

---

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

جهت دریافت درجهٔ دکترای تخصصی در رشته داخلی

عنوان :

**ارتباط بین بیان بیش از حد رسپتور HER2 در بیماران مبتلا به سرطان پستان با  
میزان عود مشاهده شده طی ۲ سال پیگیری بر اساس معاینه بالینی - یافته‌های  
رادیولوژیک و بیوشیمیایی در شهر اراک**

استاد راهنما :

دکتر کامران مشفقی، فوق تخصص خون و انکولوژی،  
استادیار دانشگاه

اساتید مشاور :

دکتر علی آرش انوشیروانی، فوق تخصص خون و انکولوژی،  
استادیار دانشگاه

نگارش و پژوهش :

دکتر جواد متذکر

سال تحصیلی ۹۱-۱۳۹۰

## اختصارات

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor2

PR: Progesteron Receptor

ER: Estrogen Receptor

IHC: Immunohistochemistry

CT: Computed Tomography

PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen

BSE: Breast Self-examination

FNA: Fine-needle aspiration

MRI: Magnetic Resonance Imaging

PET: Positron emission tomography

## چکیده فارسی

**عنوان:** ارتباط بین بیان بیش از حد رسپتور HER2 در بیماران مبتلا به سرطان پستان با میزان عود مشاهده

شده طی ۲ سال پیگیری بر اساس معاینه بالینی - یافته‌های رادیولوژیک و بیوشیمیایی در شهر اراک

**استاد راهنما:** دکتر کامران مشفق، فوق تخصص خون و انکولوژی، استادیار دانشگاه

**اساتید مشاور:** دکتر علی آرش انوشیروانی، فوق تخصص خون و انکولوژی، استادیار دانشگاه

**نگارش و پژوهش:** دکتر جواد متذکر

**مقدمه:** سرطان پستان شایعترین سرطان زنان در ایران و جهان و دومین علت مرگ به دلیل

بدخیمی‌ها پس از سرطان ریه است. HER-2 یکی از فاکتورهای پروگنوستیک این سرطان

است. در خیلی از سرطانها از تومور مارکرها به عنوان معیار پیش بینی کننده عود استفاده

می‌شود اما در سرطان پستان معاینه بالینی وماموگرافی مهمترین عوامل جهت پیگیری عود

توصیه شده است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین عود و تومور مارکر HER-2 در

مبتلایان به سرطان پستان در شهر اراک انجام شده است.

**روش کار:** این پژوهش یک مطالعه توصیفی - مقطعی می‌باشد که بر روی ۱۴۰ بیمار مبتلا

به سرطان اولیه که در طی سالهای ۸۵-۸۹ به بیمارستان آیت...خوانساری اراک مراجعه

کرده‌اند، انجام شده است. نمونه بافتی این بیماران از نظر گیرنده‌های استروژن (ER)،

پروژسترون (PR) و HER-2 به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال گردید و با روش IHC ارزیابی

شد. در بدو ورود بیماران تحت معاینه بالینی کامل و CT اسکن قفسه سینه قرار گرفتند. سپس

بعد از جراحی و دایسکشن غدد لنفاوی درگیر توسط انکولوژیست تحت درمان مناسب

سرطان قرار گرفتند و به مدت ۲ سال از نظر هر گونه علائم عود پایش شدند.

**نتایج:** در ارزیابی ایمونوهیستوشیمی ER، PR و HER-2 به ترتیب ۳۲٪، ۳۵/۷٪، ۱۳/۶٪ مثبت بودند. میزان عود در HER-2 مثبت‌ها ۴۲/۱٪ و در HER-2 منفی‌ها ۲۵/۶٪ بود. میزان عود در دو گروه بیماران مبتلا به سرطان پستان HER-2 مثبت و منفی توزیع یکسان داشت (P-value = ۰/۱۶۹).

**بحث و نتیجه گیری:** در این مطالعه انجام شده بین عود سرطان پستان و بروز بیش از حد HER-2 ارتباطی دیده نشد. توصیه می‌شود که چنین مطالعه‌ای بر روی نمونه‌های بیشتر و طی دوره زمانی طولانی‌تر انجام شود.

