

بررسی هیستوپاتولوژیک و ایمونوهیستوشیمی تومورهای بدخیم پستان در ایران

چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۱ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۹/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۱۲/۰۱

سیده حکیمه سجادی، محدثه کریمی*

گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.

زمینه و هدف: سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در بین زنان در سراسر جهان است و حدود ۱۶٪ از کل سرطان‌های زنان را شامل می‌شود. با توجه به شیوع بالای این بیماری و اهمیت عوامل پیش‌آگهی در انتخاب درمان مناسب، هدف از مطالعه حاضر بررسی ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک و ایمونوهیستوشیمی بیماران مبتلا به تومورهای مهاجم پستان در ایران بود.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی-گذشته‌نگر در بازه زمانی سال‌های ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۲ بر روی ۱۱۰ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید محمدی بندرعباس انجام شد. پس از اعمال معیارهای ورود (زنان بالای ۱۸ سال با سرطان پستان مهاجم) و خروج (نمونه‌های پاتولوژی ناکافی یا کیفیت پایین)، ۱۰ بیمار کنار گذاشته شده و در نهایت ۱۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند. داده‌های دموگرافیک، سوابق بالینی و یافته‌های پاتولوژیک از پرونده بیماران و نمونه‌های بافتی جمع‌آوری شد. پردازش نمونه‌ها با روش‌های هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) و ایمونوهیستوشیمی (IHC) انجام شد و زیرگروه‌های مولکولار براساس بیان گیرنده‌های ER، PR، HER2 و شاخص Ki-67 تعیین شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد میانگین سنی بیماران ۵/۴۹ سال (دامنه ۲۶ تا ۷۳ سال) بود. در بررسی هیستوپاتولوژیک، کارسینوم داکتال شایع‌ترین نوع با ۸۹٪ موارد بود. براساس طبقه‌بندی مولکولار، ۶۵٪ لومینال B، ۹٪ لومینال A، ۱۱٪ HER2-enriched و ۱۵٪ بازال-لایک بودند. همچنین ارتباط معناداری بین گرید تومور و نوع مولکولار مشاهده شد ($P=0/001$). بیماران لومینال B بیشترین درگیری غدد لنفاوی و بالاترین نسبت تومورهای گرید ۳ را داشتند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد کارسینوم داکتال و زیرگروه مولکولار لومینال B شایع‌ترین انواع سرطان پستان در این جمعیت هستند. این یافته اهمیت توجه به طبقه‌بندی مولکولار و شاخص‌های پاتولوژیک در تعیین پیش‌آگهی و انتخاب درمان هدفمند را تأیید می‌کند.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، ایمونوهیستوشیمی، طبقه‌بندی مولکولار.

*نویسنده مسئول: بندرعباس، ابتدای بلوار امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی بندرعباس، دانشکده پزشکی، گروه آسیب‌شناسی.

تلفن: ۰۷۶-۳۳۴۵۳۴۳۱

E-mail: Mohadeschkarimi2318@gmail.com

مقدمه

اندازه تومور، نوع بافت‌شناسی، درجه تومور، تهاجم تومور به عروق خونی و لنفاوی و وضعیت غدد لنفاوی زیر بغل به‌عنوان مهم‌ترین عوامل برای تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان ذکر شده است. وجود گیرنده‌های هورمونی (استروژن و پروژسترون)، وجود گیرنده HER-2 neu و همچنین، پتانسیل بیولوژیکی تکثیر و تقسیم سلولی به‌عنوان

سرطان پستان شایع‌ترین بیماری بدخیم در بین زنان در سراسر جهان است و ۱۶٪ از کل موارد سرطان در زنان را شامل می‌شود.^{۱،۲} امروزه عوامل زیادی برای تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان از جمله

شاخص Ki67 و سایر عوامل نیز در طی این سال‌ها به این لیست اضافه شده است.^۳

شاخص Ki-67 بالاتر به طور قابل توجهی با سن پایین تر، تومورهای با اندازه ی بزرگتر، درگیری غدد لنفاوی، ER/PR منفی، بیان بیش از حد p53 و HER2 مثبت ارتباط دارد.^۴ امروزه بیماران جراحی شده با بررسی های استاندارد بافت شناسی، ER/PR، TNM، Ki67 و HER2 ارزیابی می شوند. این پارامترها رفتار تومور را مشخص کرده و با تعیین زیرگروه های ژنتیکی سرطان پستان، درمان دقیق تری را امکان پذیر می کنند.^۵

