پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال سيزدهم, شماره ۱ , پي در پي ۶۱ ، صفحات ۳ تا ۸
فروردين و ارديبهشت ۱۳۸۷

تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۱۲/۲۰
تاريخ پذيرش مقاله ۸۶/۳/۶

بررسي فراواني گيرنده فاكتور رشد اپيدرمي، درجه بدخيمي و درگيري گره هاي لنفاوي زير بغل در مبتلايان به سرطان اوليه پستان

دكتر محمدرضا جلالي ندوشن[۱]، دكتر الهام نيساني ساماني[۲]*، مهندس ناصر ولايي[۳]

چكيده

سابقه و هدف: *سرطان پستان، شايع‌ترين سرطان زنان در ايران و جهان مي‌باشد. كشف عوامل مؤثر در پيش آگهي سرطان پستان، بسيارمورد توجه است و تازه‌ترين فرضيه در اين زمينه، همراهي گيرنده ي فاكتور رشد اپيدرمي در تعيين سرنوشت نهايي بيماران است. تحقيق حاضر بر روي مراجعين به بيمارستان شهيد مصطفي خميني تهران با هدف تعيين فراواني گيرنده ي فاكتور رشد اپيدرمي، درجه بدخيمي و درگيري گره‌هاي لنفاوي زيربغل در سرطان اوليه پستان، انجام گرفت.*

مواد و روش ها: *اين مطالعه به روش مقطعي بر روي كليه نمونه هاي واجد شرايط بيماران مبتلا به سرطان پستان (۵۷ نمونه)، انجام گرفت. يكي از برش‌هاي بافتي تومور و گره لنفاوي به روش هماتوكسيلين و ائوزين، رنگ‌آميزي و نوع و اندازه ي تومور، تعداد گره (هـاي) لنفاوي درگير و درجه ي بدخيمي بر اساس معيارهاي Natingham Modification Bloom – Richardson تعيين شد. ده نمونه‌ي ديگر به روش رنگ‌آميزي ايمونوهيستوشيمي با آنتي‌بـادي پلي‌كلونال، از نظـر وجـود گيرنـده‌ي فاكتـور رشـد اپيدرمي بررسي گرديد.*

يافته ها: *از ۵۷ نمونه مورد بررسي، ۸۹/۵% نمونه‌ها از نظر گيرنده ي فاكتور رشد اپيدرمي مثبت بودند و در ۶۶/۷% افراد مورد مطالعه نيز درگيري گره‌هاي لنفاوي زير بغل، مشاهده شد. در اين مطالعه، بين گيرنده ي فاكتور رشد اپيدرمي و درگيري گره‌هاي لنفاوي زير بغل ارتباط معني‌داري مشاهده نشد. بيش ترين نمونه‌ها مربوط به Grade III : ۴۳/۹% و كم ترين نمونه‌ها مربوط به Grade I : ۲۲/۸% بود.*

نتيجه گيري: *همراهي گيرنده ي فاكتور رشد اپيدرمي در بيماران مبتلا به سرطان پستان بايد توجه خاصي را به اين عامل، به عنوان فاكتـوري براي پيش گويي سرنوشـت نهايي بيماران و مداخلات درماني جلب نمايد. ليكن، تعيين نقش دقيق گيرنده ي فاكتور رشد اپيدرمي در پيش آگهي سرطان پستان، نيازمند مطالعات گسترده و پي گيري طولاني مدت مي باشد.*

واژگان كليدي: *سرطان پستان، گيرنده فاكتور رشد اپيدرمي (EGFR) ، گره‌هاي لنفاوي زير بغل ، درجه بدخيمي*