**واژگان کلیدی:** سرطان پستان، HER-2، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، عود

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	<b>فصل اول : کلیات</b>
۲	۱-۱- بیان مسئله.....
۲	۲-۱- کلیات.....
۲	۱-۲-۱- اپیدمیولوژی.....
۵	۲-۲-۱- ارزیابی توده‌های پستان در مردان و زنان.....
۷	۳-۲-۱- توده قابل لمس پستان.....
۱۱	۴-۲-۱- ماموگرام غیر طبیعی.....
۱۲	۵-۲-۱- توده‌های پستان در زنان حامله و شیرده.....
۱۳	۶-۲-۱- توده‌های خوش خیم پستان.....
۱۴	۷-۲-۱- بیماریابی.....
۱۵	۸-۲-۱- مرحله بندی.....
۲۲	۹-۲-۱- سنجش بروز بیش از حد HER-2.....
۲۴	۳-۱- اهداف.....
۲۴	۱-۳-۱- هدف اصلی.....
۲۴	۲-۳-۱- اهداف ویژه.....
۲۴	۳-۳-۱- اهداف کاربردی.....
۲۵	۴-۱- فرضیات یا سؤالات.....

### فصل دوم : بررسی متون

۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده..... ۲۷

### فصل سوم : مواد و روش کار

۱-۳- نوع مطالعه و جامعه مورد آزمون..... ۳۰

۲-۳- معیارهای ورود و خروج..... ۳۰

۳-۳- محل نمونه گیری و حجم نمونه..... ۳۰

۴-۳- روش کار..... ۳۱

۵-۳- روش آماری تجزیه و تحلیل اطلاعات..... ۳۱

۶-۳- تعریف متغیرها..... ۳۲

۷-۳- ملاحظات اخلاقی..... ۳۲

### فصل چهارم : یافته‌ها

۱-۴- نتایج..... ۳۴

### فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۱-۵- بحث..... ۴۱

۲-۵- نتیجه گیری..... ۴۲

۳-۵- پیشنهادات..... ۴۳

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۳۵.....	جدول ۱-۴ : ویژگیهای توزیع سنی در بیماران مورد مطالعه مبتلا به سرطان پستان در شهر اراک.....
۳۶.....	جدول ۲-۴ : مرحله بیماری سرطان پستان در بیماران مورد مطالعه مبتلا به سرطان پستان در شهر اراک.....
۳۷.....	جدول ۳-۴ : درصد موارد مثبت و منفی بیومارکهای سرطان پستان در بیماران مورد مطالعه مبتلا به سرطان پستان در شهر اراک.....
۳۸.....	جدول ۴-۴ : توزیع فراوانی درگیری غدد لنفاوی زیر بغل در بیماران مورد مطالعه مبتلا به سرطان پستان در شهر اراک.....
۳۹.....	جدول ۵-۴ : میزان فراوانی عود در بیماران مورد مطالعه مبتلا به سرطان پستان در شهر اراک.....



فهرست اشکال

صفحه


عنوان

شکل ۱-۱: Approach to a palpable breast mass: ۶.....

شکل ۲-۱: The "triple diagnosis" technique : ۸.....

شکل ۳-۱: Management of a breast cyst : ۹.....

شکل ۴-۱: Approaches to abnormalities detected by mammogram. : ۱۰.....



# فصل اول

مقدمه

## ۱-۱- بیان مسئله

سرطان پستان شایعترین سرطان زنان در امریکا، دومین علت شایع مرگ ناشی از سرطان در زنان و علت اصلی مرگ در زنان ۵۹-۴۰ سال است (۱). در ایران این سرطان عامل ۲۱/۴ درصد از کل بدخیمی‌ها و شایعترین سرطان در زنان ایرانی است (۲). به نظر می‌رسد با توجه به پیشرفت شرایط بهداشتی در کشور ما و کاهش مرگ و میر زنان ناشی از علل عفونی و بارداری و افزایش طول عمر متوسط زنان، بدخیمی‌ها که سرطان پستان در زنان مهمترین آنها می‌باشند، از مهمترین معضلات بهداشتی و درمانی آینده نزدیک کشور ما می‌باشد، همچنین، افزایش سطح آگاهی و افزایش استفاده از داروهای پیشگیری از بارداری و هورمون درمانی بعد از یائسگی می‌توانند باعث تشدید این معضل بشوند.

