مقاله اصیل پژوهشی

ارتباط بین گیرنده استروژن و پروژسترون با وضعیت قاعدگی در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های قائم و امید مشهد

دکتر فاطمه همائی شاندیز[1]- دکتر حمید سعیدی ساعدی[2]- دکتر نوریه شریفی[3]

چکیده

زمینه و هدف: رشد سلول‌های سرطان پستان، اغلب تحت تأثیر هورمون‌های استروئیدی قرار می‌گیرد. تعیین غلظت‌های سلولی گیرنده هورمون استروژن (ER) و پروژسترون (PR) در تومور، جهت تعیین آن دسته از بیمارانی که از هورمون‌درمانی سود می‌برند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. میزان مثبت‌شدن گیرنده هورمونی، با درجهٔ تمایز و نوع بافت تومور، سن و وضعیت یائسگی بیمار مرتبط است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی ارتباط بین نتایج بررسی ایمینوهیستوشیمیایی ER و PR با خصوصیات بالینی‌آسیب‌شناسی، بویژه وضعیت قاعدگی، در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه توصیفی- تحلیلی، طیّ مدت یک سال، ۳۲۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان، در بخش آسیب‌شناسی و رادیوتراپی- انکولوژی بیمارستان قائم (عج) و امید مشهد، از نظر گیرنده‌های هورمونی استروژن و پروژسترون، با استفاده از روش ایمنوهیستوشیمیایی، مورد آزمایش قرار گرفتند. خصوصیات بالینی‌آسیب‌شناسی بیماران مثل سن، جنس، وضعیت قاعدگی، نوع آسیب‌شناسی و درجهٔ بیماری نیز با استفاده از اطلاعات موجود در پاسخ‌های آسیب‌شناسی و معاینه بالینی اولیه، کسب شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون کای دو در سطح معنی‌داری $P<0/05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: از ۳۲۴ بیمار، ۵۲/۵٪ (۱۷۰ مورد) گیرنده استروژن و ۴۹/۷٪ (۱۶۱ مورد) گیرنده پروژسترون مثبت بودند. از ۲۱۷ بیمار قبل از یائسگی، ۱۱۵ نفر (۵۲/۹٪) گیرنده استروژنی مثبت و ۱۰۲ نفر (۴۷/۱٪) گیرنده استروژنی منفی بودند. فراوانی مثبت‌شدگی گیرنده استروژن در بیماران یائسه ۴۷/۶٪ بود؛ همچنین، ۵۳٪ بیماران قبل از یائسگی و ۴۳/۹ ٪ زنان یائسه از نظر گیرنده پروژسترون مثبت بودند ($P=0/077$). در ۵۲/۹٪ موارد زیر ۳۰ سال نیز، گیرنده استروژن مثبت بود.

نتیجه‌گیری: در مطالعات مختلف مشخص شده است که میزان مثبت‌شدن گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در زنان پس از یائسگی بیشتر از سنین قبل از یائسگی می‌باشد. با توجه به نتایج معکوس به دست‌آمده در مطالعه حاضر، بهتر است روش ایمنوهیستوشیمیایی در آزمایشگاه‌های مرجع کنترل شود؛ زیرا به نظر می‌رسد شایعترین علت اختلاف حاصله، اشکال در تثبت نمونه بافتی و روش‌های انجام آزمایشات می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان؛ گیرنده استروژن؛ گیرنده پروژسترون؛ ایمنوهیستوشیمیایی؛ وضعیت قاعدگی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۸۸؛ ۱۶ (۲): ۴۲-۴۸.

دریافت: ۱۳۸۶/۱۲/۱۵ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۵/۲۶ پذیرش: ۱۳۸۷/۶/۲۶

[1] استادیار گروه رادیوتراپی- انکولوژی، مرکزتحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

[2] نویسنده مسؤول؛ استادیار گروه رادیوتراپی- انکولوژی و مرکزتحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آدرس: مشهد- خیابان کوهسنگی- بیمارستان امید- بخش رادیوتراپی- انکولوژی

تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۲۶۰۸۲ نمابر: ۰۵۱۱-۸۴۲۸۶۲۲ پست الکترونیکی: hamidsaedi53@yahoo.com