مقدمه

سرطان پستان، شايع‌ترين بدخيمي در زنان در سراسر دنيا و شايع‌ترين علت مرگ ناشي از سرطان در زنان ۵۵-۴۰ سال مي‌باشد (۶-۱). بر اساس گزارش انجمن سرطان امريكا، تا سال ۲۰۰۶ سالانه تقريباً ۲۱۳۰۰۰ زن مبتلا به سرطان مهاجم پستان و ۶۲۰۰۰ مورد سرطان درجا (in situ) تشخيص داده شده و هر سال ۴۰۲۰۰ زن به علت سرطان پستان فوت كرده اند (۳و۴). در سال‌هاي اخير، تعداد عوامل وابسته به تومور كه بتوانند پيش آگهي بيماران مبتلا به سرطان پستان را تعيين كنند، افزايش يافته است. اين عوامل مؤثر در پيش آگهي، در تصميم‌گيري باليني و انتخاب درمان

۱ . دانشيار، گروه پاتولوژی، دانشكده پزشكی، دانشگاه شاهد
۲ * . نويسنده مسؤول: دستيار زنان و زايمان، بيمارستان آيت ا ... طالقاني، دانشگاه علـوم پزشكي شهيـد بهشتي. آدرس براي مكاتبه: تهران، اوين، خيابان تابناك، بيمارستان آيت ا ... طالقـاني ، بخش زنان و زايمان . تلفن : ۲۲۴۳۲۵۷۱- ۰۲۱ . پست الكترونيک: **eneisani@yahoo.com**
۳ . عضو هيأت علمی دانشگاه علوم پزشكی شهيد بهشتی

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-09-12]

مناسب، كمك كننده مي‌باشد و مي‌توانند عود يا مرگ، موفقيت يا شكست درماني را پيش‌بيني كنند.

در مجموع مي‌توان عوامل مؤثر در تعيين پيش آگهي سرطان پستان را در ۲ گروه تقسيم كرد: ۱- عوامل بافتي يا كلاسيك (chronological) كه طول مدت سرطان را نشان مي‌دهد. مثل اندازه تومور، وضعيت درگيري گره‌هاي لنفاوي، درجه بدخيمي، وضعيت گيرنده‌هاي هورموني، تهاجم عروقي، سن. ۲- عوامل بيولوژيك كه رفتار تومور و قدرت متاستاز را نشان مي‌دهد و در اين گروه، فاكتور هاي آنژيوژنز از جمله فاكتور رشد اندوتليال عروقي، عوامل تكثير بافتي (MIBI/Ki67/TU)، گيرنده‌هاي فاكتور رشد (EGFR/cer B2/neu)، تنظيم‌كننده‌هاي سيكل سلولي (P53/c-myc/cyclis)، پروتئاز (اروكيناز/ فعال كننده پلاسمينوژن كاتپسين CD)، پروتئين‌هاي متاستازي (گيرنده لامينين ، nm23)، پروتئين شوك گرما، PS2 را به عنوان عوامل همراه با سرطان پستان گزارش كرده اند (۷-۱۱).

تازه‌ترين فاكتور هشداردهنده در اين زمينه، گيرنده فاكتور رشد اپيدرمي يا Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) مي باشد. EGFR، يك گيرنده بزرگ بين غشايي تيروزين كينازي در سطح سلولي است كه پس از اتصال ليگاندهايي نظيرEGF و TGF-α، احتمالاً باعث فعال شدن مسير رشد و تقسيم سلولي مي‌شود. EGFR از نظر ساختماني، يك گليكوپروتئين ۱۷۰ كيلودالتوني و محصول پروتو انكوژن c-ERBB مي‌باشد و ژن آن روي ۲۱q۷ قرار دارد (۱۲-۱۰). در صورت اثبات همراهي گيرنده فاكتور رشد اپيدرمي با سرطان پستان و نحوه ي بروز آن، مي توان از اين عامل به عنوان عامل تعيين پيش آگهي و مداخلات درماني استفاده كرد (۱۸-۱۳).

با توجه به عدم گزارش از وضعيت گيرنده فاكتور رشد اپيدرمي در جامعه ايراني و به منظور تعيين فراواني EGFR و درگيري گره‌هاي لنفاوي زير بغل و درجه ي بدخيمي در مبتلايان به سرطان پستان، اين تحقيق بر روي مراجعين به بيمارستان شهيد مصطفي خميني تهران در سال هاي ۸۲-۱۳۷۹ انجام گرفت.