## ۱-۲- کلیات

### ۱-۲-۱- اپیدمیولوژی

بروز حدود ۲۳۰۰۰۰ مورد جدید سرطان پستان مهاجم در امریکا در سال ۲۰۱۲ تشخیص داده شده است که تقریباً ۴۰۰۰۰ مورد از آنها منجر به مرگ خواهند شد (۳). سرطان پستان نوعی بیماری وابسته به هورمون است. این سرطان در زنانی که تخمدان آنها، بدون عملکرد است و هرگز درمان جایگزین استروژن دریافت نکرده‌اند، ایجاد نمی‌شود. نسبت زن به مرد در حدود ۱۵۰ به ۱ است. درمنحنی بیشتر سرطانهای اپی تلیال با افزایش عمر میزان

بروز به صورت خطی افزایش می‌یابد. در سرطان پستان، منحنی مشابه، همان افزایش خطی را نشان می‌دهد ولی شیب منحنی از سن یائسگی شروع به کاهش می‌کند. سه تاریخ مهم زندگی هر زنی، که اثر عمده‌ای بر میزان بروز سرطان پستان دارد عبارتند از سن اولین قاعدگی (منارک)، سن اولین حاملگی فول ترم آنان و سن یائسگی. خطر ابتلا به سرطان در زنانی که اولین بار در سن ۱۶ سالگی قاعده می‌شوند، فقط ۵۰ تا ۶۰ درصد زنانی است که اولین بار در سن ۱۲ سالگی قاعده شده باشند و این کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی ادامه خواهد یافت. به همین ترتیب اگر یائسگی ۱۰ سال قبل از میانه سن یائسگی (۵۲ سالگی) روی دهد، چه طبیعی و چه به علت جراحی، خطر ابتلا به سرطان پستان را در طول زندگی ۵ درصد کمتر می‌کند (۴).

**تفاوت‌های جهانی :** میزان بروز سرطان پستان در امریکا شمالی، استرالیا، نیوزیلند و اروپا بیشترین است اما در آسیا و شاخ آفریقا کمترین (۶ و ۵). علیرغم کاهش میزان بروز در امریکای شمالی در آسیا و شاخ آفریقا افزایش پیدا کرده است. این تفاوت‌ها به علت تغییرات اجتماعی است که در جریان صنعتی شدن در این جوامع روی داده است (مثل تغییر در دریافت چربی، وزن بدن، سن منارک، الگوهای زاد و ولد از قبیل حاملگی‌های کمتر و سن بالاتر موقع زایمان اول) (۷).

**مورتالیتی :** میزان مرگ و میر سرطان پستان از ۱۹۷۵ کاهش پیدا کرده است (۸ و ۱) که به علت افزایش استفاده از ماموگرافی غربالگری و استفاده از درمان‌های کمکی می‌باشد (۹).

**ریسک فاکتورها :** عوامل خطر زای زیادی با سرطان پستان ارتباط دارد که مهمترین آنها عبارتند از :

سن ، جنس، نژاد، بیماری خوش خیم پستان، سابقه شخصی سرطان پستان، نحوه زندگی، رژیم غذایی، عوامل هورمونی، سابقه خانوادگی، فاکتورهای ژنتیکی؛ مواجهه با اشعه یونیزان، عوامل محیطی، سیگار(۱۰).

**ارزیابی و تشخیص :** بررسیهای تشخیصی بیمار مشکوک به سرطان پستان شامل تصویربرداریهای غربالگری و تشخیصی پستان و بیوپسی پستان است. سرطان پستان بر اساس کمیته امریکایی و واحد بین المللی کنترل سرطان امریکا (AJCC-USCC) بصورت TNM(metastasis tumor nodul) مرحله بندی می شود(جدول ۱) (۱۱).

