیز توصیفی قرار گرفت. در آنالیز تحلیلی از تستهای T student و Chi2 استفاده شد و مقادیر P زیر ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

تومور، ER و PR منفی هم با افزایش بروز Her2/neu ارتباط آماری معنی‌دار مثبتی داشتند.<sup>(۱۱)</sup>

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۸ توسط Bowen و همکارانش انجام شد، به بررسی زمان و فراوانی سرطان پستان در ۲ گروه زنان سیاه و سفیدپوست مورد مقایسه قرار گرفت و به این نتیجه رسیدند که بروز سرطان پستان در زنان سیاهپوست در سنین پایینتر (میانگین سنی ۴۶ سال) نسبت به زنان سفیدپوست می‌باشد. در زنان سیاه پوست، سرطان پستان در گرید ۳، درگیری لنفاوی، منفی بودن ER و PR شیوع بیشتری داشتند.<sup>(۱۲)</sup>

طبق مطالعات انجام شده ملاحظه می‌شود که تفاوت‌های آناتومیک، هیستوپاتولوژیک، بالینی و رفتار بیولوژیکی بین موارد زود هنگام و موارد بالای ۶۰ سال وجود دارد و لذا بر آن شدیم تا این تفاوتها را در یک مطالعه مورد شاهد مورد بررسی قرار دهیم. هدف از انجام این پژوهش مطالعه‌ای در مورد زنان مبتلا به سرطان پستان و مقایسه بین سنین زیر ۴۰ سال و بالای ۶۰ سال، خصوصا در موارد زود هنگام و ارتباطشان با مارکرهای بیولوژیک است. با توجه به جستجو در منابع و مقالات فارسی و مطالعات انجام شده در ایران در این زمینه پژوهشی انجام نشده است و بنظر می‌رسد این مطالعه به بررسی وضعیت آناتومیک، هیستوپاتولوژیک، بالینی و رفتار بیولوژیکی سرطان پستان در سنین پایین، بخصوص نژاد ایرانی کمک می‌کند.

## روش کار

در این مطالعه مقطعی تحلیلی بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت جراحی mastectomy و Excisional biopsy قرار گرفته اند جامعه پژوهش این مطالعه را تشکیل دادند. نمونه پژوهش نیز کلیه موارد یاد شده که پرونده پاتولوژی کامل داشته و بلاک بافتی آنها نیز در بخش پاتولوژی موجود باشد، بود که در نهایت ۶۰ مورد

جدول شماره ۱- جزئیات مربوط به آنتی بادی‌های بکار رفته در مطالعه حاضر

Antibody	Clone	Antigen retrieval	Dilution	Detection system	source
ER	1D5	Microwave, pressure cooking	Per-diluted	LSA B	Dako, Denmark
PR	PgR636	Microwave, pressure cooking	Per-diluted	LSA B	Dako, Denmark
Her2/neu	polyclonal	Microwave, pressure cooking	1:250	LSA B	Dako, Denmark
P53	DO-7	Microwave, pressure cooking	Per-diluted	LSA B	Dako, Denmark
Ki67	MIB-1	Microwave, pressure cooking	1:50	LSA B	Dako, Denmark

### یافته‌ها

در این مطالعه مقطعی تحلیلی که به منظور مقایسه عوامل پروگنوستیک و بیومارکرهای دیگری چون ER، Ki-67، PR، Her2/neu و P53 در بیماران مبتلا به سرطان سینه زیر ۴۰ سال و بالای ۶۰ سال انجام شد، ۱۱۷ مورد شامل ۶۰ مورد زیر ۴۰ سال و ۵۷ مورد بالای ۶۰ سال وارد مطالعه شدند. متوسط سنی بیماران زیر ۴۰ سال ۳۵/۰۷±۳/۷۹ سال و در افراد بالای ۶۰ سال ۶۹/۶۸±۶/۳۴ سال بود. نوع کارسینوم در گروه زیر ۴۰ سال در ۴۷ مورد (۳/۷۸٪) داکتال کارسینوم NOS، ۳ مورد (۵٪) داکتال کارسینوم NOS بانمای مدولاری، ۳ مورد (۵٪) داکتال کارسینوم موسینوس و داکتال کارسینوم توپولار، آپوکرین، glycogen rich، میکروپاپیلر، داکتال کارسینوم مهاجم، داکتال کارسینوم و لوبولار مختلط و نوع متاپلاستیک هر کدام ۱ مورد (۱/۷٪) بودند. در گروه بالای ۶۰ سال در ۵۲ مورد (۹۱/۲٪) داکتال کارسینوم NOS و انواع موسینوس، آپوکرین، پلئومورفیک لوبولار، داکتال میکروپاپیلری و سارکوماتوئید هر کدام ۱ مورد (۱/۸٪) بودند. اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- مشخصات بیماران و نوع تومور

