بررسی ایمونویستویشی و وضعیت گیرندگی استروژن و پروسترون
و نشانگر تکثیر سلولی (Ki-67) در سرطان پستان

دکتر نوریه شریفی سیستانی ۱، دکتر محمد هادی صادقیان ۲، دکتر فاطمه همایی ۳، دکتر فاطمه حقیقی ۴

چکیده
زمینه و هدف: با توجه به شویع چشمگیر سرطان پستان در جهان و نزدیک به گزارش‌های ایران، مطالعات گسترده‌ای در مورد روش‌های تشخیصی و درمانی و عوامل مؤثر در پیش‌گیری از این بیماری است. مطالعه حاضر با هدف تعیین وضعیت میزان تکثیر سلولی و همچنین وضعیت گیرندگی استروژن استروژنی در سرطان پستان و ارتباط این عوامل با بکیدگی و با سایر عوامل نظیر سن، درگیری گره‌های نخاعی و درجه تومور انجام شد.
روش تحقیق: این مطالعه تحلیلی- کمپرسیونی در سال ۱۳۸۲ و در بخش پاتولوژی بیمارستان قائم (آم) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. ۵۰ مورد از انتخاب سرطان پستان با تخصص توانبخشی هیستوپاتولوژی انتخاب و پس از بررسی سایر عوامل بیمار، با استفاده از کیفیت‌های اینستویشی و ایمونوژنومیک، با استفاده از بازیگری استروژنو (ER) و پروسترون (PR) و نشانگر تکثیر سلولی (Ki-67) در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های میت تیترااب نشانگر H-Score تعیین شد. درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب نشانگر H-Score در مورد نشانگرهای ER-PR و درصد سلول‌های تیترااب

پایان‌نامه: بررسی ایمونویستویشی و وضعیت گیرندگی استروژن و پروسترون
و نشانگر تکثیر سلولی (Ki-67) در افراد مبتلا به سرطان پستان از نوع داکتال مهاجم با ترتیب به طور متوسط در افراد مبتلا به سرطان پستان از نوع داکتال مهاجم با ترتیب به طور متوسط در افراد مبتلا به سرطان پستان از نوع داکتال مهاجم با ترتیب به طور متوسط در افراد مبتلا به سرطان پستان از نوع داکتال مهاجم با ترتیب به طور متوسط

کلمات کلیدی: سرطان پستان؛ ایمونویستویشی؛ گیرندگی استروژن استروژنی؛ تکثیر سلولی؛ Ki-67

مجله علوم دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۳، شماره ۲، پاییز سال ۱۳۸۵) دریافت: ۱۳۸۵/۷/۰۲، اصلاح نهایی: ۱۳۸۵/۷/۲۳، پذیرش: ۱۳۸۵/۷/۲۴

نویسنده مسئول: استادیار گروه آموزشی اسپیشالیستیشن دانشگاه علوم پزشکی مشهد n-sharifi@mums.ac.ir

آدرس: مشهد- بیمارستان قائم- بخش آسیپتی‌الگی- تلفن: ۶۰۲-۱۷۱۳۸۰۱، دفتر: ۶۰۲-۱۷۱۳۸۰۱، دفتر: ۶۰۲-۱۷۱۳۸۰۱، دفتر: ۶۰۲-۱۷۱۳۸۰۱، پست الکترونیک: n-sharifi@mums.ac.ir

۳۸
مقدمه
سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیم‌ها در زنان می‌باشد. از هر 8 خانم که تنها 90 سالگی زندگی بماند، یکی شانس ابتلا به این بیماری را دارد. در سال‌های 2001 تا 2005، در کشور ما نیز این سرطان شایع است؛ اگر چه آمار دقیقی در دسترس نیست و لی بر اساس تحقیقات انجام گرفته در استرالیا، کانسک و پیرمیلات در امام خمینی (ره) تهران که بر روی پیمانه ارائه داده‌های این بیماری، سرطان پستان ۱۰٪ کل سرطان‌ها را در ایران تشکیل می‌دهد. در این گزارش سرطان پستان ۴۱۵ مورد از کل ۲۸۱۸ مورد بدخیمی تا تکنیک‌های ایمنی‌هستوستوئمی و نیز ایمنی‌هستوستوئمی است، در که متغیر اولیه سرطان پستان (ER) و پروستات (PR) که کی ۶۷ و ۶۹ در دهه اخیر به عنوان روش قابل اعتماد، جهت تشخیص اگهی پستان، نشان دادن اتوموزن متعلق به سلولی سلولی قرار گرفته است. در سلولی پستان پستانی گریزه‌ای آن در پیش آمیزش محدود مورد ارائه قرار گرفت.