چندین نوع بافت شناسی سرطان پستان وجود دارد که شایعترین آنها داکتال کارسینوما (حدود ۸۰-۷۰٪) است.(۱۲)

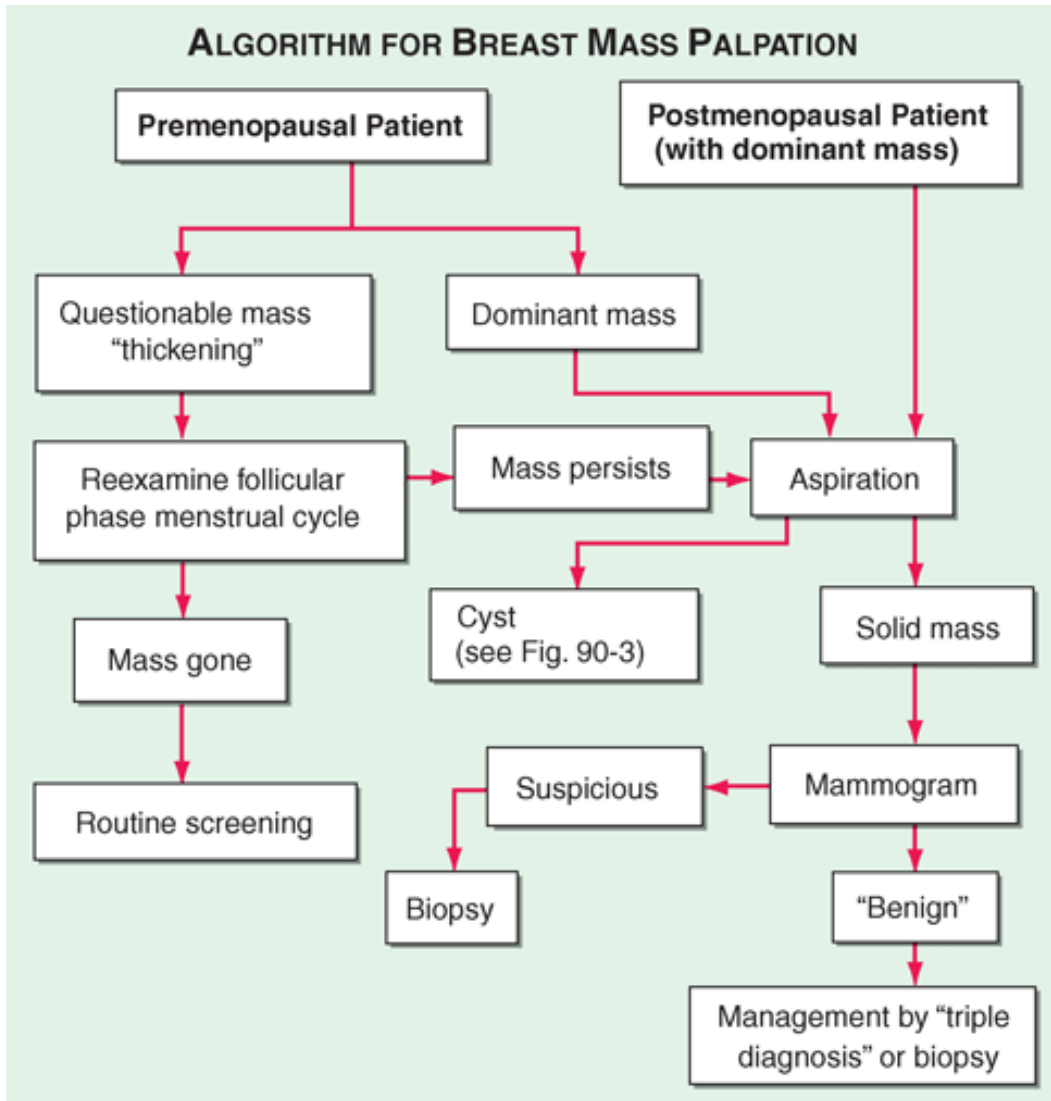
بررسی رسپتورهای هورمونی (استروژن ER و پروژسترون PR) یک جزء مهم از بررسی پاتولوژیک سرطان پستان جهت پروگنوز و پیش آگهی است، چون بیماران مبتلا به تومورهای رسپتور مثبت از درمانهای اندوکراین اضافی سود می برند. همه تومورهای اولیه باید از نظر بروز بیش از حد HER2 بررسی شوند که معمولاً در حدود ۲۰٪ HER2 مثبت هستند. بروز HER2 یک فاکتور پیش گویی کننده مهم است چرا که بیماران مثبت از نظر HER2 ممکن است از درمانهایی که آنها هدف قرار می دهند مثل تراستوزومب (Trastuzumab) سود ببرند.(۱۳)