[3] استادیار گروه آسیب‌شناسی، مرکزتحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

سرطان پستان تهدید بزرگی برای سلامت زنان است. سالانه حدود ۱۸۳۰۰۰ مورد سرطان پستان در زنان آمریکایی تشخیص داده شده و حدود ۴۱۰۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان می‌میرند (۱). سرطان پستان شایعترین سرطان در زنان بوده و ۳۲٪ موارد سرطان زنان را شامل می‌شود. اطلاعات به دست‌آمده از برنامهٔ SEER* نشان می‌دهد که خطر ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی در زنان سفیدپوست ۱۳/۱٪ و در زنان آفریقایی- آمریکایی، ۹/۶٪ می‌باشد. خطر مرگ ناشی از سرطان پستان در هر دو گروه حدود ۳/۴٪ می‌باشد (۲).

این بدخیمی از دسته تومورهایی است که به هورمون‌های جنسی وابسته می‌باشد و تأثیر هورمون‌درمانی چه از نظر آزمایشگاهی و چه از نظر بالینی در مواردی که گیرنده‌های هورمونی مثبت هستند، مدّت‌هاست که اثبات شده است.

گیرنده‌های هورمونی مورد مطالعه رایج در سرطان پستان، استروژن (ER)† و پروژسترون (PR)‡ می‌باشند. میزان مثبت‌بودن سرطان از نظر گیرنده‌های هورمونی، بیانگر درجهٔ تمایز و نوع بافت‌شناسی سلول‌های ضایعه است و بطور مستقیم با سن و وضعیت قاعدگی بیمار مرتبط می‌باشد (۳). امروزه هورمون‌درمانی در سرطان پستان جایگاه خاصی دارد و بیشترین تأثیر آن در بیمارانی است که گیرنده‌های هورمونی آنان مثبت می‌باشد (۴،۲،۱).

در مطالعات مختلف مشخص شده است که میزان مثبت‌شدن این گیرنده‌ها در زنان پس از سن یائسگی (۷۵٪) بیشتر از سن قبل از یائسگی (۵۰-۶۰٪) می‌باشد و با کاهش سنّ بیمار هنگام تشخیص، امکان مثبت‌شدن این گیرنده‌ها کاهش می‌یابد (۳).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در بخش سرطان‌شناسی دانشگاه Zagreb کرواسی انجام شد، در فاصله ۱۳ ساله ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۲، تعداد ۱۱۲۷۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان از نظر وضعیت گیرنده‌های ER، PR و سن مورد قیاس قرار گرفتند. بیش از نیمی از مبتلایان (۵۴/۳٪)، تومورهای ER^+ داشتند. میزان تومورهای ER^+ با افزایش سن، به طور ثابت، افزایش داشت و بیشترین میزان (۶۸/۱٪) در گروه سنی ۷۰ تا ۷۹ سال بود. به طور مشابهی، نسبت تومورهای PR^+ (۵۵/۹٪) در گروه سنی بالاتر، بیشتر بود (۵).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ در دانشگاه Duck آمریکا انجام شد، یافته‌های بالینی‌آسیب‌شناسی ۴۱۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه قرار گرفت. سنّ ۲۰۰ بیمار کمتر از ۴۵ و ۲۱۱ بیمار بیش از ۴۵ سال بود. طبق بررسی ایمنوهیستوشیمیایی انجام‌شده، بیماران جوانتر، گیرنده استروژن (P=۰/۰۲۷) و گیرنده پروژسترون (P<۰/۰۰۱) کمتر، اندازه تومور بزرگتر (P=۰/۰۱۲)، درجه تومور بالاتر (P<۰/۰۰۱) و طول عمر کوتاهتری (P=۰/۰۹۴) را نشان دادند (۶).

روش معمول بررسی این گیرنده‌ها، ارزیابی نمونه‌های پارافینی سرطان پستان به روش ایمنوهیستوشیمیایی است. در بیشتر آزمایشگاه‌ها، بررسی گیرنده‌های هورمونی استروژن و پروژسترون به صورت منفی و مثبت گزارش می‌شوند؛ به طوری که نمونه‌هایی که کمتر از ۱۰٪ سلول‌هایشان رنگ شده‌اند، منفی و بقیه مثبت تلقی می‌شوند (۱).

