Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 21, No. 4, Sep-Oct 2013
Pages: 459-464

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۱، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۲
صفحه: ۴۶۴-۴۵۹

بررسی فراوانی نسبی بیان بیش از حد HER-2 در بیماران مبتلا به سرطان پستان پس از عمل جراحی ماستکتومی

سعید کارگر[۱]، بابک علوی فرزانه[*۲]

۱- استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
۲- دستیار جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۹/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۵/۳۰

چکیده

مقدمه: Her-2 یک گیرنده پروتئینی فاکتور رشد است. حدود ۲۵٪ سرطان‌های پستان، بیان بیش از حد (Over Expression) HER-2 دارند. این مطالعه به منظورتعیین فراوانی نسبی HER-2 Over Expression در بیماران مبتلا به سرطان پستان و ارتباط آن با متغیرهایی از قبیل سن، تشخیص هیستوپاتولوژی، سایز تومور، درگیری غدد لنفاوی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تحلیلی – توصیفی همه بیمارانی که نمونه بافت سرطان پستان آنها در سال‌های ۹۰-۱۳۸۹ به بخش پاتولوژی بیمارستان شهید صدوقی یزد ارجاع شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. داده ها با استفاده از آزمون‌های آماری Chi- Square و Fisher`s Exact Test و نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۷ تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: در این مطالعه ۱۴۷ بیمار زن مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی این بیماران ۱۳/۳±۵۰/۳۴ سال بود. فراوانی HER-2/neu over Expression در بیماران با سرطان پستان تحت عمل جراحی ماستکتومی ۵۴/۵٪ بود که در مقایسه با اکثر مطالعات قبلی بیشتر بود. فراوانی HER-2/neu در گروه‌های سنی بالاتر (۶۳/۶٪)، در بیماران با سایز تومور بزرگتر (۵۶٪)، بیماران با تشخیص داکتال کارسینوما (۵۲/۸٪) و بیماران با درگیری غدد لنفاوی آگزیلاری (۵۵٪) بیشتر بود اما ارتباط آماری معنی‌داری در این موارد وجود نداشت. ($p<۰/۰۵$)

نتیجه‌گیری: با توجه به بروز بالای بیان بیش از حد HER-2/neu نسبت به مطالعات قبلی که می‌تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی باشد انجام تست اسکرینینگ HER-2/neu در سطح وسیع‌تری برای همه بیماران مبتلا به سرطان پستان خصوصاً سرطان‌های پستان با تشخیص هیستوپاتولوژی داکتال کارسینوما و سرطان‌های پستان با سایز بزرگ و درگیری غدد لنفاوی اگزیلاری پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، بیان بیش از حد HER-2، HER-2/neu

[*](نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۸۲۲۴۰۰۱- ۰۳۵۱، پست الکترونیکی: alavi@ssu.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

مقدمه

HER-2 یک گیرنده پروتئینی فاکتور رشد است که در همه سلول‌های نرمال وجود دارد و میزان افزایش یافته آن غیرطبیعی می‌باشد و به عناوین دیگر شامل neu یا c-erbB-2 نیز شناخته می‌شود و یک عضو خانواده گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR) و محصول ژن c-erbB-2 است(۱،۲).

ژن neu جهش یافته موش اولین بار به عنوان انکوژن نوروبلاستومای موش شناخته شد. ژن HER-2 و پروتئین مربوطه بیش ازحد بیان شده، در خیلی از سرطان‌ها شامل پستان، تخمدان، ریه، معده و دهان یافت می‌گردد. حدود ۲۵٪ سرطان‌های پستان، بیان بیش از حد (Over Expression) HER-2 دارند. این تومورها منجر به رشد سریع‌تر و به طور کلی احتمال عود بیشتر می‌شوند(۱) .

مطالعات بالینی نشان داده‌اند که بیماران با سرطان پستان و بیان بیش از حد neu / HER-2، تومورهای (Poorly Differentiated) با میزان تکثیر بالا، غدد لنفاوی مثبت، بیان گیرنده هورمونی کاهش یافته و یک خطر افزایش یافته عود و مرگ به علت سرطان پستان دارند(۱).