سایر فاکتورهای پروگنوستیک برای سرطان پستان زودرس شامل درگیری لنف نودهای زیربغلی، اندازه تومور، درجه تومور، سرعت تکثیر سلولهای تومورال هستند(۱۳).

### ۱-۲-۲- ارزیابی توده‌های پستان در مردان و زنان

پستان، محل شایعی برای ایجاد بدخیمی‌های بالقوه کشنده در زنان است و چون خیلی مواقع با معاینه آن، می‌توان نشانه‌هایی از بیماری سیستمیک زمینه‌ای هم در زنان و هم در مردان پیدا کرد، معاینه پستان جزء مهمی از معاینه فیزیکی محسوب می‌شود. متأسفانه اغلب متخصصین داخلی پستان مردها را معاینه نمی‌کنند و در مورد زنان مایلند که این بررسی را به متخصصین زنان محول کنند. کشف زودهنگام با بهتر شدن پیش آمد سرطان همراه است، از اینرو وظیفه هر پزشکی است که موارد غیر طبیعی پستان را در زودرس‌ترین مرحله ممکن تشخیص بدهد و اقدامات تشخیصی قطعی را انجام دهد. به همین دلیل است که همه زنان باید در مورد نحوه معاینه پستان خود آموزش ببینند. هر چند ایجاد سرطان پستان در مردان غیر معمول است، ضایعه یکطرفه در پستان مردان باید به همان روش زنان، ارزیابی شود و البته باید به این نکته توجه داشت که گاهی مواقع ژنیکوماستی در مردان به صورت یکطرفه آغاز می‌شود و اغلب مواقع غیر قرینه است. (۴)

عملاً همه موارد سرطان پستان بوسیله بیوپسی از ضایعاتی تشخیص داده می‌شوند که این ضایعات یا در ماموگرام یا بوسیله لمس کشف شده‌اند. جهت تسهیل احتمال تشخیص سرطان پستان و کاهش تعداد بیوپسی‌های غیر ضروری الگوریتمی، طراحی شده است (شکل ۱)(۴).