مواد و روش ها

اين پژوهش به روش مقطعي (Cross-Sectional) روي كليه نمونه هاي واجد شرايط ماستكتومي بيماران مبتلا به سرطان اوليه و مهاجم پستان انجام گرفت.

اطلاعات دموگرافيك شامل سن و جنس بيمار از پرونده نمونه‌هاي ارسالي به بخش پاتولوژي استخراج گرديد. نمونه‌ها برش داده شده و مشخصات ماكروسكوپي به ويژه اندازه تومور و تعداد گره‌هاي لنفاوي جدا شده تعيين گرديد.

پس از فيكساسيون نمونه‌ها با فرمالين بافره ۱۰% به مدت ۴۸-۲۴ ساعت، برش هايي به تعداد كافي از تومور و گره‌هاي لنفاوي داده شد و آماده سازي گرديد. سپس قالب‌گيري در پارافين، برش بافتي از تومور و گره‌هاي لنفاوي به ضخامت ۳ ميكرومتر انجام شد. آنگاه برش‌ها، از محلول آب و الكل عبور داده شده و به مدت ۵ دقيقه، در حمام آب گرم و سپس روي لام قرار گرفت. در مرحله بعد، لام ها را به مدت ۳۰ دقيقه، در فور۶۰-۵۶ درجه، قرار داده و ۳ مرتبه، هربار به مدت۳۰ دقيقه، از گزيلول عبور داده شد. بعد از اين مرحله نمونه‌ها از الكل۱۰۰% عبور داده و مجدداً به مدت ۵ دقيقه در الكل ۱۰۰% و ۳ دقيقه در الكل ۹۶% قرار داده شد و سپس از الكل ۷۵% و آب مقطر، عبور داده شده و با بافر PBS، ۳-۲ بار شسته شد. در مرحله بعد، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقيقه در محلول متانول۳۰% و H2O2 قرار داده شد و با PBS شسته شد و آن گاه به مدت ۱۰ دقيقه در محلول بافر سيترات سديم، در اتوكلاو، در دماي ۱۲۰ درجه نگهداشته و با PBS شسته شد.

يكي از برش‌هاي بافتي تومور و هم چنين برش بافتي از گره‌هاي لنفاوي با هماتوكسيلين- ائوزين رنگ‌آميزي گرديد و نوع تومور و نيز درجه بدخيمي آن بر اساس معيارهاي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-09-12]

Natingham Modification of Bloom-Richardson در سه درجه ۱ و ۲ و ۳ و تعداد گره‌هاي لنفاوي درگير، تعيين گرديد (۵-۳). هم چنيـن، اسلايد ديگـر به روش رنگ‌آميزي ايمونوهيستوشيمي با آنتـي‌بادي پلـي كلـونـال رنگ‌آميزي و به وسيـله ميكروسكوپ نوري از نظر مثبت بودن، شدت و درصد رنگ‌پذيري EGFR بررسي شد. شدت رنگ‌پذيري نمونه‌هاي بافتي براساس اطلس پيشنهادي كيت رنگ‌آميزي EGFR در چهار درجه ي صفر (فاقد رنگ)، ۱ (ضعيف)، ۲ (متوسط) و ۳ (شديد) تعيين شد (۲).

در مرحله بعد، از پرونده پاتولوژي بيماران، درگيري گره‌هاي لنفاوي و تعداد آن ها در ناحيه زير بغـل، استـخراج گرديد. پس از مشاهـده لام‌هـاي آسيب‌شناسي و تكميل فرم‌هاي اطلاعاتي، اطلاعات موجود، كدگذاري شده و با نرم‌افزار آماري(SPSS, Chicago, USA) SPSS 10.0 مورد تجزيه و تحليل قرار گرفت.