متغیرها	سرطان پستان قبل از یائسگی (زیر ۴۰ سال)		سرطان پستان بعد از یائسگی (بالای ۶۰ سال)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
تعداد بیماران	۶۰	۱۰۰	۵۷	۱۰۰
متوسط سنی بیماران (سال)	۳۵/۰۷±۳/۷۹		۶۹/۶۸±۶/۳۴	
هیستولوژی سرطان پستان				
داکتال	۴۷	۷۸,۳	۵۲	۹۱/۲
کارسینوم Nos				
داکتال				
کارسینوم Nos با نمای مدولاری	۳	۵		
داکتال کارسینوم موسینوس	۳	۵		
سایر موارد	۷	۱۱/۷	۵	۸/۸

### یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک در بیماران مورد مطالعه

در جدول شماره ۳ آمده است.

در گروه زیر ۴۰ سال سایز تومور در ۱۴ مورد (۳/۲۳٪) موارد زیر ۲cm، در ۳۵ مورد (۳/۵۸٪) ۲ تا ۵ سانتی متر، در ۱۱ مورد (۳/۱۸٪) ۵ سانتی متر و بالاتر بود. در گروه بالای ۶۰ سال سایز تومور در ۲۲ مورد (۶/۳۸٪) موارد زیر ۲cm، در ۲۶ مورد (۶/۴۵٪) ۲ تا ۵ سانتی متر، در ۹ مورد (۸/۱۵٪) ۵ سانتی متر و بالاتر بود. اختلاف سایز بین دو گروه معنی‌دار نیست.

در گروه زیر ۴۰ سال درگیری لنفاوی در ۸ مورد (۳/۱۳٪) منفی، ۴۴ مورد (۳/۷۳٪) مثبت و در ۸ مورد (۳/۱۳٪) نامعلوم بود. در گروه بالای ۶۰ سال نیز ۱۰ مورد (۵/۱۷٪) منفی، ۲۹ مورد (۹/۵۰٪) مثبت و ۱۸ مورد (۶/۳۱٪) نامعلوم بود. اختلاف بین دو گروه نیز معنی‌دار نبود.

گرید هیستولوژیک در موارد زیر ۴۰ سال ۶ مورد (۱۰٪) گرید ۱، ۲۰ مورد (۳۳/۳٪) گرید ۲ و ۳۴ مورد (۵۶/۷٪) گرید ۳ بودند. در حالی که در افراد بالای ۶۰ سال این مقادیر به ترتیب ۲ مورد (۳/۵٪)، ۲۰ مورد (۳۵/۱٪) و ۳۵ مورد (۶۱/۴٪) بود. اختلاف بین دو گروه

معنی دار نبود.