طبق بررسی اولیه انجام‌شده بر روی پرونده‌های انکولوژی بیماران مبتلا به سرطان پستان در منطقه جغرافیایی مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که میزان فراوانی این گیرنده‌ها در زنان قبل و بعد از یائسگی با گزارشات موجود متفاوت باشد؛ بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان فراوانی گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در نمونه‌های بافتی مبتلایان به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بخش‌های رادیوتراپی- انکولوژی بیمارستان‌های امید و قائم (عج) مشهد و ارزیابی رابطه آن با وضعیت قاعدگی بیماران انجام شد.

* *Surveillance, Epidemiology, and End Results*
† *Estrogen Receptor*
‡ *Progesterone Receptor*

روش تحقیق

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی طیّ مدت یک سال (۱۳۸۴ تا ۱۳۸۵) ۳۲۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان از نظر گیرنده‌های استروژن و پروژسترون مورد بررسی قرار گرفتند.

از این گروه ۱۰۰ نفر، بیمارانی بودند که بلوک پارافینی آسیب‌شناسی آنها، در بخش آسیب‌شناسی و رادیوتراپی- انکولوژی بیمارستان قائم (عج) مشهد از نظر گیرنده‌های هورمونی استروژن و پروژسترون با استفاده از روش ایمنوهیستوشیمیایی، مورد آزمایش قرار گرفت و علاوه بر آن از اطلاعات ۲۲۴ مورد آزمایش موجود در پرونده‌های بیماران نیز که قبلاً این تست را به طور مشابه انجام داده بودند و وضعیت قاعدگی آنها در هنگام تشخیص معلوم بود نیز استفاده شد تا حجم نمونه افزایش یابد؛ سپس جهت بررسی ایمنوهیستوشیمیایی گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، اسلایدهای میکروسکوپی بیماران با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) بررسی و بر اساس روش اسکارف- ریچاردسون- بلوم* درجه‌بندی شدند. نمونه‌ها به منظور بررسی ایمنوهیستوشیمیایی به ضخامت ۴ میکرومتر برش زده شدند. روش ایمیونو پراکسیداز استرپتوآویدین-بیوتین† به اجرا درآمد. پارافین‌زدایی اسلایدها نیز با هیدروژن پراکسید ۳٪ در انکوباتور به مدت ۲۰ دقیقه انجام شد.

آشکارسازی آنتی‌ژن‌ها با بافر مولار سیترات ۱٪ (pH=۶) به مدت ۲۰ دقیقه انجام شد و اسلایدها با آنتی‌بادی‌های گیرنده استروژن‡ و گیرنده پروژسترون§، به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق قرار گرفتند.

شمارش رنگ‌پذیری با Hematoxylin Mayer و Mounted in Canada balsam انجام شد. برای کنترل منفی، از حذف آنتی‌بادی و برای کنترل مثبت، از نمونه بافت سالم پستان اطراف مجاور تومور استفاده شد. اسلایدهای میکروسکوپی توسط دو نفر متخصص آسیب‌شناسی بررسی شدند. نمونه‌هایی که بیشتر و یا مساوی ۱۰٪ هسته‌شان رنگ گرفته بود، مثبت و بقیه منفی تلقی شدند.

جهت تعیین وضعیت قاعدگی بیماران، از طریق مصاحبه مستقیم با بیماران، افرادی که در هنگام تشخیص بیماری قاعده می‌شدند، به عنوان مرحله قبل از یائسگی (پره‌منوپوز) و افرادی که در هنگام تشخیص بیماری قاعده نمی‌شدند و یک سال از قطع قاعدگی‌شان می‌گذشت، پست‌منوپوز و مواردی که کمتر و یا مساوی یک سال از قطع قاعدگی‌شان می‌گذشت، پری‌منوپوز تلقی شدند.

