مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال دوم ـ شمارهٔ ۱ ـ صفحات ۵– ۹ (بهار ۱۳۷۹)

گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در سرطان سینه در ۱۴۰ نمونه سرطان سینه

دکتر سید ضیاءالدین تابعی، دکتر محمد جواد اشرف

خلاصه: آن دسته از سرطان‌های پستان که دارای گیرنده‌های استروئیدی می‌باشند و به درمانهای هورمونی پاسخ می‌دهند، پیش‌آگهی بهتری نسبت به سرطان‌های بدون گیرنده‌های استروئیدی دارند. این مطالعه به منظور بررسی ارتباط بین گیرنده‌های استروژن و پروژسترون از یک طرف و سن بیماران، نوع و درجهٔ بدخیمی سرطان از طرف دیگر بر روی نمونه‌های ۱۴۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان که بین سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۸ به بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه نموده‌اند، با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی روی بلوک پارافین انجام شد. فراوانی موارد مثبت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در افراد زیر ۵۰ سال (۹۵ نفر) و بالای ۵۰ سال (۴۵ نفر) به ترتیب ۴۶٪ و ۴۱٪ و ۴۸٪ و ۴۴٪ بود. کارسینوم لوبولار بیشترین میزان مثبت شدن گیرنده‌ها (۶۶/۷٪) و کارسینوم مدولاری کمترین میزان مثبت شدن (۲۱/۴٪) را بروز داد. فراوانی گیرنده‌های استروئیدی با افزایش درجات تمایز کارسینوم داکتال (۱۱۴ بیمار) روند نزولی از خود نشان می‌داد. در هر صورت روش ایمنوهیستوشیمی به عنوان روش قابل اعتمادی برای بررسی وضعیت گیرنده‌های استروئیدی جهت براورد پیش‌آگهی و تصمیم‌گیری در مورد هورمون درمانی سرطان سینه در بیماران ایرانی می‌تواند کاربرد بسزایی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان سینه، گیرندهٔ استروژن، گیرندهٔ پروژسترون، درمان هورمونی

مقدمه

سرطان پستان شایعترین نوع سرطان و بیشترین علت مرگ ناشی از سرطان در میان زنان می‌باشد. روشهای جدید مثل ماموگرافی و نمونه‌برداری سوزنی، میزان تشخیص این بیماری را افزایش داده است، اما متأسفانه تغییر قابل ملاحظه‌ای در میزان مرگ و میر این بیماران در طول ۶۰ سال گذشته رخ نداده است.[۱] از سالیان پیش این امر شناخته شده است که بعضی از سرطانهای پستان به درمانهای هورمونی پاسخ می‌دهند. امروزه ثابت شده است که حدود نیمی از سرطانهای سینه دارای گیرنده‌های استروژن و پروژسترون روی سلول‌های توموری می‌باشند که در حضور هورمونهای فوق باعث رشد تومور می‌شوند.[۲]

مطالعه‌های متعددی نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به سرطان پستان که از نظر گیرندهٔ استروژن مثبت می‌باشند، با درمانهای ضد استروژن از طول

بخش پاتولوژی دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

عمر بیشتری نسبت به بیماران فاقد گیرندهٔ فوق برخوردار می‌باشند. امروزه اندازه‌گیری میزان گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به طور وسیعی برای اهداف درمانی و تعیین پیش‌آگهی در سرطان سینه انجام می‌گیرد.[۳] روش استاندارد برای اندازه‌گیری میزان این گیرنده‌ها، روش بیوشیمیایی با استفاده از بافت تازهٔ تومور می‌باشد. روش ایمونوهیستوشیمی با استفاده از پادتن‌های ضدگیرنده‌های هورمونی بر روی مقاطع بافتی، روش نسبتاً جدیدی برای بررسی وضعیت این گیرنده‌ها است. مطالعه‌ها نشان می‌دهند که هماهنگی زیادی بین نتایج این دو روش بررسی وجود دارد و مزایایی نیز برای روش ایمونوهیستوشیمی نسبت به روش بیوشیمیایی برشمرده شده است.[۴] این مطالعه، به منظور تعیین ارتباط بین وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و سن بیماران، نوع تومور و درجهٔ (grade) آن در ۱۴۰ نمونه سرطان پستان انجام پذیرفت.