جدول شماره ۳- یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک در ۱۱۷ بیمار مورد

	سرطان پستان		سرطان پستان بعد از	
	تعداد	%	تعداد	%
اندازه تومور				
< ۲ cm	۱۴	۲۳/۳	۲۲	۳۸/۶
۲-۵cm	۳۵	۵۸/۳	۲۶	۴۵/۶
cm ≤ ۵	۱۱	۱۸/۳	۹	۱۵/۸
درجه بدخیمی (grade)				
I	۶	۱۰	۲	۳/۵
II	۲۰	۳۳/۳	۲۰	۳۵/۱
III	۳۴	۵۶/۷	۳۵	۶۱/۴
مرحله بدخیمی (stage)				
Ia	۶	۶	۱۴	۲۴/۶
Ia	۲۰	۳۳/۳	۱۸	۳۱/۶
Ib	۱۰	۱۶/۷	۴	۷
IIIa	۱۰	۱۶/۷	۶	۱۰/۵
IIIb	۳	۵	۲	۳/۵
IIIc	۱۱	۱۸/۳	۱۰	۱۷/۵
unknown			۲	۵/۳
بروز گیرنده استروژنی (ER)				
+	۲۸	۶۳/۳	۳۶	۶۳/۲
-	۲۲	۳۶/۷	۲۱	۳۶/۸
بروز گیرنده پروژسترونی (PR)				
+	۳۷	۶۱/۷	۳۰	۵۲/۶
-	۲۰	۳۸/۳	۲۷	۴۷/۴
بروز Ki67				
+	۵۱	۸۵	۴۰	۷۰
-	۹	۱۵	۱۷	۳۰
بروز Her2/neu				
+	۲۳	۳۸/۴	۲۲	۳۸/۶
-	۳۷	۶۱/۶	۳۵	۶۱/۴
بروز p53				
+	۲۲	۳۶/۷	۱۱	۱۹/۳
-	۳۸	۶۳/۳	۴۶	۸۰/۷
درگیری لنف نود				
+	۴۴	۷۳/۳	۲۹	۵۰/۹
-	۸	۱۳/۳	۱۰	۱۷/۵
نامعلوم	۸	۱۳/۳	۱۸	۳۱/۶

در گروه زیر ۴۰ سال Stage تومورهای مورد بررسی در ۶ مورد (۶٪) Ia، در ۲۰ مورد (۳۳/۳٪) IIa، ۱۰ مورد (۱۶/۷٪) IIb، ۱۰ مورد (۱۶/۷٪) IIIa، ۳ مورد (۵٪) IIIb و نیز ۱۱ مورد (۱۸/۳٪) IIIc بود. در گروه بالای ۶۰ سال در ۱۴ مورد (۲۴/۶٪) Ia، در ۱۸ مورد (۳۱/۶٪) IIa، ۴ مورد (۷٪) IIb، ۶ مورد (۱۰/۵٪) IIIa، ۲ مورد (۳/۵٪) IIIb و نیز ۱۰ مورد (۱۷/۵٪) IIIc بود. در ۳ مورد (۵/۳٪) نیز stage نامعلوم بود. اختلاف بین دو گروه نیز معنی دار نیست.

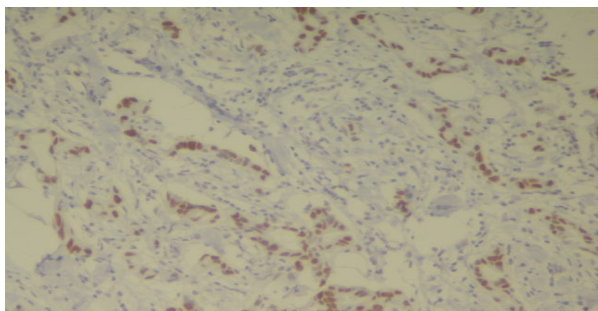
بیومارکر ER در گروه زیر ۴۰ سال ۳۸ مورد (۶۳/۳٪) مثبت بود (شکل شماره ۱) و در گروه بالای ۶۰ سال ۳۶ مورد (۶۳/۲٪) مثبت بود، که اختلاف بین دو گروه معنی دار نیست.

بروز PR نیز در گروه زیر ۴۰ سال ۳۷ مورد (۶۱/۷٪) (شکل شماره ۲) و در گروه بالای ۶۰ سال ۳۰ مورد (۵۲/۶٪) بود که اختلاف بین دو گروه معنی دار نیست.