بیماران با سابقه قبلی هیسترکتومی از مطالعه خارج شدند. خصوصیات بالینی‌آسیب‌شناسی اولیه بیماران مثل سن و جنس و نوع آسیب‌شناسی و درجهٔ بیماری نیز با استفاده از اطلاعات موجود در پاسخ‌های آسیب‌شناسی و معاینه بالینی اولیه کسب شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون کای دو (جداول متقاطع) (جهت مقایسهٔ بین گروه‌ها) در سطح معنی‌داری P< ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این تحقیق ۳۲۴ پرونده از کلّ موارد بیماران مبتلا به سرطان پستان، مورد مطالعه قرار گرفتند. در بررسی اولیه، این بیماران از نظر سن، وضعیت قاعدگی، تشخیص آسیب‌شناسی و درجه بیماری و وضعیت گیرنده‌های هورمونی بررسی شدند.

طیف سنّی بیماران مبتلا به سرطان پستان ۲۱ تا ۸۱ سال با میانگین ۴۵/۷۶ و میانهٔ ۴۴ سال بود. میزان بروز سرطان پستان در سنین مختلف نیز متفاوت بود. سنّ ۱۷ بیمار (۵/۲٪) زیر ۳۰ سال بود. وضعیت قاعدگی ۲۰۱ نفر (۶۲٪) پره‌منوپوز، ۹۲ نفر (۲۸/۴٪) پست‌منوپوز و ۳۱ نفر (۹/۴٪) پری‌منوپوز بود.

در میان انواع آسیب‌شناسی سرطان پستان، به ترتیب

* *Scharf- Richardson- Bloom Method*
† *Strepto Avidin-Biotin*
‡ *ER Mouse Antibody Clone 1D5, Cellmark*
§ *PR Mouse Antibody Clone Hpra2+3*

شیوع: سرطان مجاری پستان (۲۷۸ بیمار، ۸۶/۳٪)، سرطان لبول‌های پستان (۲۹ بیمار، ۹٪)، کارسینوم درجای مجاری* (۴ بیمار، ۱/۲٪)، کارسینوم مجاری و لبول‌ها (۳ نفر، ۰/۹٪) و یک مورد متاپلاستیک کارسینوما گزارش و در مورد ۷ بیمار (۲/۲٪) فقط کارسینوم ثبت شده بود. شایعترین زیرگروه آسیب‌شناسی در انواع داکتال، NOS† (۲۵۱ نفر، ۷۷/۹٪) بود.

پس از بررسی بلوک‌های پارافینی آسیب‌شناسی بیماران به روش ایمنوهیستوشیمی برای گیرنده‌های هورمونی استروژن و پروژسترون، نتایج اولیه به دست‌آمده به صورت زیر بود:

گیرنده استروژن منفی= ۱۵۴ نفر (۴۷/۵٪)

گیرنده استروژن یک مثبت= ۱۰۰ نفر (۳۰/۹٪)

گیرنده استروژن دو مثبت= ۳۵ نفر (۱۰/۸٪)

گیرنده استروژن سه مثبت= ۳۵ نفر (۱۰/۸٪)

در مجموع ۱۵۴ بیمار با گیرنده استروژن منفی (۴۷/۵٪) و ۱۷۰ نمونه با گیرنده استروژن مثبت (۵۲/۵٪) بودند که بین ۱۰ تا ۱۰۰٪ رنگ‌پذیری داشتند.

گیرنده پروژسترون منفی= ۱۶۳ نفر (۵۰/۳٪)

گیرنده پروژسترون یک مثبت= ۸۳ نفر (۲۵/۶٪)

گیرنده پروژسترون دو مثبت= ۳۶ نفر (۱۱/۱٪)

گیرنده پروژسترون سه مثبت= ۴۲ نفر (۱۳٪)

در مجموع ۱۶۳ بیمار (۵۰/۳٪) با گیرنده پروژسترون منفی و ۱۶۱ نمونه (۴۹/۷٪) با گیرنده پروژسترون مثبت بودند که بین ۱۰ تا ۱۰۰٪ رنگ‌پذیری داشتند.

مقایسه دو گروه بیماران با گیرنده هورمونی مثبت و منفی سرطان پستان از نظر توزیع سنی، نوع آسیب‌شناسی، درجه تومور و بویژه وضعیت قاعدگی‌شان نشان داد که از ۲۱۷ بیمار در مرحله قبل از یائسگی، ۱۱۵ نفر (۵۲/۹٪) گیرنده استروژنی مثبت و ۱۰۲ نفر (۴۷/۱٪) گیرنده استروژنی منفی بودند؛ در صورتی‌که از ۱۰۷ خانم یائسه، ۵۶ بیمار (۵۲/۴٪) گیرنده استروژنی منفی و فقط ۵۱ بیمار (۴۷/۶٪) گیرنده استروژنی مثبت بودند (P=۰/۲۳۲).