اجماع کارشناسان بین المللی گالن (St. Gallen) در سال ۲۰۱۱ سیستم طبقه بندی جدیدی را برای سرطان پستان پیشنهاد کردند و براساس آن به پنج زیر گروه تقسیم کردند: لومینال A، لومینال B با HER2 منفی، لومینال B با HER2 مثبت، HER2enriched و Basal-like (سه گانه منفی) تقسیم می شود.^۶

تومورهای لومینال A با بیان بالای ER، بیان کم HER2neu و Ki67 مشخص می شوند. لومینال B بیان کم ER، متغیر HER2neu و بیان بالای Ki67 را نشان می دهد و پیش آگهی بدتری دارد. پیشنهاد شده که مقدار Ki67 کمتر از ۱۴٪ برای تعریف لومینال A با HER2 منفی استفاده شود.^۷

هدف از این تحقیق شناسایی متغیرهای موثر بر پیش آگهی سرطان پستان با هدف تدوین برنامه های درمانی هدفمند و متناسب با نیازهای جامعه است.

روش بررسی

این پژوهش به صورت یک مطالعه مقطعی-گذشته نگر طی بازه زمانی سال های ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۲ روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به تومور مهاجم پستان انجام شد. نمونه ها از میان مراجعان بیمارستان شهید محمدی بندرعباس انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان بالای ۱۸ سال با تشخیص سرطان پستان مهاجم بود، بیماران دارای سابقه سرطان دوطرفه، تومور درجا، دریافت کنندگان شیمی درمانی نئوادجوانت یا مواردی که نمونه های پاتولوژی کافی نداشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. از ۱۱۰ بیمار واجد شرایط، ۱۰ نفر به علت مشکلات نمونه های بافتی حذف و ۱۰۰ بیمار نهایی وارد مطالعه

شدند. مطالعه با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان (کد اخلاق IR.HUMS.REC.1399162) آغاز گردید. پس از اخذ رضایت آگاهانه، اطلاعات دموگرافیک و سوابق بالینی از پرونده بیماران استخراج شد. نمونه های بافتی مورد نیاز از طریق بیوپسی یا روش های جراحی (ماستکتومی ساده/رادیكال) استخراج شد. سپس پردازش هیستوپاتولوژیک نمونه ها با استفاده از تکنیک های استاندارد رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین (H&E) و ایمونوهیستوشیمی (IHC) مطابق با پروتکل های تعیین شده توسط مراجع معتبری نظیر ASCO و CAP انجام پذیرفت.^۸ نمونه ها توسط دو پاتولوژیست مستقل بررسی شدند و نتایج آن ها ثبت شد. این اقدام جهت اطمینان از دقت و قابلیت تکرار نتایج مطالعه انجام شد.

برای تفسیر سبب تایپ مولکولار سرطان پستان مهاجم نوع لومینال A، لومینال B، HER2 Enriched، Basal like از روش رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی طبق استاندارد ASCO و CAP استفاده شد. معیارهای درجه بندی (Grade) پاتوهیستولوژیک و مرحله بندی (Stage) سرطان پستان با استفاده از معیارهای کمیته مشترک آمریکا (AJC) طبقه بندی TNM براساس اتحادیه بین المللی کنترل سرطان (UICC) تعیین شد.^{۹،۱۰}

تمامی تحلیل ها با استفاده از SPSS software, version 21 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) صورت گرفت. خطای آلفا کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مجموع ۱۰۰ مورد سرطان پستان در این مطالعه شناسایی شد که سن بیماران بین ۲۶ تا ۷۳ سال با میانگین ۴۹/۵ سال بود. در بررسی هیستوپاتولوژیک، کارسینوم داکتال ۸۹٪ از کل موارد را تشکیل می دهد که براساس ساب تایپ مولکولار، زیرگروه لومینال B شایعترین بود (۶۲٪ موارد). طبقه بندی براساس ساب تایپ مولکولار، نشان داد که ۶۵٪ موارد به عنوان لومینال B، در حالی که ۹٪ به عنوان لومینال A، ۱۱٪ به عنوان HER2 Enriched و ۱۵٪ به عنوان نوع Basal-like طبقه بندی شدند.