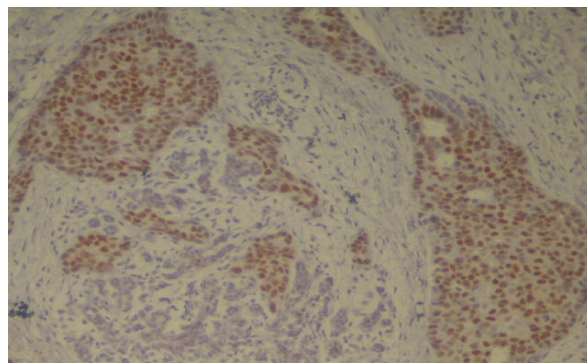
در مورد Ki-67 نیز در گروه زیر ۴۰ سال ۵۱ مورد (۸۵٪) مثبت (شکل شماره ۳) و در گروه بالای ۶۰ سال ۴۰ مورد (۷۰٪) مثبت بود که اختلاف تا حدودی معنی دار به نظر می‌رسید. (Chi2 value=۳/۷ P=۰/۰۵۴)

در مورد Her2/neu نیز ۲۰ مورد منفی (۳۳/۳٪)، ۱۷ مورد (۲۸/۳٪) یک مثبت، ۱۰ مورد (۱۶/۷٪) دو مثبت و ۱۳ مورد (۲۱/۷٪) نیز سه مثبت بودند (شکل شماره ۴). در گروه بالای ۶۰ سال ۱۹ مورد (۳۳/۳٪) منفی، ۱۶ مورد (۲۸/۱٪) یک مثبت، ۹ مورد (۱۵/۸٪) دو مثبت و ۱۳ مورد (۲۲/۸٪) سه مثبت بودند که اختلاف بین دو گروه معنی دار نبود.

بیومارکر P53 در گروه زیر ۴۰ سال در ۲۲ مورد (۳۶/۷٪) مثبت بود (شکل شماره ۵). ولی در گروه بالای ۶۰ سال در ۱۱ مورد (۱۹/۳٪) مثبت بود که اختلاف بروز بین دو گروه معنی دار بود (P=۰/۰۳۷، Chi2 value=۴/۳۵)



شکل شماره ۵- مثبت بودن بیومارکر P53: بیشتر از ۱۰٪ هسته سلول‌های از کل تومور رنگ گرفته اند.

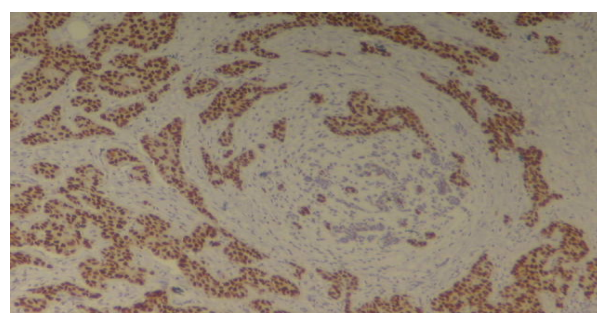


شکل شماره ۱- مثبت بودن بیومارکر ER: بیشتر از ۱۰٪ هسته سلول‌های از کل تومور رنگ گرفته اند.

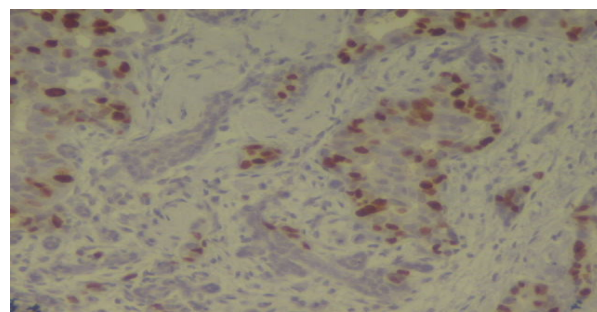
### بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر در جهت بررسی و مقایسه عوامل پروگنوستیک و بیومارکرها در سرطان پستان زود هنگام و سرطان پستان در افراد بالای ۶۰ سال انجام پذیرفت. همانطور که در نتایج مطالعه مشاهده می‌شود عوامل گرید هیستولوژیک، سایز، داشتن یا نداشتن لنف نود و نیز stage تومور هیچکدام اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بررسی شده نداشته اند. این در حالی است که در مطالعه Sidoni و همکاران stage بالاتر، سایز بزرگتر و داشتن لنف نود با بروز در سن پایین ارتباط داشتند.<sup>(۱۰)</sup> البته در مطالعه Hung ذکر شده که بروز سرطان پستان در سن پایین با گرید سیتولوژیک پایینتری همراه است که مطالعه حاضر به چنین نتیجه‌ای نرسید.<sup>(۱۱)</sup>