در مورد گیرنده پروژسترون نیز ۵۳٪ (۱۱۵ نفر از ۲۱۷ بیمار) در مرحله قبل از یائسگی و ۹/۴۳٪ (۴۷ نفر از ۱۰۷ بیمار) در مرحله یائسگی مثبت گزارش شده بودند (P=۰/۰۷۷) (جدول ۱ و ۲).

بررسی وضعیت گیرنده‌های هورمونی در سنین مختلف نشان داد که در بیماران با سن کمتر از ۳۰ سال، گیرنده استروژن مثبت، به طور معنی‌داری، بیشتر گزارش شده بود (۹ مورد، ۵۲/۹٪) (P=۰/۰۰۲).

از ۱۵۸ بیمار با گیرنده استروژنی منفی، ۱۰۲ نفر (۶۴/۵٪) از نظر وضعیت قاعدگی در زمان مراجعه در مرحله قبل از یائسگی و ۵۶ نفر (۳۵/۵٪) یائسه بودند و از ۱۶۶ خانم مبتلا به سرطان پستان با گیرنده هورمونی استروژن مثبت، ۱۱۵ نفر (۶۹/۳٪) در مرحله قبل از یائسگی و ۵۱ نفر (۳۰/۷٪) یائسه بودند.

در مورد گیرنده هورمونی پروژسترون نیز در زنان مبتلا به سرطان پستان در سنین قبل از یائسگی در ۱۱۵ بیمار (۵۳٪) گیرنده پروژستروژنی مثبت و تنها در ۴۷ بیمار (۴۳/۹٪) یائسه گیرنده پروژستروژن مثبت گزارش شد.

جدول ۱- ارتباط بین گیرنده هورمونی استروژن با وضعیت قاعدگی (P=۰/۲۳۲).

وضعیت قاعدگی	تعداد گیرنده استروژن مثبت (درصد)	تعداد گیرنده استروژن منفی (درصد)
قبل از یائسگی	۱۱۵ (۵۲/۹٪)	۱۰۲ (۴۷/۱٪)
یائسه	۵۱ (۴۷/۶٪)	۵۶ (۵۲/۴٪)

جدول ۲- ارتباط بین گیرنده هورمونی پروژسترون با وضعیت قاعدگی (P=۰/۰۷۷).

وضعیت قاعدگی	تعداد گیرنده پروژسترون مثبت (درصد)	تعداد گیرنده پروژسترون منفی (درصد)
قبل ازیائسگی	۱۱۵ (۵۳٪)	۱۰۲ (۴۷٪)
یائسه	۴۷ (۴۳/۹٪)	۶۰ (۵۶/۱٪)

* *Ductal Carcinoma In Situ*
† *Not Otherwise Specified*

بحث

طبق آمار جهانی، سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در این گروه می‌باشد (۷). در ایران نیز سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان محسوب می‌شود (۸) و میزان بروز خام بیماری حدود ۲۰ مورد در هر صد هزار نفر در سال است که با وجود جمعیت سی میلیونی زنان ایرانی، سالیانه حدود ۶۰۰۰ مورد جدید سرطان پستان تشخیص داده می‌شود (۹). سنّ شایع بروز سرطان پستان ۵۰ تا ۵۹ سال است (۱) و در مطالعات اخیر انجام‌شده در کشورهای اروپایی، میانگین سنّی بیماران مبتلا به سرطان پستان ۳±۵۵ سال گزارش شده است (۱۰)، اما زنان جوان در ایران در مقایسه با کشورهای غربی بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان هستند (۱۱) که این مسأله ممکن است به علت ساختار جوان جمعیتی در ایران و سن پایین اولین حاملگی باشد (۱۲). در یک مطالعهٔ توصیفی انجام‌شده در ایران، میانگین سنّی مبتلایان به سرطان پستان ۴۰/۴ سال گزارش شد (۱۳). در مطالعهٔ حاضر نیز بروز سرطان پستان نسبت به غرب در سنین پایین‌تری می‌باشد؛ بیماران در این تحقیق، در طیف سنّی ۲۱ تا ۸۱ سال با میانگین ۴۵/۷ سال بودند و حداکثر بروز در سنین بین ۴۰ تا ۴۹ سال بود که یک دهه کمتر از آمار جهانی می‌باشد. علاوه بر آن، ۶۸/۶٪ بیماران در مرحله قبل از یائسگی مبتلا به سرطان پستان شده بودند.