آزمایش معمول نمونه تومور اولیه برای بیان HER-2/neu باید در همه موارد سرطان های پستان مهاجم انجام گردد که می‌تواند با تجزیه و تحلیل IHC برای ارزیابی بیان بیش از حد گیرنده سطحی سلولی انجام شود و از ۰ تا ۳+ درجه‌بندی می‌گردد یا با استفاده از Fluorescent in situ hybridization برای ارزیابی تقویت ژن انجام گردد. بیماران با تومورهای با بیان بیش از حد HER-2/neu کاندید درمان HER-2/neu می‌باشند(۱،۲).

تراستوزوماب (هرسپتین) یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی نو ترکیب ضد HER-2/neu می‌باشد، مطالعات کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که درمان تنها با تراستوزوماب، گزینه مناسب و خوب تحمل شده برای درمان خط اول زنان با سرطان پستان متاستاتیک با بیان بیش از حد neu / HER-2 می‌باشد. اخیراً مطالعات دیگر نشان داده‌اند که تراستوزوماب همراه با شیمی درمانی در درمان زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه، بسیار مؤثر می‌باشد(۶-۱). بیمارانی که تراستوزوماب همراه با شیمی درمانی دریافت کردند، کاهش ۵۲٪ در خطر عود سرطان پستان در مقایسه با آنهایی که فقط شیمی درمانی دریافت کردند، داشتند(۱). این مطالعه به منظور تعیین فراوانی نسبی بیان بیش از حد HER-2 در بیماران مبتلا به سرطان پستان و ارتباط آن با متغیرهایی از قبیل سن، تشخیص هیستوپاتولوژی، سایز تومور، درگیری غدد لنفاوی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت تحلیلی ـ توصیفی انجام شد. جامعه آماری آن همه بیمارانی بودند که نمونه بافت سرطان پستان آنها در سال‌های ۹۰-۱۳۸۹ به بخش پاتولوژی بیمارستان شهید صدوقی یزد ارجاع گردید. معیارهای ورود شامل همه بیماران زن با سرطان پستان در همه گروه‌های سنی بودند که مورد عمل جراحی ماستکتومی قرار گرفتند و معیارهای خروج شامل بیماران مرد بود. بر این اساس ۱۴۷ زن بیمار وارد مطالعه شدند.

داده‌ها بر اساس فرم جمع‌آوری اطلاعات و با استفاده از پرونده بیماران در بخش پاتولوژی جمع‌آوری گردید، به این صورت که مواردی که نتیجه آزمایش IHC برای HER-2/neu، ۱+ گزارش شده بود منفی تلقی گردید، ۳+ گزارش شده بود مثبت تلقی گردید و مواردی که ۲+ گزارش شده بود مشکوک در نظر گرفته شد و نتیجه آزمایش (CISH: Chromogenic In Situ Hybridization) آنها مورد بررسی قرار گرفت که موارد با تقویت ژن، مثبت و موارد بدون تقویت ژن منفی تلقی گردید و بر اساس سن، تشخیص هیستوپاتولوژی، سایز تومور، درگیری غدد لنفاوی، گرید تومور مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. جهت بررسی بیان بیش از حد HER-2 لام‌های IHC توسط پاتولوژیست مجرب دیگری بدون اطلاع از تشخیص قبلی مورد تأیید قرار گرفت.

داده‌ها با استفاده از آزمون Chi- Square و Fisher`s Exact Test و نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۷ تجزیه و تحلیل شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه تعداد ۱۴۷ بیمار که همگی زن بودند مورد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

بررسی قرار گرفتند میانگین سنی این بیماران ۱۳/۳± ۵۰/۳۴ سال بود که ۲۶ نفر (۱۸/۳٪) در گروه سنی کمتر از ۴۰ سال، ۴۹ نفر (۳۴/۵٪) در گروه سنی ۴۰ تا ۴۹ سال، ۳۶ نفر (۲۴/۵٪) در گروه سنی ۵۰ تا ۵۹ سال، ۳۱ نفر (۲۱/۸٪) در گروه سنی ۶۰ سال و بالاتر قرار داشتند (جدول ۱).

جدول ۱: تعیین توزیع فراوانی بیماران تحت عمل جراحی ماستکتومی بر حسب گروه سنی

متغیر	تعداد	(درصد)
گروه سنی کمتر از ۴۰ سال	۲۶	(۱۸/۳)
گروه سنی ۴۰ تا ۴۹ سال	۴۹	(۳۴/۵)
گروه سنی ۵۰ تا۵۹ سال	۳۶	(۲۵/۴)
گروه سنی ۶۰ سال وبالاتر	۳۱	(۲۱/۸)
تعداد کل	۱۴۲	(۱۰۰)

۵۴/۵٪ از بیماران تحت عمل جراحی ماستکتومی، HER-2/neu مثبت بودند (جدول ۲).