مواد و روشها

۱۴۰ نمونه بیوپسی یا ماستکتومی مربوط به بیماران مبتلا به سرطان پستان که در بین سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۸ به بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه کرده و تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، انتخاب شدند. در ابتدا اسلایدهای هیستوپاتولوژی این بیماران بررسی شده، نوع تومور و درجهٔ آن بر اساس سیستم بلوم ـ ریچاردسون تعیین گردید.[۱] اسلاید و بلوک پارافین مناسب نمونهٔ هر بیمار، برای آزمایش ایمونوهیستوشیمی انتخاب شد. مراحل آزمایش براساس کیت گیرندهٔ استروژن و پروژسترون داکور (DAKOER-PRLSAB kit) انجام گرفت. اسلایدهای رنگ‌آمیزی شده بوسیلهٔ میکروسکوپ نوری مطالعه گردید و شدت رنگ ایجاد شده در هستهٔ سلول‌های توموری به ۴ درجه تقسیم شدند. به طوری که عدم وجود رنگ معادل صفر و شدت رنگهای ضعیف، متوسط و قوی بترتیب با اعداد ۱، ۲ و ۳ در مقایسه با اسلایدهای کنترل مثبت بیان گردیدند. سپس حاصل ضرب شدت رنگ در درصدی از سلول‌های تومور که رنگ گرفته‌اند، به عنوان نمرهٔ نهایی تعیین گردید.[۵] شدت رنگ با درجهٔ یک در حداقل ۲۰٪ سلول‌های توموری به عنوان مرز مثبت بودن برای گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در نظر گرفته شد.[۶] آزمون «مجذور کای» برای تحلیل آماری یافته‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج

سن بیماران بین ۲۴ و ۷۸ و میانگین سنی ۴۷/۵ سال بود. بیماران به دو گروه سنی کمتر و مساوی ۵۰ سال و بیشتر از ۵۰ سال تقسیم شدند. فراوانی موارد مثبت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در افراد زیر ۵۰ سال (۹۵ نفر) به ترتیب ۴۶٪ و ۴۱٪ و بالای ۵۰ سال (۴۵ نفر) به ترتیب ۴۸٪ و ۴۴٪ بود ($P>0/05$).

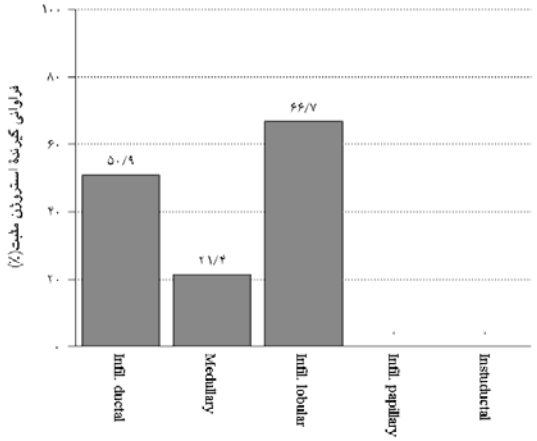
جدول (۱) توزیع فراوانی انواع هیستولوژیک نمونه‌های مورد مطالعهٔ سرطان سینه را نشان می‌دهد و درصد موارد مثبت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به طور جداگانه برای هر یک از انواع هیستولوژیک سرطان سینه در نمودارهای (۱ و ۲) نشان داده شده‌اند. دو نفر از بیماران مرد و بقیه زن بودند. تنها مورد سرطان پاپیلاری (Infiltrating papillary carcinoma) دارای گیرندهٔ استروژن منفی و گیرنده‌های پروژسترون مثبت

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

بود. فراوانی گیرندهٔ استروژن مثبت در درجه‌های ۱،۲ و ۳ کارسینوم داکتال (Infiltrating ductal carcinoma) در ۱۱۴ بیمار زن مورد مطالعه به ترتیب ۵۹/۱٪، ۵۱/۴٪ و ۴۰٪ بود (P>۰/۰۵). فراوانی گیرندهٔ پروژسترون مثبت نیز در درجات ۱، ۲ و ۳ این تومور همچنین به ترتیب ۷۲/۷٪، ۴۳/۱٪، ۳۰٪ بود (P=۰/۰۱).