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

شكل ١-١ : Approach to a palpable breast mass

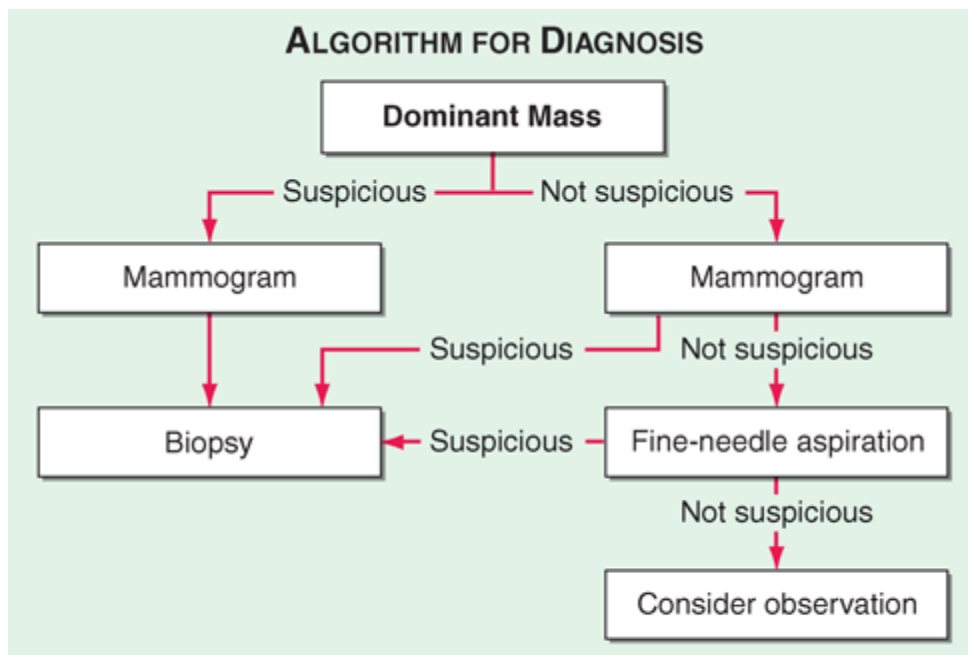
### ۱-۲-۳- توده قابل لمس پستان

باید زنان را جهت معاینه ماهیانه پستان خود، شدیداً تشویق کرد. یک مطالعه ناکامل از چین نشان داد که معاینه توسط خود بیمار روی بقا تأثیر ندارد ولی از آنجایی که این روش ایمن است، همچنان انجام این روش باید تشویق شود. حداقل منافع معاینه فوق، این است که احتمال کشف توده در زمانی که اندازه کوچکی دارد و در این زمان با جراحی‌های محدودتری قابل درمان است بیشتر می‌شود. در هنگام معاینه پستان توسط پزشک باید، نور به حد کافی وجود داشته باشد تا توکشیدگی و سایر تغییرات پوستی، قابل دیدن باشد. باید نوک پستان و آرئول معاینه شود و باید سعی کرد که ترشحات نوک پستان را خارج کرد. همه گروه‌های غدد لنفاوی منطقه‌ای را باید معاینه کرد و هر ضایعه‌ای را باید اندازه‌گیری کرد. در ضایعاتی که خصوصیات معینی دارند (ضایعات سفت، نامنظم، بی‌حرکت یا چسبیده و ثابت، یا ضایعات بدون درد) احتمال بدخیمی بیشتر است، با معاینه فیزیکی به تنهایی نمی‌توان بدخیمی را رد کرد. به علاوه منفی بودن ماموگرام در حالی که توده پایداری در پستان وجود داشته باشد، نیز بدخیمی را رد نمی‌کند. ضایعات قابل لمس نیاز به ارزیابی‌های تشخیصی بیشتر که شامل بیوپسی می‌شود دارند. (۴)

اگر در معاینه فیزیکی زنان غیر یائسه ضایعات مبهم یا غیر مشکوک به سرطان، وجود داشت، باید این ضایعات را ۲ تا ۴ هفته بعد در زمان فولیکولار چرخه قاعدگی، مجدداً معاینه کرد. بهترین زمان برای معاینه پستان، روز ۵ تا ۷ چرخه است. اگر در زنان یائسه توده غالبی وجود داشته باشد یا زنان غیر یائسه توده غالبی داشته باشند که در طول چرخه قاعدگی پایدار بماند، باید توده را توسط بیوپسی با سوزن نازک آسپیره کرد (FNA) یا بیمار را به جراح ارجاع داد. اگر مایع آسپیره شده، غیر خونی باشد، با اینکار هم تشخیص (کیست) و هم درمان، با هم انجام شده است. ضایعات توپر پایدار، عود کننده و پیچیده و یا کیست حاوی مایع خونی، نیاز