جدول ۲: تعیین توزیع فراوانی بیان بیش از حد HER-2/neu، در بیماران تحت عمل جراحی ماستکتومی

متغیر	تعداد	(درصد)
HER-2/neu مثبت	۶۶	(۵۴/۵)
HER-2/neu منفی	۵۵	(۴۵/۵)
تعداد کل	۱۲۱	(۱۰۰)

۶۳/۶٪ از بیماران گروه سنی ۵۰ تا ۵۹ سال و ۶۱/۵٪ از بیماران گروه سنی ۶۰ سال و بالاتر، HER-2/neu مثبت بودند که از سایر گروه‌های سنی بیشتر بود اما با توجه به آزمون Chi-square ارتباط معنی‌دار وجود نداشت (p>۰/۰۵) (جدول ۳).

۵۶٪ از بیماران با سایز تومور بزرگتر از ۵ سانتی متر، HER-2/neu مثبت بودند که بیشتر از تومورهای با سایز کوچکتر بود اما با توجه به آزمون Chi-square ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (p>۰/۰۵) (جدول۴).

جدول ۳: تعیین و مقایسه توزیع فراوانی HER-2/neu در بیماران تحت عمل جراحی ماستکتومی، بر حسب گروه سنی

متغیر	از ۴۰ سال		۴۰ تا ۴۹ سال		۵۰ تا ۵۹ سال		۶۰ سال و بالاتر	
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)
ER-2/neu مثبت	۹	(۴۷/۴)	۱۷	(۴۴/۷)	۲۱	(۶۳/۶)	۱۶	(۶۱/۵)
ER-2/neu منفی	۱۰	(۵۲/۶)	۲۱	(۵۵/۳)	۱۲	(۳۶/۴)	۱۰	(۳۸/۵)
تعدادکل	۱۹	(۱۰۰)	۳۸	(۱۰۰)	۳۳	(۱۰۰)	۲۶	(۱۰۰)

P-Value=۰/۳۲۴

جدول ۴: ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک

متغیر		HER-2/neu مثبت		HER-2/neu منفی		تعداد کل	P-Value
		تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)		
سایز تومور	>۲Cm	۴	(۴۰)	۶	(۶۰)	۱۰	
	۲-۵cm	۹	(۴۰/۹)	۱۳	(۵۹/۱)	۲۲	۰/۵۱۳
	<۵ cm	۱۴	(۵۶)	۱۱	(۴۴)	۲۵	
تسخیص هیستوپاتولوژی	Ductal Carcinoma	۲۸	(۵۲/۸)	۲۵	(۴۷/۲)	۵۳	
	Lobular Carcinoma	۴	(۳۶/۴)	۷	(۶۳/۶)	۱۱	۰/۷۷۰
	Medullary Carcinoma	۲	(۳۳/۳)	۴	(۶۶/۷)	۶	
گرید تومور	I	۲	(۵۰)	۲	(۵۰)	۴	
	II	۱۲	(۵۰)	۱۲	(۵۰)	۲۴	۰/۷۶۱
	III	۱۱	(۶۱/۱)	۷	(۳۸/۹)	۱۸	
درگیری غدد لنفاوی	+	۲۲	(۵۵)	۱۸	(۴۵)	۴۰	۰/۵۱۷
	-	۵	(۴۱/۷)	۷	(۵۸/۳)	۱۲	

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

۵۲/۸٪ از بیماران با تشخیص هیستوپاتولوژی داکتال کارسینوما، HER-2/neu مثبت بودند که در مقایسه با سایر تشخیص‌ها بیشتر بود. اما ارتباط معنی‌دار مشاهده نشد(p>۰/۰۵) (جدول ۴).

۶۱/۱٪ از بیماران با تومور گرید III، HER-2/neu مثبت بودند که بیشتر از گرید I و II بود، اما ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (p>۰/۰۵) (جدول ۴).

۵۵٪ از بیماران با درگیری غدد لنفاوی آگزیلاری، HER-2/neu مثبت بودند که بیشتر از بیماران فاقد درگیری غدد لنفاوی بود اما ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (p>۰/۰۵) (جدول ۴).