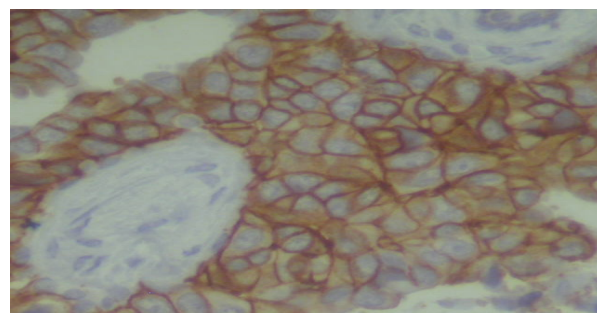
در بررسی بیومارکرها مطابق نتایج این مطالعه بروز HER2/neu ارتباط معنی‌داری با سن افراد نداشت و بروز این رسپتور و شدت بروز آن در دو گروه اختلاف قابل ملاحظه‌ای نداشته است. در مطالعه Zheng Weiqliang<sup>۶</sup> هیچ ارتباطی بین بروز کانسر زود هنگام پستان و بروز HER2/neu یافت نشد.<sup>(۷)</sup> مطالعه Huang نیز به نتایج مشابهی دست یافته بود.<sup>(۱۱)</sup> همچنین در مطالعه Zheng Weiqliang نیز ذکر شد که سن فاکتوری در جهت بروز این رسپتور در موارد سرطان پستان نیست. بنابراین با در نظر گرفتن مطالعات قبلی و مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت بروز HER2/neu فاکتور



شکل شماره ۲- مثبت بودن بیومارکر PR: بیشتر از ۱۰٪ هسته سلول‌های از کل تومور رنگ گرفته اند.



شکل شماره ۳- مثبت بودن بیومارکر Ki67: بیشتر از ۱۰٪ هسته سلول‌های از کل تومور رنگ گرفته اند.



شکل شماره ۴- سه مثبت بودن بیومارکر Her2/neu: بیش از ۱۰٪ سلول‌ها مامبران به طور کامل و شدید رنگ گرفته اند.

مستقلی برای تعیین پروگنوز و بقای کلی در موارد سرطان پستان بدون در نظر گرفتن سن می‌باشد.

نکته دیگر در بررسی بروز بیومارکرها، ارتباط گیرنده‌های استروژن و پروژسترون با سن بروز سرطان پستان است. مطابق نتایج مطالعه حاضر ER و PR ارتباطی با سن بروز سرطان پستان نداشته اند و این در حالی است که در مطالعه Zheng و مطالعه Sidoni بروز ER در موارد سرطان پستان زنان یائسه بالاتر بوده است.<sup>(۱۰۷)</sup> در مطالعه Walker بروز ER و PR در کانسر پستان زنان یائسه بیشتر بود. البته نتایج مطالعه Anim وجود چنین رابطه‌ای را نشان نمی‌دهد و از این حیث نتایج مطالعه حاضر در تایید مطالعه ذکر شده است.<sup>(۹۸)</sup> بنابر نتایج مطالعات ذکر شده و نیز مطالعه حاضر ملاحظه می‌شود، بروز سرطان پستان رسپتور منفی بطور اثبات شده‌ای در زنان غیر یائسه بالاتر نیست.