روش تحقیق
در این مطالعه تحلیلی کاربردی که در سال ۱۳۸۳ و در بخش آسیب‌شناسی بیمارستان قائم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. مورد سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت، حالی‌های میکروسکوپی موارد فوق پس از بارداری تست دو نفر میان‌آماری آسیب‌شناسی، مورد تایید تشخیصی باین‌شناختی قرار گرفتند و اسلاس تشخیصی جهت رنگآمیزی ایمنی‌هستوستوئمی انجام شد.

روش‌های نظارت از یکی از مهم‌ترین عوامل کنترل سلولی ۶۷ مبتلای به روش ایمنی‌هستوستوئمی نا حذفی پیش آمیزه‌ای زنان مبتلا به پستان پستان را پیش‌گویی می‌کند (۵); به طوری که تومورهای که در این روش تحت تکنیک‌های ایمنی‌هستوستوئمی پیش دیگر می‌گذارند مشخص گردید تیم‌های طبی به نتایج، نیز در گرایش باین‌های ایمنی (استرودوزی) و پروستات (استرودوزی) این روش کش و واقع نمایندگان، دردسر و ایمنی‌هستوستوئمی و هورمون‌های گردش خون، مبنا به تکنیک و تامین پوشش غدیدی پستان می‌شود (۶).
بررسی ایمونوهیستوئومیک و وضعیت گیرندگی استروژن و پروگسترون و نشانگر تکثیر سلولی (Ki-67) در مرحله بعد، بررسه جدایگان با سه آنتی‌بادی با مشخصات زیر، در درجه حرارت ۳۷ درجه سیelsius برای ۶۰ دقیقه اکوئوکس شدند.
- Ki 67 Rabbit Anti-Human MIB-1, Ki-67 Code: N1574 DAKO
- Monoclonal Mouse AntiHuman Estrogen, Code: N1575, Clone: 1D5
- Monoclonal Mouse AntiHuman Progestrone, Code: N1630, Clone: PgR636

در مرحله بعد از ترکیب استرپوآیدین- پراکسیدین استفاده گردید.

وجود پراکسیدین با کروموزم دی امیونیلزین تراهیدرولگراید (DAB) شان داده شد. رنگ‌آمیزی زیمنی (DAB) همکاهی‌سنجی‌های رنگ‌آمیزی مایر در روي اسلایدها به کار رفت و پس از دهیدراتان کردن، لامپ شبابه داد.

از گره لفی وا هیپرپلازی فولیکول به عنوان شاهد مثبت Ki 67 MIB-1 PR و ER آنتی‌بادی و Ki 67 MIB-1 PR و آنتی‌بادی ER در مراحل رنگ آمیزی حذف گردید.

اسلایدهای امیکروسکوپی پس از تطابق با پرسهای اولیه، توسط دو نفر مختص آسیب‌شناسی که نوع سرطان برای آنها مشخص نبود، بررسی و تفسیر شدند.

در برسی اسلایدهای تیپ شده با روش H-score ایمونوهیستوئومیک با نشانگر ER و PR، روش روشنایی با کار رفت، بین ترتیب که در هر ۱۰۰ سلول تومور مورد مشاهده عدالت سلول مثبت (صفراً ۱۰۰) مشخص گردید و بر اساس شدت رنگ‌پذیری به هر کدام از صفر تا ۳ نمره داده شد و نمره کل (دسته صفر و دسته ۲۰۰) گزارش گردید. موسادنگار ۶۷ نیز درصد سلول‌های مثبت (از صفر تا ۱۰۰) شمارش و گزارش گردید. از آنگاه که روش ایمونوهیستوئومیک یک ابزار تشخیصی

‌

١ Histologic Grading

* DAKO LSAB R 2 System Peroxidase Kit, Denmark
جدول 1- آمار توصیفی متغیرهای سرطان نوع داکتال

<table>
<thead>
<tr>
<th>متغیر</th>
<th>محلول</th>
<th>تعداد</th>
<th>سن</th>
<th>Ki-67</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>میانگین و انحراف معیار</td>
<td>73</td>
<td>33</td>
<td>77</td>
<td>80</td>
</tr>
<tr>
<td>47-123/488</td>
<td>43</td>
<td>2</td>
<td>42</td>
<td>3/5</td>
</tr>
<tr>
<td>2/522-123/488</td>
<td>28</td>
<td>1</td>
<td>28</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>59/311-123/488</td>
<td>100</td>
<td>0</td>
<td>100</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>پروژسترون</td>
<td>113/1519</td>
<td>1</td>
<td>113</td>
<td>1519</td>
</tr>
<tr>
<td>نسبت درگیری گره لنفی</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