جدول ۱) فراوانی انواع هیستولوژیک ۱۴۰ بیمار مورد مطالعه مبتلا به سرطان سینه

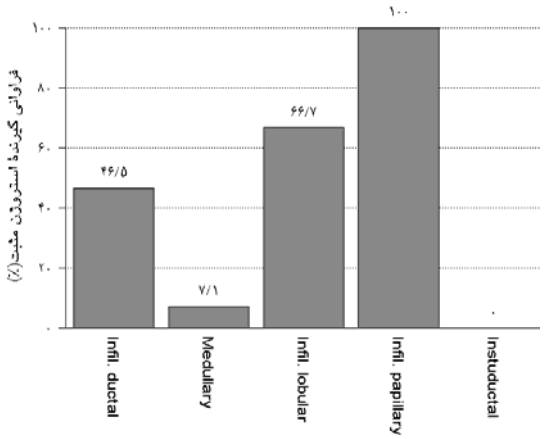
نوع هیستولوژیک تومور	تعداد بیماران	درصد
کارسینوم داکتال	۱۱۴	۸۱/۴
کارسینوم مدولاری	۱۴	۱۰
کارسینوم لوبولار	۶	۴/۲
کارسینوم پاپیلاری	۱	۰/۷
کارسینوم داکتال insitu	۳	۰/۵
کارسینوم داکتال (مرد)	۲	۱/۴
جمع	۱۴۰	۱۰۰



نمودار ۱- فراوانی گیرنده‌های استروژن مثبت براساس نوع تومور در ۱۳۸ بیمار زن مورد مطالعه مبتلا به سرطان سینه

بحث

به طور روزمره، بررسی وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در برخورد با بیماران سرطان سینه، به منظور پیش‌بینی پاسخ به درمانهای ضداستروژنی انجام می‌گیرد. روش ایمونوهیستوشیمی یک روش قابل اعتماد برای بررسی گیرنده‌های فوق می‌باشد.[۷]



نمودار ۲- فراوانی گیرنده‌های پروژسترون مثبت براساس نوع تومور در ۱۳۸ بیمار زن مورد مطالعه مبتلا به سرطان سینه

در مورد سن، بیماران ابتدا به ۴ گروه سنی ۲۰-۳۵ سال، ۳۶-۵۰ سال، ۵۱-۶۵ سال و بالای ۶۵ سال تقسیم شدند، اما به علت تعداد کم بیماران در بعضی از گروه‌های سنی مقدار P قابل اعتماد نبود. انتظار می‌رود بیماران بالای سن ۵۰ سال میزان گیرندهٔ هورمونی بیشتری نسبت به گروه زیر ۵۰ سال داشته باشند.[۸،۹]

رومایین و همکارانش فراوانی گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در ۴۷۸۹۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان محصول مطالعه‌های ۷ آزمایشگاه در اروپا را نشان دادند. آنان یک افزایش چشمگیر در تومورهای دارای گیرندهٔ استروژن، بعد از سن ۵۰ سال مشاهده نمودند.[۸] در مطالعهٔ ما، فراوانی‌های موارد مثبت گیرنده‌های هورمونی در دو گروه سنی زیر ۵۰ سال و بالای ۵۰ سال