در مورد مارکر Ki-67 نیز همانطور که ملاحظه می‌شود میزان بروز این مارکر در زنان زیر ۴۰ سال در این مطالعه اگرچه در سطح ۹۵٪ حدود اطمینان معنی‌دار نیست ولی بروز آن بالاتر است که این یافته در تایید مطالعه Sidoni و همکاران است.<sup>(۱۰)</sup> با توجه به رفتار مهاجتر و پرولیفراسیون بیشتر در موارد سرطان پستان زیر ۴۰ سال، یافته مطالعه حاضر توجیه پذیر است.

بروز P53 در مطالعه حاضر در گروه زیر ۴۰ سال بطور معنی‌داری بالاتر می‌باشد. در مطالعه Walker نیز بروز این مارکر در زنان زیر ۴۴ سال بطور معنی‌داری بالاتر گزارش شده که یافته مطالعه حاضر در تایید مطالعه ذکر شده می‌باشد. بروز P53 در مطالعه Sidoni نیز در کانسر زود هنگام پستان بالاتر گزارش شده است.<sup>(۱۰۹)</sup> نتایج این مطالعه گامی در جهت تعیین بیومارکرها، خصوصاً مارکرهای هورمونی در هر مورد

کانسر پستان، صرف نظر از نوع هیستولوژیک، گرید و یا سن بیمار و حتی رفتار کانسر در سایر افراد فامیل فرد مبتلا می‌باشد. بروز بالای Ki-67 و نیز اختلاف قطعی بروز P53 تغییر یافته در زنان مبتلا به کانسر پستان زیر ۴۰ سال در این مطالعه که در برخی مطالعات پیشین نیز تایید شده، نشانگر احتمالی ماهیت مجزای عوامل بوجود آورنده کانسر پستان، قبل و بعد از سن باروری است که این امر باید در مطالعات آینده نگر و با در نظر گرفتن عوامل مختلف از جمله عوامل فامیلی و نیز نژادی-جغرافیایی مورد بررسی قرار گیرد. از محدودیت‌های تحقیق حاضر کمبود منابع مالی جهت انجام مطالعه چند مرکزی بود.

مطالعه حاضر اختلاف عوامل هیستوپاتولوژیک در کانسر پستان پره و پست منوپوزال را تایید نکرد. همچنین نتایج این مطالعه تایید می‌کند که بین محتوای وابستگی هورمونی کانسر قبل و بعد از یائستگی اختلاف قابل ملاحظه‌ای وجود ندارد و صرف شرط سنی نمی‌تواند عاملی در جهت تعیین طرح درمان و کاربرد یا عدم کاربرد داروهای ضد هورمونی باشد و همچنین مطابق انتظار بروز HER2/neu نیز بعنوان یک فاکتور پروگنوستیک مستقل در شناسایی رفتار بیولوژیک کانسر پستان، بدون در نظر گرفتن سایر عوامل و از جمله سن فرد مبتلا می‌باشد. بروز بالای Ki-67 و نیز اختلاف قطعی بروز P53 تغییر یافته در زنان مبتلا به کانسر پستان زیر ۴۰ سال در این مطالعه تایید شد.

### تقدیر و تشکر

این تحقیق تحت حمایت مالی معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است. بدین وسیله نویسندگان مقاله از مسئولین محترم کمال سپاسگزاری را دارند.