يافته ها

اين مطالعه، بر روي ۵۷ نمونه واجد شرايط سرطان اوليه ارتشاحي مجاري پستان، انجام گرفت. **همة بيماران مورد** مطالعه، مؤنث با ميانگين سني ۱۲/۸±۵۳/۱ سال در محدوده۲۷ تا ۸۱ سال بودند.

توزيع بيماران مورد مطالعه براساس درجه بدخيمي (جدول۱) نشان مي‌دهد كه بيش ترين نمونه‌ها مربوط به درجه بدخيمي ۳، به ميزان ۴۳/۹% و كم ترين نمونه‌ها مربوط به درجه بدخيمي ۱، به ميزان ۲۲/۸% بودند و در ۵۶% نمونه‌ها درجه بدخيمي ۲ و كم تر بود.

ميانگين اندازه تومـور در نمونه‌هاي مورد مطالعه برابر ۱/۳۲±۳/۳ سانتي‌متر بود كه كوچك‌ترين اندازه ۱ سانتي‌متر و بيش ترين اندازه، ۸ سانتي‌متر بود.

وضعيت EGFR و درگيري گره‌هاي لنفاوي زير بغل در جدول۲ نشان مي‌دهد كه ۸۹/۵% از نظر EGFR مثبت و ۶۶/۷% درگيري گره‌هاي لنفاوي زير بغل داشتند. با استفاده از آزمون دقيق فيشر، بين مثبت بودن EGFR و درگيري گره هاي لنفاوي زير بغل ارتباط معني دار وجود نداشت (P =۰/۳ و OR =۲/۱۸).

جدول ۱- توزيع بيماران مبتلابه سرطان اوليه پستان بر حسب درجه بدخيمي (Grade)

درجه بدخيمي	فراواني	تعداد	درصد	درصد تجمعي
۱		۱۳	۲۲/۸	۲۲/۸
۲		۱۹	۳۳/۳	۵۶/۱
۳		۲۵	۴۳/۹	۱۰۰
جمع		۵۷	۱۰۰	–

جدول ۲- توزيع ۵۷ بيمار مبتلا به سرطان اوليه پستان برحسب درگيري گره‌هاي لنفاوي زير بغل و وضعيت EGFR

EGFR	درگيري گره‌هاي لنفاوي زيربغل	مثبت (%)	منفي (%)	جمع
مثبت		۳۵ (۶۱/۴)	۱۶ (۲۸/۱)	۵۱ (۸۹/۵)
منفي		۳ (۵/۳)	۳ (۵/۲)	۶ (۱۰/۵)
جمع		۳۸ (۶۶/۷)	۱۹ (۳۳/۳)	۵۷ (۱۰۰)

در ارزيابي شدت رنگ‌پذيري نمونه‌هاي بافتي ۸/۸% رنگ نگرفتند (منفي) و ۵/۲% داراي رنگ با درجه ۱، ۴۵/۶% درجه ۲ و ۴۰/۵ % درجه ۳ بودند.

درصد رنگ‌پذيري سلولي نيز به ترتيب زير تعيين شد: ۱ (صفر درصد)، ۲ (زير ۲۵ درصد)، ۳ (۵۰-۲۵ درصد)، ۴ (۷۵-۵۰ درصد) و ۵ (۱۰۰-۷۵ درصد) بود كه۱۰/۵۲% در گروه ۱، ۱/۸% در گروه ۲، ۱۲/۵% در گروه ۳، ۱۲/۵% در گروه ۴ و ۶۳/۲% در گروه ۵ قرار گرفتند.

توزيع بيماران بر حسب ناحيه رنگ‌پذيري EGFR نشان مي‌دهد كه ۸۶ درصد رنگ‌پذيري مربوط به سيتوپلاسم بود.