بحث

در این مطالعه فراوانی HER-2/neu Over Expression در بیماران با سرطان پستان تحت عمل جراحی ماستکتومی ۵۴/۵٪ بود که در مقایسه با منابع مرجع (۲۵٪، ۲۰٪)، همچنین در مقایسه با مطالعه‌ای که توسط Melis و همکاران (۲۰ تا ۳۰ درصد) و مطالعه‌ای که توسط Ellizabeth و همکاران در سال ۲۰۱۱ میلادی انجام شده است (۱۰ تا ۳۰ درصد) و همچنین نسبت به مطالعه‌ای که توسط Hideko و همکاران (۱۸ تا ۲۰ درصد) انجام شده، بیشتر می‌باشد(۹-۷،۱،۲). اما در مقایسه با مطالعه Sirati و همکاران (۷۱/۵٪) کمتر می‌باشد(۱۰).

در مطالعه حاضر فراوانی نسبی HER-2/neu در گروه‌های سنی بالاتر بیشتر بود اما ارتباط معنی‌داری وجود نداشت که با مطالعه‌ای که توسط Foruhesh و همکاران انجام شده است همسو بود(۱۱).

در این مطالعه فراوانی نسبی HER-2/neu در بیماران با سایز تومور بزرگتر بیشتر بود اما ارتباط معنی‌داری وجود نداشت که با مطالعاتی که توسط Foruhesh و همکاران و همچنین Mirzaei و همکاران انجام شده است، همخوانی دارد(۱۱،۱۲).

در مطالعه حاضر فراوانی نسبی HER-2/neu در بیماران با تشخیص هیستوپاتولوژی داکتال کارسینوما بیشتر از سایر تشخیص‌های پاتولوژی بود اما ارتباط معنی‌دار وجود نداشت اما در مطالعه‌ای که توسط Foruhesh و همکاران انجام شده است این ارتباط معنی‌دار بود(۱۱). در مطالعه حاضر فراوانی نسبی HER-2/neu در بیماران با درگیری غدد لنفاوی آگزیلاری بیشتر بود اما ارتباط معنی‌دار وجود نداشت که در مطالعه که توسط Mirzaei و همکاران انجام شده است(۱۲) نیز ارتباط معنی‌دار یافت نشد این در حالی است که در منابع مرجع و مطالعه‌ای که توسط Foruhesh و همکاران انجام شده است ارتباط معنی‌داری در این مورد مشاهده گردیده است(۱،۱۱،۱۲).

در مطالعه حاضر فراوانی نسبی HER-2/neu در بیماران با گرید تومور بالاتر بیشتر بود اما ارتباط معنی‌دار وجود نداشت که در مطالعه‌ای توسط Foruhesh و همکاران انجام شده است نیز ارتباط معنی‌داری وجود نداشته است اما در منابع مرجع و مطالعه Mirzaei و همکاران ارتباط معنی‌داری مشاهده شده است(۱،۱۲). که علت بیشتر بودن فراوانی نسبی HER-2/neu در بیماران با سایز تومور بزرگتر، تشخیص هیستوپاتولوژی داکتال کارسینوما، گرید تومور بالاتر و با درگیری غدد لنفاوی آگزیلاری را می‌توان ناشی از سرعت رشد بیشتر و ماهیت تهاجمی این تومورها دانست.

نتیجه‌گیری

با توجه به بروز بالای بیان بیش از حد HER-2/neu نسبت به مطالعات قبلی که می‌تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی باشد انجام تست اسکرینینگ HER-2/neu در سطح وسیع‌تری برای همه بیماران مبتلا به سرطان پستان خصوصاً سرطان‌های پستان با تشخیص هیستوپاتولوژی داکتال کارسینوما و سرطان‌های پستان با سایز بزرگ و گرید بالا و درگیری غدد لنفاوی اگزیلاری پیشنهاد می‌گردد.

با توجه به تفاوت‌هایی که در خصوصیات بیماران این مطالعه با کشورهای دیگر مشاهده می‌شود، بررسی کامل این خصوصیات و عوامل مربوط به آن و همچنین بررسی تفاوت‌هایی که باید در تشخیص و درمان و پیگیری بیماران کشورمان قائل شد از اهمیت بسیار برخوردار است و باید در طراحی مطالعات بعدی و برنامه‌ریزی سیستم درمانی مورد توجه قرار گیرد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

References:

1- Hunt KK. ***The breast.*** In : Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter H, Matthews J, et al, editors. Schwartz's, principles of surgery. 9th ed: United States of America: MC Graw-Hill; 2010.p.423-74.