جدول 2- آمار توصیفی در سرطان قلوی

<table>
<thead>
<tr>
<th>متغیر</th>
<th>محلول</th>
<th>تعداد</th>
<th>سن</th>
<th>Ki-67</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>میانگین و انحراف معیار</td>
<td>73</td>
<td>33</td>
<td>77</td>
<td>80</td>
</tr>
<tr>
<td>47-123/488</td>
<td>43</td>
<td>2</td>
<td>42</td>
<td>3/5</td>
</tr>
<tr>
<td>2/522-123/488</td>
<td>28</td>
<td>1</td>
<td>28</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>59/311-123/488</td>
<td>100</td>
<td>0</td>
<td>100</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>پروژسترون</td>
<td>113/1519</td>
<td>1</td>
<td>113</td>
<td>1519</td>
</tr>
<tr>
<td>نسبت درگیری گره لنفی</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

جدول 3- آمار توصیفی در سرطان میزان

<table>
<thead>
<tr>
<th>متغیر</th>
<th>محلول</th>
<th>تعداد</th>
<th>سن</th>
<th>Ki-67</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>میانگین و انحراف معیار</td>
<td>73</td>
<td>33</td>
<td>77</td>
<td>80</td>
</tr>
<tr>
<td>47-123/488</td>
<td>43</td>
<td>2</td>
<td>42</td>
<td>3/5</td>
</tr>
<tr>
<td>2/522-123/488</td>
<td>28</td>
<td>1</td>
<td>28</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>59/311-123/488</td>
<td>100</td>
<td>0</td>
<td>100</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>پروژسترون</td>
<td>113/1519</td>
<td>1</td>
<td>113</td>
<td>1519</td>
</tr>
<tr>
<td>نسبت درگیری گره لنفی</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

بحث

بررسی صحح و دقیق هیستوپاتولوژی سرطان پستان و نوع بافت‌شناسی خاصی، نقش مهمی را در ارزیابی عادت و انتخاب نوع درمان میزان ایفا می‌کند (12). فاصله‌های پیشگویی کننده مولکولار، که نقش مهمی در انتخاب روش درمانی سرطان پستان دارد، گیرنده‌های هورمونی، انکوزن‌ها، مولکول‌های چسبندگی مولکولی و عوامل پروپتاین سولوی و محتوی دی‌共享رده‌های پستان تومورهای پستان DNA می‌باشد (15-17).

پروژه‌های هورمونی (استروژن و پروژسترون) در سرطان پستان، ارتباط خوبی با پاسخ به هورمون درمانی و شیمی درمانی نشان داده است. امروزه این مشخصات و جایگزین روش‌های قدم‌بندی برای بررسی این گیرنده‌ها شده. Dextran-Coated Charcoal، Sucrose Gradient Assay

...
است. با وجود کیفیتی نتایج اینوهیستوگرافی، تلاش‌های بروای گزارش نامه کهی از صورت گرفته که میزان نمره به درصد سوالات مثبت و شدته رنگ‌پردازی بسیار دارد (19.18).

با توجه به نیازهای گزارش‌دهی ممکن است تناوب اینوهیستوتروپی عده‌ای مختلف را نشان دهد؛ به عنوان مثال میزان (درصد) سوالاتی ER و PR در سرطان پستان PR و Stierer (مرکز 184) ۴۸/۸ و (مرکز 184) ۵۸/۸ در مطالعه تابعی و اضافی (۱۱)، در سن زیر ۵۰ سال ۲۴/۲ و ۴۱/۲ در سن بالای ۵۰ سال و ۲۴/۴ در مطالعه (مرکز 184) در ER (درصد) میزان و همکاران (۲۲) در مطالعه و PR و ۲۷ مورد از ۵۰ بیمار (۵۴%) مثبت گزارش شده است.

در مطالعه H Score نیمه کیفی، H- Score نمره بالای ۵۰ تلخ تلقی شد و در در پایان H سنجش آنها و ER به ترتیب در ۵۴/۵ و ۲۵/۸ بیماران مشاهده گردیدند همچنین ۳۴/۲ بیماران برای هر دو نشانگر مثبت و به همین تعداد برای هر دو نشانگر منفی یافتند (۳۲). در این مورد که چه نمره‌ای از عنوان مثبت تلخ کرد نیز توانایی کلی وجود ندارد؛ به طوری که این نمره در مطالعه و همکاران (۲۳) ۵۰ و در Thiike مطالعه و همکاران (۱۴) ۱۰ در نظر گرفته شده است.