در اين مطالعـه، ۱۰ نمونه بافت غيرتوموري پستان از نظر

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-09-12]

EGFR بررسي شـد كه ٥٠% افـراد مـورد مطالعـه، داراي EGFR و٥٠% فاقد آن بودند. شدت رنگ‌پذيري درتمام نمونه‌هاي GFR مثبت، برابر با درجه ١ و درصد رنگ‌پذيري ٧٥-٥٠% (گروه ٤) بود.

بحث

اين مطالعه نشان داد كه ٨٩/٥% نمونه‌هاي بيماران مبتلا به سرطان اوليه پستان، از نظر EGFR مثبت مي‌باشد. در مورد همراهي EGFR با سرطان پستان، در داخل كشور مطالعه‌اي صورت نگرفته و يا لااقل در دسترس قرار نگرفته است.

در مطالعـات خارج از كشور از جمله مطالعه آقاي J.F. Fernandezval در ٢٠٠٢ در اسپانيا بيان EGFR در ٥٥/٨% موارد (٥)، در مطالعه Toi M و همـكاران در ١٩٩١ در ٤١% موارد (٦) و در مطالعه Tsutsui در ٢٠٠٢ در ژاپن ٢٦/٩% موارد (٧) مثبت گزارش كردند. به نظر مي رسد كه علت افزايش اين همراهي، استفاده از آنتي‌بادي پلي كلونال در بررسـي EGFR در مطالعه ي حاضـر به جـاي آنتي‌بادي مونوكلونال مي‌باشد كه توانايي تشخيص ساختار متنوع گيرنده فاكتور رشد اپيدرمي را دارد و استفاده از آن در بيش تر مطالعات توصيه شده است (١٦-١٣).

روش بررسي EGFR دراين مطالعـه، همانند بسياري از مطالعات انجام شده در اين زمينه، به روش ايمونوهيستوشيمي بود كه روشي ارجح در بررسي EGFR مي‌باشد. عمده مزيت اين مطالعه، نسبت به مطالعات قبلي، اين است كه جمعيت مورد مطالعه، به طور تصادفي و غيرانتخابي و در يك مركز و با روش مشابه بررسي شدند و بدين ترتيب، عوامل مداخله‌گر از جمله تفاوت در كيت رنگ آميزي و روش كار حذف شد. هم چنين، ما دراين مطالعه، علاوه بر بررسي وجود يا عدم وجود EGFR، درصد و شدت رنگ‌پذيري نمونه‌هاي EGFR مثبت را نيز تعيين نموديم. در مطالعه حاضر نيز همانند مطالعه Pirinen، رنگ‌پذيري EGFR در سيتوپلاسم سلول‌هاي سرطاني بيش تر از غشاي سلولي بود (٨).

از آن جا كه درگيري گره‌هاي لنفاوي زيربغل، به عنوان عامل مستقل مؤثر در پيش آگهي سرطان پستان شناخته شده است، وجود ارتباط آن با EGFR مي‌تواند به تعيين نقش EGFR به عنوان عامل مؤثر در تعيين پيش آگهي سرطان پستان كمك نمايد. در اين مطالعه، درگيري گره‌هاي لنفاوي در٦٦/٧% نمونه ها مشاهده شد. ليـكن از آن جـا كـه هيچ گونه ارتباط معني‌داري بين مثبت بودن EGFR و درگيري گره‌هاي لنفاوي يافت نشد، نقش آن در پيش آگهي مورد سؤال قرار مي‌گيرد. مطالعه Seshardi و همكاران (٩) و نيز Tolgay ocal (١٠) اين يافته‌ها را تأييد كرد. Tsutsui و همكاران نشان دادند كه EGFR تنها در بيماران بدون درگيري گره لنفاوي و در بقاي بدون بيماري (Disease free survival) به عنوان عامل مؤثر در تعيين پيش آگهي، مطرح مي‌باشد. ارزش اين مطالعه پي گيري طولاني مدت و تعداد قابل توجه بيماران مورد مطالعه بوده است، ولی از آن جا كه تنها بيماران بدون درگيري گره‌هاي لنفاوي بررسي شدند نمي‌توان قضاوت كلي در ارتباط با نتايج اين مطالعه را پذيرفت.