2- Hunt KK. ***Diseases of the breast.*** In: Townsend Jr CM, Beeauchamp RD, Evers BM, Mattax KL, Sabiston textbook of Surgery: the biological basis of modern surgical practive. 19th ed. Saunders; 2012.

3- Newman LA, singletary SE. ***Overreview of adjuvant systemic therapy in early stage Breast cancer.*** Surg Clin North Am 2007; 87(2): 499-509.

4- Lee MC, Newman LA. ***Management of patients with locally advanced breast cancer.*** Surg Clin North Am 2007; 87(2): 379-98.

5- Francois B, Ayse M. ***Receptor imaging in patients with breast cancer.*** PET Clin 2009; 4(4): 329-41.

6- Robert Nj, Favert Am. ***HER2-Positive advanced breast cancer.*** Hematol Oncol Clin N Am 2007; 21: 293-302.

7- Hulvat MC, Hansen NM, Jeruss JS. ***Multidisciplinary care for patients with breast cancer.*** Surg Clin North Am 2009: 89(1):133-76

8- Yeh ES, Yang TW, Jung JJ, Gardner HP, Cardiff RD, Chodosh LA. ***Hunk is required for HER2/neu induced mammary tumorigenesis.*** J Clin Invest 2011; 121(3): 866-79.

9- Yamauchi H, Hayes JF. ***HER2 and predicting response to therapy in breast cancer.*** Uptodate [Cited 30 May 2011] Available from: http://www.Uptodate.com/Contents/her2-and-Predicfing-response-to-theraphy-in-breast-cancer.

10- Sirati F, Ghahrai A, Alavi N. ***Frequency of prognostic factors(ER, PR, P53, HER-2/neu) in breast cancer.*** J Iran Breast Dis 2009; 1(4): 24-31. [Persian]

11- Foruhesh Tehrani Z, Khazaeian K, Malayeri A, Faghani R, et al. ***Correlation of HER2 overexpression with histopathologic features in breast cancer: a two year study.*** Tehran Univ Med J 2010; 67(11): 766-71. [Persian]

12- Mirzaei HR, Sabahat A, Nasrollahi F, Mohammadi- Yeganeh L. ***Correlation between ER, PR, HER2 receptors and prognostic factors in breast cancer.*** Pejouhandeh 2010; 15(4): 152-6. [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

Frequency of HER-2 over Expression in the Patients with Breast Cancer after Mastectomy

Kargar S(MD)[1], Alavi Farzane B(MD)[*2]

[1,2]*Department of General Surgery, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran*

Received: 25 Nov 2012 ***Accepted:*** 21 Aug 2013

Abstract

***Introduction*:** HER-2 is a protein receptor of growth. Approximately 25% of breast cancers have overexpress HER-2. This study was designed to determine frequency of HER-2 overexpression in patients with breast cancer. Additionally, it intended to explore its relationship with some variables such as age, histopathologic diagnosis,tumor size, axillary lymph node involvement.

Methods: This analytic cross-sectional study was conducted on patients with breast cancer whose breast tissue specimen was referred to pathology laboratory of Shahid Sadooghi hospital of Yazd during 1389 and 1390.

Results: In our study, 147 patients were investigated who were all females with average age of 50.34 years with 13.3 years standard deviation. 54.5% of them were HER-2/neu positive and frequency of HER-2 was higher in patients with older age, larger size tumor, ductal carcinoma diagnosis and axillary lymph node involvement, though there wasn't any statistically significant difference between these variables and HER-2 overexpression.

Conclusion: In our study, frequency of Her-2 overexpression was more than other studies and frequency of HER-2 was higher in patients with older age, larger size tumor, ductal carcinoma diagnosis and axillary lymph node involvement but there wasn't any statistically significant difference between these variables and HER-2 overexpression. Regarding high frequency of HER-2 overexpression in this study that can be duo to genetic and ethnic variations, we recommend that HER-2/neu screening test should be done in all patients with breast cancers specially those with ductal carcinoma diagnosis, larger size tumor and axillary lymph node involvement.

Keywords: Breast Cancer; HER-2/neu; HER-2 Overexpression

This paper should be cited as:

Kargar S, Alavi Farzane B. ***Frequency of HER-2 over expression in the patients with breast cancer after mastectomy***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2013; 21(4): 459-64.

****Corresponding author: Tel: +98 351 8224001, Email: alavi@ssu.ac.ir***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]