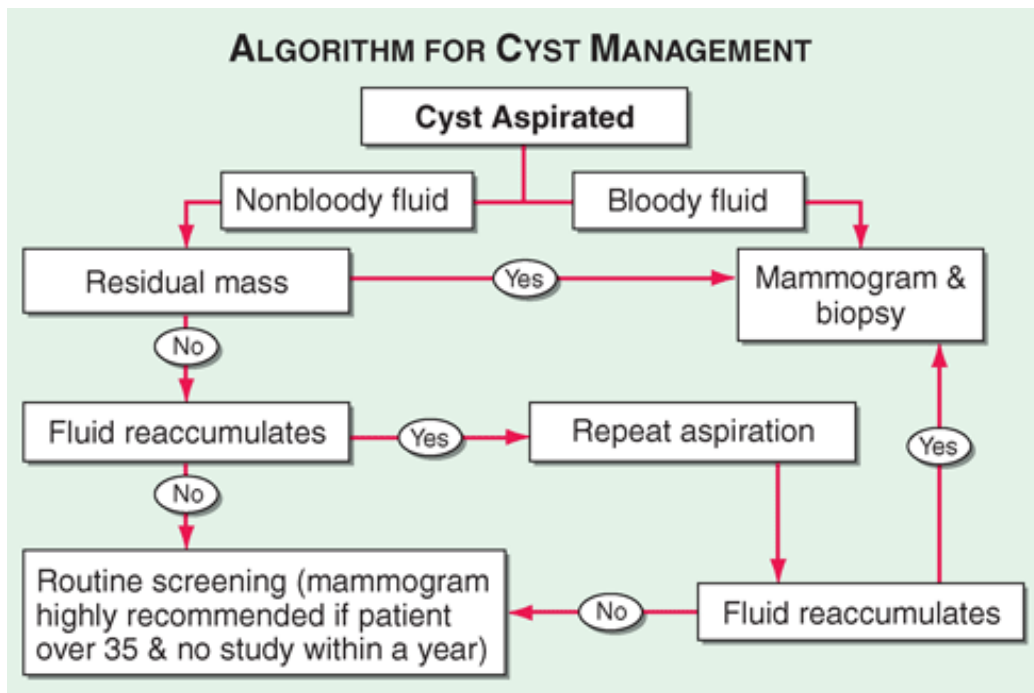


به ماموگرافی و بیوپسی دارند، هر چند در بیماران انتخاب شده می‌توان از تکنیک تشخیصی سه گانه (لمس، ماموگرافی، آسپیراسیون) جهت پرهیز از بیوپسی استفاده کرد (شکل ۱، ۲ و ۳). برای افتراق ضایعات کیستی از توپر به جای آسپیراسیون با سوزن نازک (FNA)، می‌توان از سونوگرافی استفاده کرد. همه توده‌های توپر توسط سونوگرافی شناسایی نمی‌شوند، به همین دلیل اگر توده قابل لمسی وجود داشته باشد که در سونوگرافی قابل رؤیت نباشد، باید به عنوان توده توپر فرض شود. (۴)



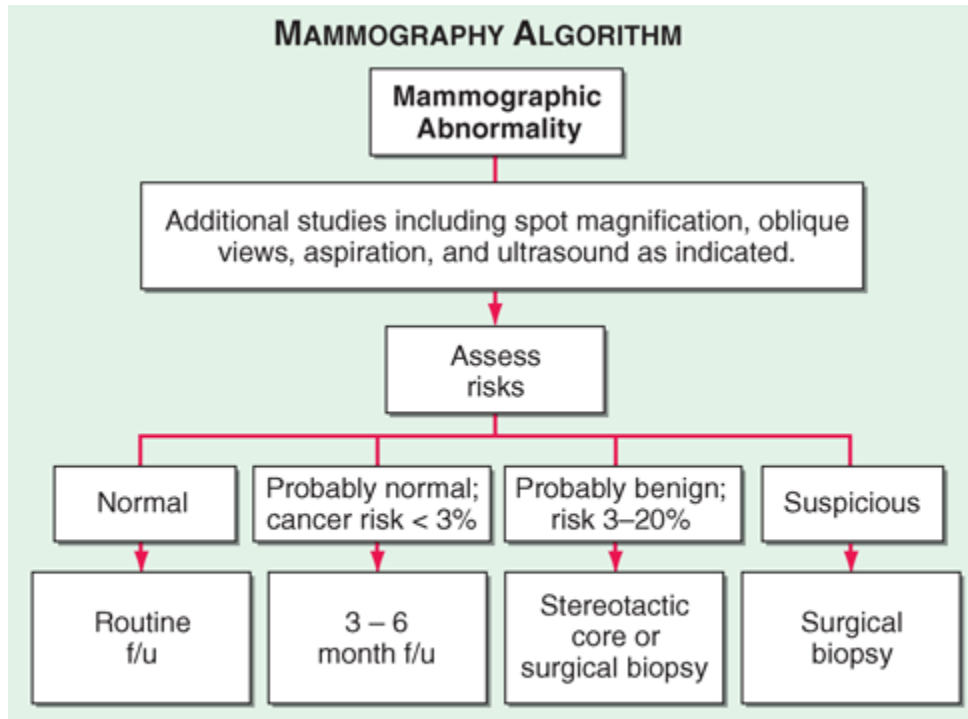
Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

شکل ۱-۲ : The "triple diagnosis" technique



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

شکل ۱-۳ : Management of a breast cyst



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

شکل ۱-۴ : Approaches to abnormalities detected by mammogram.

چند نکته اساسی در مورد دنبال کردن این الگوریتم‌های تشخیصی و درمانی وجود دارد. اولاً تجزیه و تحلیل عوامل خطر ساز جزء ساختار تصمیم‌گیری نیست. ثانیاً FNA باید فقط در مراکزی انجام شود که مهارتشان در به دست آوردن نمونه از این طریق و تجزیه و

تحلیل آن، اثبات شده باشد. هر چند در شرایطی که «منفی سه گانه» وجود داشته باشد (توده‌ای که در لمس خوش خیم به نظر می‌رسد، ماموگرافی منفی است و FNA منفی است) احتمال بدخیمی کم است ولی صفر نیست و پزشک و بیمار باید در مورد ۱ درصد احتمال منفی کاذب این روش، آگاه باشند. ثالثاً با اضافه کردن سایر تکنولوژی‌ها، مثل MRI، سونوگرافی، تصویرنگاری سستامیسی، نمی‌توان نیاز به بیوپسی را برطرف نمود، هر چند ممکن است این روشها، در شرایط غیر معمول، به بیوپسی منجر می‌شوند (۴).

### ۱-۲-۴- ماموگرام غیر طبیعی

ماموگرافی جهت بیماریابی نباید با ماموگرافی تشخیصی اشتباه شود، ماموگرافی تشخیصی زمانی انجام می‌شود که یافته غیر طبیعی قابل لمسی کشف شده باشد. ماموگرافی تشخیصی، به ارزیابی سایر قسمت‌های پستان، قبل از انجام بیوپسی، کمک می‌کند و در مواردی هم به عنوان جزئی از تدبیر آزمون سه گانه، جهت به تعویق انداختن بیوپسی و رد کردن نیاز به بیوپسی فوری بکار می‌رود. (۴)

یافته‌های غیر طبیعی جزئی و کوچکی که در ابتدا توسط ماموگرافی بیماریابی، کشف میشوند، باید بدقت با تهیه نماهای فشرده یا درشتنمایی شده، ارزیابی شوند. این یافته‌های غیر طبیعی عبارتند از: میکروکلسیفیکاسیون‌های خوشه‌ای، وجود دانسیته‌ها (تراکم، بویژه اگر سوزنی شکل باشد) و ضایعه تازه یا در حال رشدی که ساختمان پستان را به هم زده باشد. در مورد برخی ضایعات غیر قابل لمس با انجام سونوگرافی ممکن است به شناسایی کیست‌ها یا جهت راهنمایی بیوپسی کمک شود. اگر هیچ ضایعه قابل لمسی وجود نداشته باشد و نتیجه بررسی‌های مفصل توسط ماموگرافی، به صورت دوپهلویی خوش خیم باشد، بیمار باید تحت پیگیری روتین متناسب با سن خود قرار بگیرد (۴).