## فهرست منابع

- 1- Rosai J. Rosai and Ackerman surgical pathology 9<sup>th</sup> edition, Edinburg: Mosby, 2004. p.1787-788
- 2- Allred Dc, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer by Immunohistochemical Analysis. *Mod Pathol.* 1998; 11:155-68
- 3- Veronese sm, Maisano C, Scibilia J. Comparative prognostic value of Ki-67 and MIB1 proliferation indices in breast cancer. *Anticancer Res.* 1995; 15: 2717-722
- 4- Pinder SE, Wencyk P, Sibbering DM, Bell JA, Elston CW, Nicholson R, et al. Assessment of the new proliferation marker MIB1 in breast carcinoma using image analysis: Associations with other prognostic factors and survival. *Br J Cancer.* 1995; 71:146-49
- 5- Trihia H, Murray S , Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: Association with grading system, clinical parameters and other prognostic factors a surrogate marker? *Cancer.* 2003; 97:1321-331
- 6- Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Wingren S, Nordenskjöld B. Incidence and prognosis in early onset breast cancer. *Breast.* 2002; 11(1): 30-35
- 7- Zheng W, Zheng J, Ma L, Meng F, Huang L, Ma D. Comparison of HER-2/neu, ER and PCNA expression in premenopausal and postmenopausal patients with breast carcinoma. *APMIS.* 2005; 113(3):175-81
- 8- Anim JT, Jhon B, Abdulsather SA, Prasad A, Saji T, Akhtar N, et al. Relationship between the expression of various markers and prognostic factors in breast cancer. *Acta histochemica,* 2005; 107: 87-93
- 9- Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women(<35 years) are different. *Br J cancer.* 1996; 11:1796-1800
- 10- Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast.* 2003; 12(4): 247-50
- 11- Hung HJ, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen, et al. Hormone receptors do not predict the Her2/neu status in all age groups of women with an operable breast cancer. *Annals of oncology.* 2005; 16:1755-761
- 12- Bowen RL, Duffy SW, Ryan DA, Hart IR, Jones JL. Early onset of breast cancer in a group of British black women. *Br J Cancer.* 2008; 98(2): 277-81
- 13- Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer.* 2004; 17(4): 82
- 14- Najafi B, Fakheri T, Fadakarsogheh Gh. The relation between HER-2 with other clinio-pathologic diagnostic markers in breast cancer: Gilan University journal. 2005; 57(1): 21-27 [In Persian]



## *Evaluation of Histopathology and Biologic Markers in Premenopausal (under 40 years) and Postmenopausal (over 60 years) Women with Breast Cancer in Hazrat-e-Rasoul and Atieh Hospitals*

\*M. Kadivar, MD<sup>I</sup>

M. Rezaee, MD<sup>II</sup>  
A. Joulaee, MD<sup>III</sup>

R. Jadidfard, MD<sup>II</sup>

### *Abstract*

**Background & Aim:** Breast carcinoma is the most common malignant tumor and the leading cause of carcinoma death in women. One of the factors which have been proposed in prognosis and treatment of breast carcinoma is hormonal status and hormonal receptors. In this study, we investigated histopathology (prognostic factors) and biologic markers (estrogen receptor ER, progesterone receptor PR, P53, HER2/neu and Ki-67) in premenopausal (under 40 years) and postmenopausal (over 60 years) patients with breast cancer who were admitted to Hazrat-e-Rasoul and Atieh hospitals in Tehran.

**Patients and Method:** This analytical cross-sectional study involved 60 cases of premenopausal breast cancer and 57 cases of postmenopausal breast cancer. Immunohistochemistry (IHC) staining was done for ER, PR, P53, HER2/neu and Ki-67 and the results were evaluated by an expert pathologist. All histopathologic data were gathered. The results were analyzed by SPSS v.12 software, Students' t-test, and Chi-square test.

**Results:** There were no significant differences between tumor size, lymph node, histologic grade, stage, ER, PR and HER2/neu in both groups. Ki-67 was high in premenopausal group, but not significant. P53 incidence was significantly higher in premenopausal group (Chi2 value=4.35, P=0.037).

**Conclusion:** This study did not prove the differences in histopathologic factors between pre and post menopausal groups of breast cancer. Hormone dependency of this cancer did not show any significant difference between those two groups. HER2/neu is an independent prognostic factor in cancer outcome prediction. High incidence of Ki-67 and significantly high incidence of P53 in premenopausal patients with breast cancer may reflect some etiologic differences between early and late onset of breast cancer.

**Key Words:** 1) Breast Cancer                      2) Premenopausal and Postmenopausal  
3) Biologic Markers

*This article is an abstract of Ms. Jadidfard's thesis advised by Dr. Kadivar in partial fulfillment of a medical doctor's degree in pathology.*

*I) Associate Professor of Pathology. Pathology Department. Rasoul-e-Akram Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)*

*II) Resident of Pathology. Pathology Department. Rasoul-e-Akram Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

*III) Assistant Professor of Surgery. Department of Breast Surgery. Mahdieh Hospital. Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*