تحقیقات نشان می‌دهد که کارسینوم مجاری پستان که شایع‌ترین نوع آسیب‌شناسی سرطان پستان می‌باشد، حدود ۷۸٪ کلّ انواع سرطان پستان را شامل می‌شود (۳) که در این مطالعه نیز آمار مشابهی به دست آمد و ۸۶/۳٪ بیماران کارسینوم مجاری پستان داشتند؛ علاوه بر عوامل بالینی‌آسیب‌شناسی ذکر شده، امروزه عوامل متعدد دیگری مانند بیان گیرنده‌های هورمونی در سلول‌های توموری سرطان پستان از اهمیت خاصی برخوردار هستند.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در بخش جراحی دانشگاه Fudan چین انجام شد، یافته‌های بالینی آسیب‌شناسی و نشانگرهای بیولوژیک در ۳۱۲۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان مورد قیاس قرار گرفتند. از این بین، ۲۲۲۰ مورد از نظر هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون مثبت بودند (ER^+/PR^+)، ۹۰۴ مورد فقط گیرنده استروژنی مثبت (ER^+/PR^-) و ۱۴۸۴ مورد از نظر هر دو گیرنده منفی بودند (ER^-/PR^-). متوسط سن بیماران ER^+/PR^+ و ER^+/PR^- ۵۰ سال بود که با سن مبتلایان به تومورهای ER^-/PR^- (متوسط سن ۵۲/۵۷ سال) تفاوت چندانی نداشت (P=۰/۷۰۹) ولی حداکثر سنّ بیماران ER^+، ۵۰ سال بود که به طور معنی‌داری از سنّ بیماران ER^-، بالاتر بود (۴۸ سال، P=۰/۰۰۱)؛ همچنین متوسط سنّ بیماران ER^+، ۵۲/۴۶ سال بود که به طور معنی‌داری از بیماران ER^- بالاتر بود (۵۱/۴۲ سال، P=۰/۰۰۱). ۱۸٪ تومورهای ER^+/PR^- درجه ۳ بودند که این میزان به طور معنی‌داری، از مبتلایان ER^+/PR^- بالاتر بود (۱۳/۵٪، P=۰/۰۰۸) (۱۴).

در مطالعه‌ای در دانشگاه هاروارد آمریکا، زنان آفریقایی–آمریکایی قبل و بعد از یائسگی مبتلا به سرطان پستان که در فاصله زمانی ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۵ مراجعه کرده بودند، از نظر یافته‌های بالینی‌آسیب‌شناسی مورد مطالعه قرار گرفتند. گیرنده‌های هورمونی منفی (ER^-/PR^-) در گروه بیماران جوانتر از ۳۵ سال (۵۷/۱٪)، نسبت به گروه سنّی بالاتر (۲۵٪)، بیشتر مشاهده شد (۱۵).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در بخش رادیوتراپی–انکولوژی دانشگاه Charles جمهوری چک انجام شد، ۷۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه قرار گرفتند. متوسط سن مبتلایان ۵۹/۳ سال بود. ۷۷٪ کارسینوم‌ها، هورمون مثبت بودند ولی ارتباط معنی‌داری بین درجه تومور و گیرنده هورمونی دیده نشد (۱۶).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در بخش جراحی دانشگاه Ulsan کره جنوبی انجام شد، ۹۸۸۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان کمتر از ۵۰ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. از این بین،

۱۴۴۴ بیمار کمتر از ۳۵ سال بودند. بیماران جوانتر به طور معنی‌داری تومورهایی با مرحله (Stage) بالاتر و گیرنده هورمونی منفی‌تر، نسبت به بیماران مسن‌تر داشتند (P<۰/۰۰۰۱) (۱۷).