نتيجه گيري

در نهايت، وجود EGFR در بيماران مبتلا به سرطان پستان بايد توجه خاصي را به اين ماركر به عنوان عامل مؤثر در تعيين پيش‌آگهي سرطان پستان در جهان و ايران، جلب نمايد. در صورت اثبات همراهي گيرنده فاكتور رشد اپيدرمي با سرطان پستان و نحوه بروز آن، مي توان از اين عامل به عنوان عامل تعيين پيش آگهي بيماري و مداخلات درماني استفاده كرد. تعيين نقش دقيق EGFR در تعيين پيش‌آگهي سرطان پستان نيازمند مطالعات گسترده و پي گيري طولاني مدت باشد.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-09-12]

REFERENCES

1. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1997.
2. Stemberg SS. Diagnostic Surgical Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Williams and Wilkmis. 1999.
3. Decherney AH, Nathan L. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. 9th ed. New York: Lange MCGraw- Hill.2003.
4. Berek JS. Novak's Gynecology. 13th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins.2007.
5. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic EndocrMiology and Infertility.7th ed. Philadelphia: Williams and Wilkmis. 2005.
6. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. Cancer J Clin 1997; 47: 28-51.
7. Val H, Losada J, Murua MA, Sarria R. Cell proliferation, nuclear ploidy, and EGFR and HER2/neu tyrosine kinase oncoproteins in infiltrating ductal breast carcinoma . Cancer Genet Cytogenet 2002;138(l):69-72.
8. Tol M, Osaki A, Yamada H, Toge T. EGM expression as a prognostic indicator in breast cancer. Eur J Cancer 1991; 27(8): 977-80.
9. Tsutui S, Ohno S, Murakami S, Hachitanda Y, Oda S. Prognostic value of EGFR and its relationship to the estrogen receptor status in 1029 patients with breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 2002; 7l: 67-75.
10. Pirmien R, Lipponen P, Syrianen K. Expression of EGFR in breast cancer as related to clinical, prognostic and cytometric factors. Anticancer Res 1995; 15(68): 2835-40.
11. Seshardri R, McLeay WR, Horsfall W, McCaul K. Prospective study of the prognostic significance of EGFR in primary breast cancer. Int J Cancer 1996; 69(l):23-7.
12. Ocal IT, Dolled-filhart M, Aquila TG, Camp RL, Rimm DL. Tissue microarray-based studies of patients with lymph node negative breast carcinoma show that Met expression is associated with worse outcome but is not correlated with EGFR family receptors. Am Cancer Soc 2003; 97(9):1841-8.
13. Kirkegaard T, McGlynn LM, Campbell FM, Müller S, Tovey SM, Dunne B, et al. Amplified in breast cancer 1 in human epidermal growth factor receptor-positive tumors of tamoxifen-treated breast cancer patients. Clin Cancer Res 2007; 13(5):1405-11.
14. Riedemann J, Sohail M, Macaulay VM. Dual silencing of the EGF and type 1 IGF receptors suggests dominance of IGF signaling in human breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2007; 15: 230-3.
15. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2007 1; 131(1):18.
16. Fuchs IB, Siemer I, Buhler H, Schmider A. Epidermal growth factor receptor changes during breast cancer metastasis. Anticancer Res 2006; 26(6B):4397-401.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-09-12]

17. Johnston JB, Navaratnam S, Pitz MW. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy. Curr Med Chem. 2006; 13(29): 3483-92.

18. Homaei-Shandiz F, Ghavam-Nassiri MR, Sharifi N, Homaei-Shandiz AH, Taghizadeh-Kermani A, et al. Evaluation of the relationship between human epidermal growth factor receptor-2/neu (c-erbB-2) amplification and pathologic grading in patients with breast cancer. Saudi Med J 2006; 27(12): 1810-4.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-09-12]