با نظر گرفتن یک حد برای تلقی نمونه مثبت و یا منفی اهمیت دارد. Thiike و همکاران، پس از پیگیری بیماران تا Ogawa ۲۸ ماه توصیه کردن که رنگ‌پردازی بیش از ۱۰/۰ سوالات در H Score مثبت تلقی شود (۲۵) با نشانگر ER و PR در مطالعه حاضر نیز بیشتر تأکید بر

با توجه به مطالب فوق اگر رنگ‌پردازی بیش از ۱۰۰ به عنوان مثبت تلقی شود، در مطالعه حاضر، میزان این دو نشانگر به ترتیب ۵۵/۵ و ۴۴/۵ در میزان بروز هر دو نشانگر با
پیگیری بیماران، بررسی و مرور مجدد لامهای ایمنوهیستوپاتیی هدف و سطح Doctor و PR و مثبت و پهپاد PR سیستم گزارش دهی مشخص گردید.

نتیجه‌گیری
امروزه ایمنوهیستوپاتیی نقش تأثیرگذاری در تشخیص، درمان و تغییر بیش آگهی سرطان پستان دارد بنابراین علاوه بر دقت در روش، دقت در تفسیر نیز اهمیت زیادی دارد. پراکندگی در نتایج PR و ER همیشه به کارگیری معیارهای گوناگون است؛ بنابراین استانداردکردن گزارش دهی و ER امری ضروری است؛ پر همین اساس توصیه می‌گردد با PR.

منابع:
2- اصفهانی ف سرطان پستان و وضعیت آن در ایران. کتابه خلاصه مقالات چهارمین همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش همایش HRC. مشهد. تیرماه 1383 صفحه 1


21- تایبیي س.ع. اشرف م. گیبردهای استروژن و پروژستررون در سرطان سینه در 140 نمونه سرطان سینه. مجله گذش دورون رز و مطالب پیامبر ایران. 1379: دوره 2 (شماره 5): 9-17.

22- مکاریان ف. درگاهی م. رجبی پ. حکمتی مقدم س. ج. فراوانی رستور استروژن و رستور پروژستررون در سرطان سینه و تاثیر سرم و CEA این بیماران. مجله داشگاه علوم پزشکی اصفهان (پژوهش در علوم پزشکی). 1377: دوره 3 (شماره 3): 200-204.


Immunohistochemical study of cell proliferation marker (Ki-67), estrogen, and progesterone receptors expression in breast carcinoma

N. Sharifi-Systani¹, MH. Sadeghian², F. Homaei³, F. Haghighi⁴

Abstract

Background and Aim: Breast carcinoma is a pervasive malignancy in the world, and in our country-Iran as well. Extensive studies have been done on its diagnostic and therapeutic procedures; and factors affecting its prognosis. The present study aimed at determining proliferative rate of cells, the condition of steroid hormone receptors, correlation of these with each other; and with other factors such as age, lymph nodes involvement, and tumor grade in breast carcinoma.

Materials and Methods: This analytical and applied study was carried out in the pathology laboratory of Ghaem hospital -affiliated to Mashhad University of Medical Sciences in 2004. Fifty cases of breast carcinoma, confirmed through histopathology, were selected. After checking microscopic slides and preparing suitable sections, specific staining through immunohistochemical procedure with estrogen (ER), progesteron (PR) markers, and Ki-67 was done. Then the slides were examined by two pathologists to determine immunoreactivity of tumoral cells by means of H-score system for ER and PR, the percent of tumoral cells for Ki-67, and then the results were reported. The obtained data was analysed at the significant level \( P \leq 0.05 \) applying ANOVA and Spearman correlation coefficient statistical tests.

Results: Ki-67, ER and PR expression in patients with invasive ductal carcinoma were 24.25%, 89.62 and 59 respectively. Between Ki-67 and ER no relationship was found. But there was a significant correlation between Ki-67 and PR \( (P=0.05) \). Also, there was a significant correlation between the incidence of ER and PR \( (P=0.00) \). Ki-67 expression in the three grades of invasive ductal breast carcinoma revealed distinct and meaningful difference \( (P=0.01) \). Among rare types of breast carcinomas, the most expression of Ki-67, PR and ER was observed in invasive lobular carcinoma and the least in papillary and medullary carcinomas.

Conclusion: Immunohistochemistry is very important in the prognosis and treatment of breast carcinoma. Thus proper procedures, standardization of ER and PR is necessary.

Key Words: Breast carcinoma; Immunohistochemistry; Steroid receptors; Proliferative marker; Ki 67

¹ Corresponding Author; Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran. n-sharifi@mums.ac.ir
² Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran
³ Assistant Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran
⁴ Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences. Birjand, Iran