در مطالعه حاضر، در تمام آزمایشگاه‌های مرجع، این آزمایش به صورت ایمنوهیستوشیمیایی انجام گردید و شدّت رنگ‌پذیری هسته‌های سلول‌های تومور و درصد سلول‌های رنگ‌گرفته بیشتر به طور مجزا بیان شد. بر این اساس، میزان فراوانی گیرنده‌های استروژن ۵۲/۵٪ و پروژسترون ۴۹/۷٪ به دست‌آمد که نسبت به آمار سایر مطالعات پایین‌تر است که احتمالاً ناشی از ماهیت متفاوت این تومورها در منطقه جغرافیایی این مطالعه و یا ناهمگنی سلول‌ها در یک تومور واحد و یا به احتمال بیشتر اشکال در روش‌های فیکساسیون و آماده‌سازی نمونه‌های آسیب‌شناسی می‌باشد. در بررسی بیشتر مشخص شد که این اختلاف، هنگامی که بیماران از نظر وضعیت قاعدگی به دو گروه تقسیم شدند، همچنان باقی است؛ به طوری که در زنان پره‌منوپوز در بیشتر گیرنده استروژن و پروژسترون مثبت گزارش گردید (۵۲/۹٪ و ۵۳٪)؛ از طرف دیگر در بین خانم‌های یائسه، گیرنده استروژن و پروژسترون مثبت، در ۴۷/۶٪ و ۴۳/۹٪ موارد مشاهده شد که نسبت به مرحله قبل از یائسگی به طور غیر معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۲۳۲ و P=۰/۰۷۷). علاوه بر آن، وضعیت گیرنده‌های هورمونی در سنین مختلف نیز بررسی شد که بر خلاف نتایج به دست‌آمده در سایر مطالعات، در بیماران با سنّ کمتر از ۳۰ سال گیرنده استروژن مثبت، به طور معنی‌داری بیشتر گزارش شده بود (ER^+=۵۲/۹٪) (P=۰/۰۰۲).

بنابراین توصیه می‌شود که به دنبال مطالعه اخیر، مطالعه‌ای جهت کنترل کیفیت این آزمایشات انجام شود؛ زیرا به نظر می‌رسد شایعترین علت اختلافات حاصله اشکال در فیکساسیون و روش‌های انجام آزمایشات باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به این مطالعه به نظر می‌رسد عمده علت نتایج معکوس حاصله، اشکال در نحوه تثبیت بافتی نمونه‌ها و روش اجرای آزمایشات باشد و ضروری است صحت آزمایشات مذکور در آزمایشگاه‌های مرجع مورد بازبینی قرار گیرد و در صورت تکرار یافته‌های مشابه نتایج این تحقیق، می‌توان به این نتیجه رسید که ارتباط خصوصیت گیرنده هورمونی کارسینوم پستان در منطقه جغرافیایی این مطالعه با وضعیت قاعدگی، نسبت به سایر نواحی متفاوت است.

تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که حمایت مالی این طرح را (شماره ۸۴۱۰۶) بر عهده داشتند، کمال تقدیر و تشکر را ابراز می‌نماییم.

منابع:

1- Wood WC, Muss HB, Solin LJ, Olopade OI. Malignant tumors of the breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Vol 2. pp: 1415-70.

2- Blank KI, Beenkem SW, Copeland EM. The Breast. In: Brunicardi FC, Schwartz SI. Principles of surgery. 8th ed. New York: Mc Graw- Hill Medical Publishing Division; 2005. pp: 453-501.

3- Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Malignant tumors of the breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Vol. 2. pp: 1651-1699.

4- Buchholz TA. Sorm EA, Mcneeze MD. The breast. In: Cox GD. Ang KK. Radiation oncology: Rationale, Technique, Results. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. pp: 333-342.

5- Vrbanec D, Petricevic B. Estrogen and progesterone receptor status in primary breast cancer --a study of 11,273

patients from the year 1990 to 2002. Coll Antropol. 2007; 31 (2): 535-540.

6- Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol. 2008; 26 (20): 3324-3330.

7- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol. 2001; 2 (3): 133-140.

8- Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev. 2004; 5(1): 24-27.

9- Javandi S, Montazeri A, Harirchi I, Kazemnejad A. Beliefs and behaviors of Iranian teachers toward early detection of breast cancer and breast self-examination. Public Health. 2002; 116(4): 245-249.

10- Ostrowska L, Czapska D, Karczewski J. Obesity as a risk factor of breast carcinoma in woman. Pol Merkur Lekarski. 2003; 14(81): 224-228.

11- Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N. Jarandi S. Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. Public Health. 2000; 114 (2): 143-145.

12- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case- control study. Breast Cancer Res. 2002: 4 (5): R10.

13- Sadjadian A, Kaviani A, Yunesian M, Montazeri A. Patient satisfaction: a descriptive study of a breast cancer clinic in Iran. Eur J Cancer Care (Engl). 2004; 13 (2): 163-168.

14- Zhou LH, Yin WJ, Lu JS, DI GH, Wu J, Shen KW, et al. Clinico-pathological features of ER+/PR+ and ER+/PR- breast tumors: a comparative study of 5211 cases. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007; 87 (39): 2764-2767.

15- Ihemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. J Surg Res. 2007; 143 (1): 109-118.

16- Prausová J, Eckschlager T, Mrhalová M, Slobodník A, Kubácková K, Vinakurau S, et al. Clinical, pathological and molecular characteristics of newly diagnosed breast cancers. Neoplasma. 2007; 54 (5): 407-412.

17- Ahn SH, Son BH, Kim SW, Kim SI, Jeong J, Ko SS, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea--a report from the Korean Breast Cancer Society. J Clin Oncol. 2007; 25 (17): 2360-2368.

Abstract *Original Article*

Correlation of estrogen and progesterone receptors with menopausal status in breast cancer patients referred to Omid and Ghaem hospitals

F. Homaei-Shandiz[1], H. Saeidi-Saedi[2], N. Sharifi[3]

Background and Aim: Growth of breast cancer cells is often affected by the female sex steroids. Determination of the cellular concentrations of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the tumor is continuously used to predict which patients may benefit from antihormonal therapy. The rate of hormone receptor positivity is related to differentiation and type of tumor tissues, age and menstruation status of the patients. The aim of this study was to evaluate the relationship between the immunohistochemical results of ER and PR with clinico-pathologic features especially menstruation status in breast cancer patients in Mashhad.

Materials and Methods: In an analytical observational study, during one year, 324 cases of breast cancer were evaluated immunohistochemically for ER & PR in the department of Radiation-Oncology and Pathology of Omid and Ghaem hospitals. The patients' clinico-pathologic characteristics including age, sex, menstural status, histological type, and grade were obtained from pathological reports and physical examinations. Data were analyzed by SPSS 11.5, using chi-square at significant level of $P<0.05$.

Results: Out of 324 patients, 170 cases (52.5%) were positive for ER and 161 cases (49.7%) of all tumors reacted positively for PR. From 217 premenupausal patients, 115 cases were estrogen receptor positive (52.9%) and there were 102 patients with negative estrogen receptor (47.1%). Frequency of ER positivity in post-menopausal mammary carcinoma was 47.6% ($P=0.232$). Also, 53% of all premenopausal and 43.9% of postmenopausal cases were PR positive ($P=0.077$). In 52.9% of cases, who were below 30 years, ER was positive ($P=0.002$).

Conclusion: In various studies it has been found that ER and PR positive rate in postmenopausal women is more than premenopausal. According to the reversed results in our study, it is better that immunohistochemical methods be re-evaluated in reference laboratories since it seems that the common cause of this discrepancy is the difficulty in fixation and laboratory methods.

Key Words: Breast Cancer; ER; PR; Immunohistochemistry; Menstural status

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2009; 16 (2): 42-48.

Received: 5.3.2008 Last Revised: 16.8.2008 Accepted: 16.9.2008

[1] Assistant Professor, Department of Radiation-Oncology, Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

[2] Corresponding Author; Assistant Professor, Department of Radiation-Oncology, Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran hamidsaedi53@yahoo.com

[3] Assistant Professor, Department of Pathology, Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran