

بررسی فراوانی حضور مارکر ایمونوهیستوشیمی فروپورتین در نمونه‌های به‌دست‌آمده از بافت سرطانی بیماران مبتلا به سرطان پستان و ارتباط آن با فاکتورهای پروگنوستیک

مریم کدیور^۱، آیدین مجتهدزاده^{۲*}

تاریخ دریافت 1392/11/26 تاریخ پذیرش 1393/01/28

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در میان زنان است. درمان موفقیت‌آمیز سرطان پستان وابسته به این موضوع است که بیماری در مراحل اولیه تشخیص داده شود. مطالعات محدودی نشان داده‌اند که فروپورتین در سلول‌های سرطانی بیماران مبتلا به سرطان پستان کاهش یافته و مهم‌تر آن که دارای ارزش تشخیصی و پروگنوستیک در سرطان پستان می‌باشد و ممکن است بتوان از آن به‌عنوان راهنمایی برای درمان هر یک از بیماران مبتلا به این سرطان استفاده کرد. به همین جهت در مطالعه حاضر سعی کرده‌ایم بروز فروپورتین در نمونه‌های سرطانی در بیماران ایرانی مبتلا به سرطان پستان را بررسی و درعین‌حال به‌عنوان اهداف فرعی ارتباط احتمالی آن را با فاکتورهای پروگنوستیک مؤثر در سرطان پستان ارزیابی کنیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه که در قالب یک مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۰ در بیمارستان‌های حضرت رسول و آتیه انجام شده است، بروز فروپورتین در ۱۰۰ نمونه بافتی با استفاده از آنتی‌بادی آنتی فروپورتین و با روش ایمونوهیستوشیمی اندازه‌گیری و درعین‌حال رابطه بروز فروپورتین با گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، Ki67index، Her2neu، مناساز به غدد لنفاوی، گرید تومور، نوع هیستولوژیک سن، سایز و نوع مولکولی آن در نمونه‌های بلوک‌های پارافینی بیماران بررسی شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $53/3 \pm 12/3$ سال بود. بروز فروپورتین در ۲۸ نمونه (۲۸ درصد) مثبت و در ۷۲ نمونه (۷۲ درصد) منفی بود. میان فروپورتین مثبت باگیرنده استروژن مثبت، گیرنده پروژسترون مثبت، Her2neu منفی و نوع بازال لایک رابطه معنی‌داری مشاهده شد. میان بروز فروپورتین با سن، نوع تومور، سایز تومور، گرید تومور، مناساز به غدد لنفاوی و Ki67index رابطه‌ای دیده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری: فراوانی فروپورتین در بیماران مبتلا به سرطان پستان در نمونه‌های مورد مطالعه در اکثر موارد کاهش یافته و بروز فروپورتین رابطه معنی‌داری با فاکتورهای پروگنوستیک نظیر استروژن، پروژسترون Her2neu و وضعیت مولکولی بازال لایک دارد. این یافته‌ها سبب ایجاد این فرضیه می‌گردد که ممکن است فروپورتین نیز دارای نقش تشخیصی و پروگنوستیک در مبتلایان به سرطان پستان باشد. انجام مطالعات بیشتر در آینده برای قضاوت قطعی ضروری به نظر می‌رسد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، فروپورتین، فاکتورهای پروگنوستیک، نمونه‌های بافتی بیماران

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره سوم، ص ۲۳۰-۲۲۲، خرداد ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۰۹۱۲۳۸۳۵۳۲۸

Email: drmojtahedzadeh@gmail.com

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین تومور بدخیم و عامل اصلی مرگ ناشی از سرطان در زنان با شیوع سالیانه یک میلیون مورد در سراسر جهان می‌باشد. میزان بروز در آمریکای شمالی و شمال اروپا بالاتر و در بیشتر جوامع آسیایی و آفریقایی پایین‌تر است. (هرچند که در سال‌های اخیر میزان این بیماری در این کشورها نیز افزایش یافته است) (۱). سرطان پستان در

ایران هم شایع‌ترین نوع سرطان‌ها در بین زنان است. بعلاوه درحال حاضر هیچ‌گونه مرجع دقیقی که داده‌های مربوط به سرطان پستان در زنان ایرانی را ارائه نماید وجود ندارد. گزارشات محققان ایرانی نشان داده که میزان بروز این سرطان در ایران رو به افزایش است و درعین حال در زنان ایرانی ۱۰ سال زودتر نسبت به زنان اروپایی بروز می‌یابد (۲).

^۱ دانشیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران شاغل در بیمارستان رسول اکرم (ص)

^۲ پاتولوژیست دانشگاه علوم پزشکی کردستان شاغل در بیمارستان بعثت (نویسنده مسئول)

کردن فاکتور القا هیپوکسی (HIF1) که نه تنها عامل ایجاد هیپوکسی است بلکه در رشد تومورها نقش دارد می‌تواند نقش احتمالی بسیار مهمی هم در فعالیت‌های طبیعی و هم پاتولوژیک از جمله در فعالیت تومورها داشته باشد (۵، ۶).

تحقیقات نشان دادند که سلول‌های سرطانی با فنوتیپ اپیتلیالی درجات کمتری از زنجیره سبک و زنجیره سنگین فریتین، ترانسفرین و گیرنده آن و پروتئین‌های تنظیم کننده آهن ۱ و ۲ را نسبت به سلول‌های سرطانی با فنوتیپ تهاجمی تر مزانشیمال نشان می‌دهند. نتایج تحقیقات نشان می‌دهند که آشفستگی در میزان فریتین با پیشرفت بافت سرطانی به سمت فنوتیپهای بدخیم تر همراه است (۷، ۸).

فروپورتین یک پروتئین سرتاسر غشایی و تنها مسیر پروتئینی مؤثر در خروج آهن غیر "هم" از سلول است. این فاکتور به‌طور طبیعی در سطح سلول‌های آنروسیت روده، جفت، منوسیت‌ها و ماکروفاژها و به‌عنوان یک فاکتور ضروری در هموستاز آهن حضور دارد (۹-۱۱).

مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که کاهش بیان ژن فروپورتین مستقل از سایر ریسک فاکتورها همراه با کاهش واضح بقا و میزان مدت زمانی است که بیماران فاقد متاستاز هستند؛ و اندک مطالعات انجام شده نشان داده اند که میزان بالای فروپورتین بیانگر یک پیش‌آگهی خوب در سرطان پستان بوده که خود نشانه اهمیت آن به‌عنوان یک فاکتور مستقل و قوی در سرطان پستان است (۱۲). در بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی به‌منظور اندازه‌گیری فروپورتین در بافت سرطانی مشخص گردید که در بافت‌های کارسینوم درجای پستان و کارسینوم مهاجم پستان در مقایسه با بافت‌های نرمال غلظت فروپورتین کاهش میابد؛ و میزان بروز فروپورتین در انواع مولکولی بازال لایک، لومینال B و Her2neu+ در حدود ۶۵ درصد موارد با پروگنوز بهتر شامل لومینال A و normal breast like می‌باشد. به‌طوری‌که نوع normal breast like دو برابر نوع بازال لایک فروپورتین را بیان می‌کند (۱۲).

همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ توسط XP.Jiang و همکاران انجام شد ثابت شد که سلول‌های بدخیم در سرطان پستان بروز ژن‌های داخل کننده آهن را افزایش داده و بروز فروپورتین را کاهش می‌دهند تا بتوانند نیاز افزایش یافته خود به آهن را تأمین کنند (۱۳).

ما در این مطالعه برآن شدیم تا میزان حضور مارکر فروپورتین به‌عنوان تنها مکانیسم انتقال دهنده آهن غیرهم داخل سلولی در سلول‌های بدخیم پستانی را ارزیابی کرده و همچنین ارتباط احتمالی این مارکر را با فاکتورهای پروگنوستیک شامل

ریسک فاکتورهای مختلفی جهت کارسینومای پستان شناسایی شدند که مهم‌ترین آن‌ها شامل موارد زیر است: محل تولد، تاریخچه فامیلی، تاریخچه قاعدگی و باروری، هیپرپلازی اپی تلیال و تغییرات فیبروکیستیک، استروژن اگزوزن، پرتوهای یونیزان و فاکتورهای ژنتیکی (۱). کارسینوم مهاجم طیف متنوعی از ضایعات را تشکیل می‌دهد که در بروز کلینیکی، ویژگی‌های رادیوگرافیک، پاتولوژیک و بیولوژیک متفاوت‌اند. پرکاربردترین تقسیم‌بندی ارائه‌شده جهت این سرطان توسط سازمان جهانی بهداشت (ویرایش دوم) فراهم شده است. این تقسیم‌بندی بر اساس ساختار رشد و ویژگی‌های سیتولوژیک سلول‌های تومورال می‌باشد و نه بر اساس محل گرفتاری. لذا مثلاً با اینکه در این تقسیم‌بندی، کارسینوم به دو دسته لوبولار و داکتال تقسیم می‌شود ولی این نشان‌دهنده این نیست که اولی فقط لوبول‌ها و دومی فقط داکت‌ها را گرفتار می‌کند (۳).

پیشرفت در درمان سرطان‌های پستان نشان داده که حضور ریسپتورهای هورمونی شامل استروژن و پروژسترون در سلول‌های تومورال با پاسخ به درمان هورمونی و کموتراپی ارتباط دارد.

از نظر مولکولی سرطان پستان شامل گروه‌های لومینال A، لومینال B، HER2neu+ و بازال لایک می‌باشد. پیش‌آگهی کارسینوم پستان به تعداد زیادی از فاکتورهای پاتولوژیک و کلینیکی مرتبط است. مهم‌ترین آن‌ها شامل: سن، بارداری و مصرف OCP، وجود یا عدم وجود تهاجم، تشخیص زودتر بیماری، سائز، ساختار میکروسکوپی (واریانت‌های با پیش‌آگهی بهتر شامل توبولر، کریبریفورم، مدولری، موسینوس، پاپیلری، آدنوئید کیستیک و ترشچی هستند)، درجه میکروسکوپی: بر اساس تقسیم‌بندی Bloom-richardson، وضعیت مارژین‌های تومور، درگیری یا عدم درگیری پوست، تهاجم به نیپل، وضعیت ER و HER2، درگیری یا عدم درگیری لنف نودهای آگزیلری می‌باشند (۱).

نگاهی به ارتباط تغییرات هموستاز آهن داخل سلولی و اختلال پروتئین‌های مؤثر در تنظیم آهن با سرطان پستان:

آهن به‌عنوان یک پایه اساسی و مهم در عملکرد سلول‌های طبیعی شناخته می‌شود. در سال‌های اخیر، توجه به متابولیسم آهن به طرز چشمگیری افزایش یافته که منجر به کشف مولکول‌های متعدد مؤثر در مسیر این فرایند گشته است.

هموستاز آهن در سلول‌های طبیعی توسط مکانیسم‌های متعددی که در مراحل مختلف شامل برداشت، ذخیره داخل سلولی و خروج از سلول مؤثر هستند تنظیم می‌شود (۴).

علاوه بر این مطالعات انجام شده در زمینه نقش آهن در مسیرهای مختلف سلولی نشان دادند که این عنصر با فعال

HER2neu: بر اساس درجه بندی ۰ تا ۳ و رنگ پذیری ممبرانوس
Ki67index: بر مبنای کتب مرجع در حال حاضر در صورت وجود در بیش از ۱۰ درصد سلول‌ها به صورت رنگ پذیری هسته ای مثبت تلقی می‌شود. ولی بر اساس روش St.Gallen در این مطالعه ۱۴ درصد به بالا مثبت در نظر گرفته شده است.
درگیری غدد لنفاوی: عدم درگیری، زیر ۴ عدد، ۴-۹ عدد، بالاتر از ۹ عدد

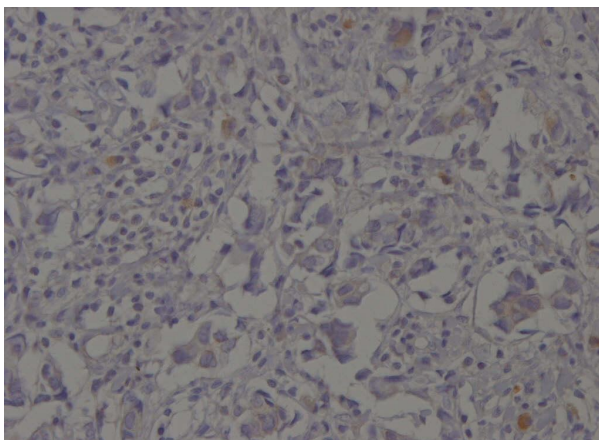
اندازه تومور: مساوی یا کمتر از ۲ سانتی‌متر، ۲ تا ۵ سانتی‌متر و بالای ۵ سانتی‌متر
درجه: بر اساس تقسیم‌بندی ناتینگهام که بر اساس سه فاکتور میزان تمایز توبولار در سلول‌های بدخیم، پلئومورفیسم هسته و میزان میتوز (هر کدام از ۱ تا ۳ نمره) بوده و نهایتاً در سه درجه شامل I: ۳ تا ۵، II: ۶، ۷ و III: ۸، ۹ دسته بندی شد.
نوع مولکولی: بر اساس وضعیت ER,PR,HER2neu,Ki67index در گروه‌های Luminal Basal A, Luminal B Like, Her2neu+
بلوک‌های پارافینی انتخابی پس از تهیه لام توسط آنتی‌بادی فروپورتین (SLC40A1antibody ساخت شرکت ABCAM آمریکا تحت رنگ آمیزی روتین ایمونوهیستوشیمی قرار گرفتند. سیترات سدیم و pH=6 جهت بازبایی آنتی ژن، envision ساخت شرکت DAKO دانمارک جهت شناسایی و DAB ساخت همین شرکت جهت کروموزن استفاده شدند. سپس لام‌های رنگ آمیزی شده بر اساس نمره دهی ۰-۱-۲ و رنگ پذیری غشایی در ۳ دسته قرار گرفتند:

- ۰: عدم رنگ پذیری یا رنگ پذیری ضعیف (شکل ۱)
- ۱: رنگ پذیری حدواسط (شکل ۲)
- ۲: رنگ پذیری قوی (شکل ۳)

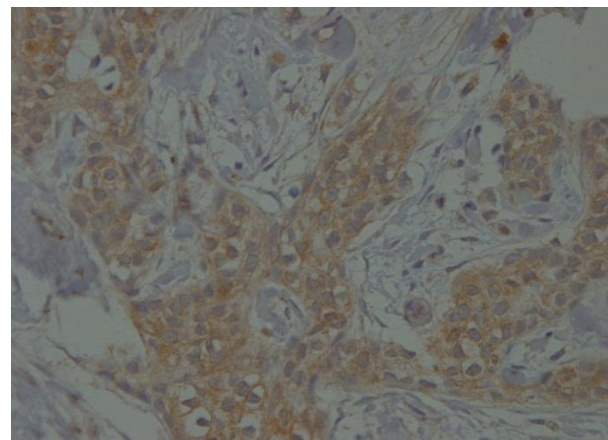
HER2neu, PR, ER Ki67index متاستاز غدد لنفاوی، درجه هیستولوژیک، نوع هیستولوژیک، نوع مولکولی، سن و سایز تعیین نماییم. نتایج این مطالعه ضمن افزایش دانش پزشکان و محققان در خصوص ارتباط آهن و ترکیبات آن با ساختارهای سرطانی، می‌تواند در ارائه راهکارهای تشخیصی و درمانی در بیماران مبتلا به سرطان کمک کننده باشد.

مواد و روش‌ها

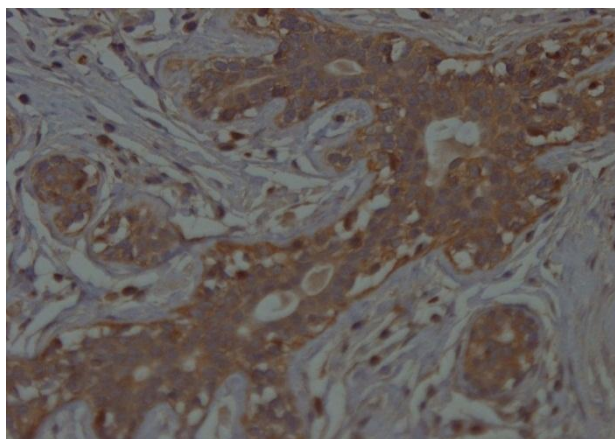
در این مطالعه بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه به روش تصادفی ساده تحت بررسی قرار گرفتند تا حجم نمونه مورد نظر تکمیل گردید. با در نظر گرفتن خطای نوع اول در سطح ۵ درصد، دقت مطالعه معادل ۰/۱ و نسبت بروز فروپورتین معادل ۵۰ درصد، حدود ۱۰۰ نمونه کافی در نظر گرفته شد.
ویژگی‌های کلینیکی و پاتولوژیک ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان در آرشیو دو بیمارستان در تهران (حضرت رسول اکرم و آتیه) طی مدت زمان شش ماه استخراج شده و سپس لام‌های H&E هر بیمار توسط ۲ پاتولوژیست (م. کدیور و آ. مجتهدزاده) مورد ارزیابی مجدد قرار گرفت تا بهترین بلوک‌های پارافینی جهت رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی فروپورتین انتخاب شوند. همچنین بیماران بر اساس سن و نتایج قبلی بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی و بافتی شامل سایز تومور، متاستاز به غدد لنفاوی، نوع تومور، گریدتومور، ساب تایپ مولکولی ER، PR، HER2neu، Ki67index، دسته بندی شدند. هریک از فاکتورهای پروگنوستیک به این صورت تعریف می‌شوند:
ER: در صورت وجود در بیش از ۱۰ درصد سلول‌ها به صورت هسته ای مثبت تلقی می‌شود.
PR: در صورت وجود در بیش از ۱۰ درصد سلول‌ها به صورت هسته‌ای مثبت تلقی می‌شود.



(شکل ۱)



(شکل ۲)



(شکل ۳)

نرم افزار آماری SPSS 15 آنالیز شد.

یافته‌ها

تعداد ۱۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران ۵۲/۳±۱۲/۳ سال با دامنه ۳۰ الی ۸۳ سال بود. در جدول ۱ ویژگی‌های تومور در بررسی پاتولوژیک نشان داده شده است.

داده‌های کمی پیوسته به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت درصد و فراوانی گزارش شده‌اند. مقایسه نسبت‌ها با استفاده از آزمون Chi-2 و جهت مقایسه میانگین از آزمون T استفاده شد. رابطه متغیرهای کمی نیز با آزمون همبستگی بررسی شد. حد آماری معنی‌دار در این مطالعه $P < 0.05$ بوده است و داده‌های به دست آمده از مطالعه با کمک

جدول (۱): ویژگی‌های تومور در بررسی پاتولوژیک

یافته	ویژگی‌های پاتولوژیک
۳/۱±۱/۹	میانگین سائز تومور (سانتی متر) (N=89)
۲۲ (۲۴/۷٪)	فراوانی (%) تومور کمتر از ۲ cm
۵۲ (۵۸/۴٪)	فراوانی (%) تومور ۲ الی ۵ cm
۱۵ (۱۶/۹٪)	فراوانی (%) تومور بیش از ۵ cm
۴/۵±۳/۱	میانگین تعداد غدد لنفاوی درگیر (N=75)
۵۳ (۷۰/۷٪)	فراوانی (%) غدد لنفاوی درگیر کمتر از ۴ عدد
۱۰ (۱۳/۳٪)	فراوانی (%) غدد لنفاوی درگیر ۴ الی ۹ عدد
۱۲ (۱۶٪)	فراوانی (%) غدد لنفاوی درگیر بیشتر از ۹ عدد
۸۴ (۸۴٪)	نوع تومور (N=100)
۵ (۵٪)	داکتال
۴ (۴٪)	لوبولار
۷ (۷٪)	موسینوس
	سایر
۲۰ (۲۰/۸٪)	گرید (N=96)
۵۳ (۵۵/۲٪)	I
۲۳ (۲۴٪)	II
	III

در جدول ۲ یافته‌های حاصل از بررسی ایمونوهیستوشیمی فاکتورهای پروگنوستیک نشان داده شده است.

جدول (۲): یافته‌های آماری حاصل از بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی فاکتورهای پروگنوستیک

یافته	ویژگی‌های مارکرهای ایمونوهیستوشیمی و داده‌های مرتبط
۵۲±۴۰/۵	میانگین درصد رنگ‌پذیری ER (N=93)
۶۲ (۶۶/۷٪)	فراوانی ER مثبت
۳۱ (۳۳/۳٪)	فراوانی ER منفی
۳۱/۸±۱۸/۷	میانگین درصد رنگ‌پذیری PR (N=93)
۴۸ (۵۱/۶٪)	فراوانی PR مثبت
۴۵ (۴۸/۴٪)	فراوانی PR منفی
۳۰±۱۸/۷	میانگین درصد رنگ‌پذیری Ki67 (N=78)
۶۰ (۷۶/۹٪)	فراوانی Ki67 مثبت
۱۸ (۲۳/۱٪)	فراوانی Ki67 منفی
۲۳ (۲۴/۵٪)	فراوانی Her 2 مثبت (N=94)
۲۱ (۲۲/۳٪)	فراوانی Her 2 بینابینی
۵۰ (۵۳/۲٪)	فراوانی Her 2 منفی
۵۲ (۵۵/۳٪)	مولکولار ساب تایپ (N=94) لومینال A.
۱۱ (۱۱/۷٪)	لومینال B.
۱۳ (۱۳/۸٪)	Basal like.
۱۸ (۱۹/۱٪)	Her 2neu+.
۷۲ (۷۲٪)	فروپورتین (n=100) فراوانی (٪) فروپورتین منفی
۲۸ (۲۸٪)	فراوانی (٪) فروپورتین مثبت

گرید تومور، سایز تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر رابطه معنی‌داری نداشته است.

در جدول ۳ فراوانی و نسبت فروپورتین مثبت و منفی برحسب ویژگی‌های پاتولوژیک تومور نشان داده شده است. مندرجات این جدول نشان می‌دهد که فروپورتین با نوع تومور،

جدول (۳): فراوانی و نسبت فروپورتین مثبت و منفی برحسب ویژگی‌های پاتولوژیک

ویژگی پاتولوژیک تومور	فروپورتین مثبت	فروپورتین منفی	P value
داکتال	۲۶ (۳۱٪)	۵۸ (۵۹٪)	
نوع تومور			۰/۲۷۶
لوبولار	۰	۵ (۱۰۰٪)	
موسینوس	۰	۴ (۱۰۰٪)	
سایر انواع	۲ (۲۸/۶٪)	۵ (۷۱/۴٪)	
گرید			۰/۱۲۸
I	۹ (۴۵٪)	۱۱ (۵۵٪)	
II	۱۲ (۲۲/۶٪)	۴۱ (۷۷/۴٪)	
III	۵ (۲۱/۷٪)	۱۸ (۷۸/۳٪)	
سایز تومور			۰/۷۰۶
تومور کمتر از ۲ cm	۷ (۳۱/۸٪)	۱۵ (۶۸/۲٪)	
تومور ۲ الی ۵ cm	۱۳ (۲۵٪)	۳۹ (۷۵٪)	
تومور بیش از ۵ cm	۳ (۲۰٪)	۱۲ (۸۰٪)	
تعداد غدد			۰/۹۴۱
غدد لنفاوی درگیر کمتر از ۴ عدد	۱۵ (۲۸/۳٪)	۳۸ (۷۱/۷٪)	
غدد لنفاوی درگیر ۴ الی ۹ عدد	۳ (۳۰٪)	۷ (۷۰٪)	
غدد لنفاوی درگیر بیش از ۹ عدد	۴ (۳۳/۳٪)	۸ (۶۶/۷٪)	

تایپ بازال لایک رابطه معنی‌داری داشته است ولی با Ki67index
رابطه معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

در جدول ۴ فراوانی و نسبت فروپورتین مثبت و منفی
برحسب مارک‌های دیگر نشان داده شده است. مندرجات این جدول
نشان می‌دهد که فروپورتین با ER، PR، Her2 و مولکولار ساب

جدول (۴): فراوانی و نسبت فروپورتین مثبت و منفی برحسب ویژگی‌های سایر مارک‌های ایمونوهیستوشیمی و ساب تایپ‌های مولکولی

ویژگی مارک‌های ایمونوهیستوشیمی و ساب تایپ مولکولی	فروپورتین مثبت	فروپورتین منفی	P value
رستپور استروژن	۲۲ (۳۵/۵٪)	۴۰ (۶۴/۵٪)	*۰/۰۰۳
رستپور پروژسترون	۲ (۶/۵٪)	۲۹ (۹۳/۵٪)	
Her2	۱۷ (۳۵/۴٪)	۳۱ (۶۴/۶٪)	*۰/۰۲۹
بینابینی	۷ (۱۵/۶٪)	۳۸ (۸۴/۴٪)	
لومینال A	۱ (۴/۳٪)	۲۲ (۹۵/۷٪)	
لومینال B	۶ (۲۹/۶٪)	۱۵ (۷۱/۴٪)	*۰/۰۲۵
Basal Like	۱۷ (۳۴٪)	۳۳ (۶۶٪)	
ساب تایپ			*۰/۰۲۶
Her 2	۱۹ (۳۶/۵٪)	۳۳ (۶۳/۵٪)	
Her 2	۳ (۲۷/۳٪)	۸ (۷۲/۷٪)	
Her 2	۱ (۷/۷٪)	۱۲ (۹۲/۳٪)	
Ki67index	۷ (۱۵/۶٪)	۴۶ (۷۶/۷٪)	۰/۱۹۲
Ki67index	۱۴ (۲۳/۳٪)	۳۸ (۸۴/۴٪)	

*تفاوت معنی‌دار است

هستیم. این یافته‌ها نشان می‌دهند که مثبت بودن PR، ER، فاکتوری برای افزایش احتمال مثبت شدن فروپورتین هستند. یافته‌های مطالعه Zandra K.Pinnix و همکاران (۱۲) نشان داد که سطح پایین فروپورتین با منفی بودن گیرنده استروژن ارتباط دارد. با توجه با این نتایج، مطالعه ما و مطالعه فوق در این مورد یکدیگر را تکمیل می‌کنند.

اما نکته قابل‌توجه این است که در مطالعه ما میان Her2neu و فروپورتین رابطه معنی‌دار و معکوسی به‌دست‌آمده است بدین ترتیب که در بیماران Her2 منفی نسبت بیشتری از بیماران فروپورتین مثبت بوده‌اند. (همان‌طور که می‌دانیم سرطان‌های پستان Her2neu منفی پیش‌آگهی بهتری نسبت به سرطان‌های Her2neu مثبت دارند.) این نتیجه نشان می‌دهد که فروپورتین می‌تواند یک پیش‌بینی کننده پیش‌آگهی خوب برای سرطان پستان باشد.

در مطالعه ما میان Ki67index و فروپورتین رابطه معنی‌داری به دست نیامده است.

در مطالعه ما دیده‌شده است که میان مولکولار ساب تایپ و فروپورتین رابطه معنی‌داری دیده می‌شود. این رابطه بدین ترتیب است که بیماران Basal like کمترین میزان مثبت شدن فروپورتین را نشان می‌دهند. (ساب تایپ بازال بدترین پیش‌آگهی را در میان انواع سرطان پستان دارد.) تحقیق Zandra K.Pinnix و همکاران (۱۲) نشان داد که میزان بروز فروپورتین در انواع مولکولی بازال لایک، لومینال B و Her2neu+ در حدود ۶۵ درصد موارد با پروگنوز بهتر شامل لومینال A و normal breast like بوده و نوع normal breast like دو برابر نوع بازال لایک فروپورتین را بیان می‌کند. بنابراین نتایج ما و تحقیق فوق نشان می‌دهند که بیان کمتر فروپورتین با ساب تایپ مولکولی بدتر سرطان پستان مرتبط است.

به‌طور خلاصه اینکه مارکر فروپورتین در اکثریت نمونه‌ای سرطانی مورد مطالعه منفی بود که می‌تواند نشان‌دهنده ارتباط معکوس بروز این مارکر با بروز سرطان پستان باشد. در مطالعه ما بافت نرمال پستانی به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار نگرفت ولی در تعدادی از بافت‌های نرمال مورد مطالعه که با فروپورتین رنگ‌آمیزی شدند در همگی نتایج مثبت و قوی (۲+) به دست آمد؛ که به اثبات این فرضیه که در بافت‌های نرمال شاهد بیان بالاتر فروپورتین هستیم کمک می‌کند. علاوه بر این با توجه به اینکه در بیماران ER,PR مثبت و Her2neu منفی شاهد بروز بالاتر فروپورتین بودیم و بیماران با نوع مولکولی basal like کمترین میزان مثبت شدن این مارکر را نشان دادند، این احتمال که بیان

بر اساس یافته‌های مندرج در جدول ۴ میان نسبت مثبت شدن فروپورتین در مولکولار ساب تایپ لومینال A با لومینال B تفاوت معنی‌داری دیده نشد ($P=0.271$)؛ همچنین میان مولکولار ساب تایپ 2 Her با لومینال A ($P=0.809$) و لومینال B ($P=0.206$) تفاوت معنی‌داری دیده نشد و تفاوت اصلی در این متغیر مربوط به تفاوت مثبت شدن فروپورتین در مولکولار ساب تایپ Basal Like در مقایسه با سایر ساب تایپ‌ها است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از داده‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تعداد ۱۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند. این حجم نمونه برای یک مطالعه توصیفی و تحلیلی از نوع مقطعی مناسب به نظر می‌رسد و توان مطالعه در حدی است که نتایج آن قابل‌استفاده و استناد باشد. میانگین سنی بیماران در حدود ۵۰ سال و اغلب بیماران ۴۰ الی ۶۰ ساله بودند. بیشترین نوع تومور داکتال بود و اغلب تومورها بین ۲ الی ۵ سانتی‌متر قطر داشتند. گرید II بیش از سایر تومورها دیده شد و غدد لنفاوی درگیر در اغلب بیماران کمتر از ۴ عدد بود. یافته‌های این مطالعه نشان داده است که بیشتر نمونه‌های مورد مطالعه ER مثبت بودند که در حدود دوسوم بیماران مثبت شد. پس از آن PR با حدود ۵۰ درصد قرار دارد. یک‌چهارم بیماران Her2neu مثبت بوده و در یک‌چهارم بیماران Ki67index مساوی یا بیشتر از ۱۴ درصد بود. شایع‌ترین مولکولار ساب تایپ نیز لومینال A و پس از آن Her2neu بود.

مارکر فروپورتین در ۲۸ درصد بیماران مثبت و در ۷۲ درصد موارد منفی بود. بنابراین در اغلب بیماران این مارکر دیده نشد. این نتایج با نتایج حاصل از مطالعه Zandra K.Pinnix و همکاران (۱۲) مطابقت دارد.

از سوی دیگر فروپورتین با نوع تومور، گرید تومور، سایز تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر رابطه معنی‌داری نداشته است. این بدان معنی است که نوع تومور مشخصی وجود ندارد که بیش از سایر تومورها با مثبت شدن فروپورتین همراه باشد.

از سوی دیگر با تغییر گرید تومور تغییر معنی‌داری در نسبت مثبت شدن فروپورتین دیده نمی‌شود. این موضوع در خصوص سایز تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر نیز دیده می‌شود. این نتایج برخلاف نتایج مطالعه Zandra K.Pinnix و همکاران (۱۲) است که نشان دادند پایین بودن سطح فروپورتین با درجه بالاتر میکروسکوپی و درگیری بیشتر غدد لنفاوی ارتباط دارد.

یافته‌ها نشان می‌دهند که در بیمارانی که ER مثبت هستند نسبت بیشتری از موارد فروپورتین مثبت می‌باشند. همچنین در بیماران PR مثبت با نسبت بالاتری شاهد مثبت بودن فروپورتین

- ۲- تشکیل بانک اطلاعاتی نمونه‌های سرطانی به‌منظور تحقیقات بیشتر
- ۳- انجام مطالعات بیشتر در خصوص نقش فروپورتین در سرطان‌ها ازجمله سرطان پستان
- ۴- انجام مطالعات کاربردی در خصوص استفاده تشخیصی از فروپورتین در تشخیص سرطان‌ها

مارکر فروپورتین با پیش‌آگهی بهتر سرطان پستان ارتباط دارد تقویت می‌شود.

درمجموع پیشنهادهای ما بدین شرح می‌باشند:

- ۱- معرفی فروپورتین به پزشکان، دستیاران و متخصصان در زمینه‌های تحقیقاتی

References:

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10 ed. Mosby; 2011.
2. Thomas E, Escandón S, Lamyian M, Ahmadi F, Setoode SM, & Golkho, S. Exploring Iranian women's perceptions regarding control and prevention of breast cancer. The Qualitative Report 2011;16(5): 1214-1229
3. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
4. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell 2010;142(1):24-38.
5. Thelander L, Gräslund A, Thelander M. Continual presence of oxygen and iron required for mammalian ribonucleotide reduction: possible regulation mechanism. Biochem Biophys Res Commun 1983;110(3):859-65.
6. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. Genes Nutr 2006;1(1):25-39.
7. Shpyleva SI, Tryndyak VP, Kovalchuk O, Starlard-Davenport A, Chekhun VF, Beland FA, et al. Role of ferritin alterations in human breast cancer cells. Breast Cancer Res Treat 2011;126(1):63-71.
8. Kabat GC, Rohan TE. Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. Cancer Causes Control 2007;18(10):1047-53.
9. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. J Biol Chem 2000;275(26):19906-12.
10. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. Mol Cell 2000;5(2):299-309.
11. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. Nature 2000;403(6771):776-81.
12. Pinnix ZK, Miller LD, Wang W, D'Agostino R Jr, Kute T, Willingham MC, et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. Sci Transl Med 2010;2(43):43ra56.
13. Jiang XP, Elliott RL, Head JF. Manipulation of iron transporter genes results in the suppression of human and mouse mammary adenocarcinomas. Anticancer Res 2010;30(3):759-65.

ASSESSING THE RELATION OF FERROPORTIN WITH BREAST CANCER AND ITS PROGNOSTIC FACTORS

Maryam Kadivar¹, Aydin Mojtahedzadeh²

Received: 14 Feb , 2014; Accepted: 17 Apr , 2014

Abstract

Background & Aims: Breast cancer is the most prevalent malignancy in women. A few articles describe a marked decrease in the levels of ferroportin in breast cancer cells. The presented results demonstrate convincingly the incredible diagnostic and prognostic value of ferroportin expression in breast cancer and suggest that determination of this molecular marker maybe used as guidance toward individualized therapy for breast cancer patients. So we have evaluated the ferroportin expression in breast cancer samples in Iranian patients and also as a side goal probable correlation between prognostic factors and this marker.

Materials & Methods: This was a cross sectional study that was done in 2012 in Rasool Akram and Atieh Hospitals. Ferroportin expression was measured in 100 breast cancer tissue samples by anti-ferroportin antibody Immunohistochemistry method. Estrogen receptor, progesterone receptor, Her2neu, Ki67 index, lymph node metastasis, microscopic grade, histological type, age, size, and molecular subtypes and their relation with ferroportin were also evaluated in the patient's paraffin embedded block samples.

Results: The mean of patients' age was 12.3 ± 53.3 years. Ferroportin expression was positive in 28 (28%) and negative in 72 (72%) of the patients. There were statistic relationships between Ferroportin expressions and positive estrogen receptor, positive progesterone receptor, negative Her2neu and basal like molecular subtype.

Conclusion: Incidence of expression of ferroportin has decreased in most breast cancer samples and also has a significant relation with prognostic factors including, ER, PR, Her2neu, and basal like molecular subtype. These findings make a hypothesis that Ferroportin expression may be a prognostic factor in breast cancer progression and prognosis. More future studies are necessary for final judgments.

Keywords: Breast cancer, Ferroportin, prognostic factors, Patient's tissue samples

Address: Besat Hospital, Kordestan University of Medical Sciences, Kordestan, Iran,

Tel: +98 9123835328

Email: drmojtahedzadeh@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2014; 25(3): 230 ISSN: 1027-3727

¹ Associate Professor of Iran University of Medical Sciences, Rasool Akram Hospital, Tehran, Iran

² Pathologist, Besat Hospital, Kordestan University of Medical Sciences, Kordestan, Iran (Corresponding Author)