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

اختلاف معنی‌داری از خود نشان ندادند. برای توضیح این مسأله ارتباط بین سن بیماران با درجهٔ (grade) موارد کارسینوم داکتال (Infiltrating ductal carcinoma) بررسی شد. با استفاده از آزمون مجذور کای مشخص گردید که بیشتر تومورهای درجهٔ یک (۸۶/۴٪) در سن زیر ۵۰ سال وجود دارند (P<۰/۰۵). در بیماران ما تومورهای درجهٔ یک، بیشترین درصد مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی را در بین تومورهای کارسینوم داکتال تشکیل می‌دهند. بنابراین، این یافته همراه با کم بودن نسبی تعداد بیماران تا حدی می‌تواند نتایج وضعیت گیرنده‌های هورمونی و سن را توضیح دهد. دو بیمار مرد ۴۴ و ۷۱ ساله که هر دو از نوع کارسینوم داکتال بودند، به منظور یکنواخت شدن نتایج بیماران زن، از مطالعه حذف شدند. وضعیت گیرنده‌های هورمونی این دو بیمار نتیجه‌بخش نبود(بیمار اول گیرندهٔ استروژن مثبت و پروژسترون منفی و بیمار دوم گیرندهٔ استروژن منفی و پروژسترون مثبت داشت). در مورد ارتباط بین نوع تومور و وضعیت گیرنده‌ها، همان طور که از مطالعه‌های وسیع گذشته استفاده می‌شود،[۳،۸،۹] کارسینوم کولوئید، بیشترین میزان گیرندهٔ هورمونی را دارد و به دنبال آن بترتیب کارسینوم لوبولار، کارسینوم داکتال و کارسینوم مدولاری قرار می‌گیرند. گاپستور و همکاران در یک مطالعه که روی ۱۳۲۳۹ بیمار مبتلا به سرطان سینه انجام شد، مشاهده کردند که ۶۷٪ موارد کارسینوم لوبولار دارای گیرندهٔ استروژن بوده و ۲۲٪ موارد کارسینوم مدولاری دارای این گیرنده هستند. در همین مطالعه مشاهده شد که ۶۷٪ تومورهای grade یک، دارای گیرندهٔ استروژن بودند، در حالی که ۴۷٪ تومورهای درجهٔ ۳ وجود این گیرنده را نشان می‌دهند. در بیماران ما کارسینوم لوبولار بیشترین و کارسینوم مدولاری کمترین میزان مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی را با اختلاف معنی‌داری نشان دادند (P<۰/۰۵). تنها مورد کارسینوم پاپیلاری و سه مورد کارسینوم داکتال در محل (in sita) به علت کمی تعداد از لحاظ آماری قابل تفسیر نبودند.

در موارد کارسینوم داکتال کاهش میزان مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی همراه با افزایش درجهٔ این تومورها پدیده‌ای شناخته شده است.[۸،۹] از ۱۱۴ بیمار مبتلا به کارسینوم داکتال ۷۲ نفر در درجهٔ ۲ قرار داشتند (۶۳/۲٪). در بیماران مورد مطالعه در این پژوهش، هرچند که اختلاف معنی‌داری بین فراوانی گیرندهٔ مثبت استروژن با درجه‌های ۱، ۲ و ۳ کارسینوم داکتال بدست نیامد، اما فراوانی گیرنده‌های استروئیدی با افزایش درجه‌های تمایز کارسینوم داکتال روند نزولی از خود نشان می‌دادند. به نظر می‌رسد که ناکافی بودن بیماران ما در بعضی موارد، همچنانکه در حین تحلیل آماری به اثبات رسیده، اثرهای عمیقی بر روی تفسیر نتایج به جا گذاشته است؛ اما این مطالعه در مقایسه با مطالعه‌های گذشته (۳،۵،۱۰-۸) هماهنگی نسبتاً خوبی در بعضی پارامترها در جهت نشان دادن پیچیدگی گیرنده‌های هورمونی در سرطان پستان داشته است.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

References

1. Rosai J. Ackerman's Surgical pathology, 8th edition, Mosby, 1996, p 1590.
2. Allred D, Bustamante MA, Daniel CO, et al. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas. Arch Surg 1990; 125:107-13.
3. Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, et al. Immunocytochemical estrogen and progestin receptor assay in breast cancer with monoclonal antibodies. Cancer 1990; 66:1663-70.
4. Shintko P, Said JW. Detection of estrogen receptors with monoclonal antibodies in routinely processed formalin-fixed paraffin sections of breast carcinoma. J Clin Pathol 1989; 87:161-7.
5. Bannes DM, Harris WH, Smith P, et al. Immunohistochemical determination of estrogen receptor. British Journal Cancer 1996; 74:1445-51.
6. Masood S, Dee S, Goldstein JD. Immunocytochemical analysis of progesterone receptors in breast cancer, Am J Clin Pathol 1991; 96:59-63.
7. Bevitt DJ, Milron JD, Piggot N, et al. New monoclonal antibodies to estrogen and progesterone receptors effective for paraffin section immunohistochemistry. J Pathol 1997; 183:228-32.
8. Romain S, Bidron CL, Martin PM, et al. Steroid receptor distribution in 47892 breast cancers. Eur J Cancer 1995; 31:411-17.
9. Gapstur SM, Dupuis J, Gann P, et al. Hormone receptor status of breast tumors in black, hispanic and nonhispanic white women. Cancer 1996; 77:1465-71.
10. Yoo KY, Tajima K, Shigeto M, et al. Breast cancer risk factors according to combined estrogen and progesterone receptor status. Am J Epidemiol 1997; 146:307-14

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]