براساس جدول و نمودار ۱، در بررسی ارتباط پارامترهای بالینی-هیستوپاتولوژیک با چهار تایپ مولکولار سرطان پستان، نتایج نشان

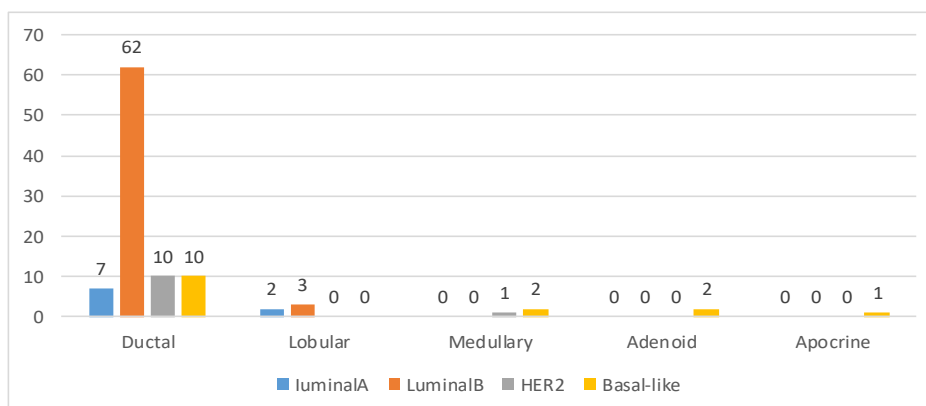
و بازال بیشتر در مراحل II و III و با اندازه تومورهای T2 و T3 قرار داشتند، در حالی که لومینال A غالباً در مراحل اولیه تر (I و II) مشاهده شد.

از نظر متاستاز لنفاوی نیز بیشترین درگیری در گروه های لومینال B و بازال گزارش گردید، در حالی که در گروه لومینال A شیوع کمتری داشت. این نتایج نشان می دهد که ساب تایپ های مولکولار با مشخصات بالینی و پاتولوژیک بیماران ارتباط نزدیکی دارند و می توانند در تعیین پیش آگهی و انتخاب درمان هدفمند نقش کلیدی ایفا کنند.

داد که بیشترین موارد در گروه سنی ۳۵ تا ۵۰ سال و عمدتاً در زیرگروه لومینال B مشاهده شد. تومورهای لومینال A بیشتر در سنین بالاتر و مراحل اولیه بیماری قرار داشتند، در حالی که زیرگروه های بازال و HER2-enriched در بیماران جوان تر و با مراحل پیشرفته تر شایعتر بودند. از نظر گرید تومور، تفاوت معناداری میان گروه ها وجود داشت، به طوری که لومینال A عمدتاً در گریدهای پایین تر (۱ و ۲) و با پیش آگهی بهتر قرار داشت، در حالی که لومینال B بیشترین موارد گرید ۲ و ۳ و بازال و HER2 بیشترین موارد گرید ۳ را شامل شدند. همچنین، بررسی مرحله تومور نشان داد که بیماران لومینال B

جدول ۱: ارتباط پارامترهای بالینی - هیستوپاتولوژیک سرطان پستان لومینال A، لومینال B، HER2 Enriched و Basal-like (نمونه های بیوپسی و ماستکتومی)

متغیرها	لومینال A	لومینال B	HER2 Enriched	Basal-like	P
گروه های سنی	۳۵ >	۱	۶	۰	۰/۴۰
	۳۵-۵۰	۴	۳۴	۶	
	۵۱-۶۰	۳	۱۴	۳	۵
	۶۱-۷۰	۰	۱۰	۲	۰
	۷۰ <	۱	۱	۰	۲
گرید تومور	۱	۵	۱۶	۱	۰/۰۰۱
	۲	۴	۳۶	۷	۵
	۳	۰	۱۳	۳	۱۰
لوکیشن	راست	۵	۲۷	۷	۰/۳۵
	چپ	۴	۳۸	۴	۶
TNM Stage	I	۰	۳	۱	۰/۹۱
	II	۱	۱۲	۲	۱
	III	۱	۱۰	۱	۲
سایز تومور	T1	۰	۴	۱	۰/۷۵
	T2	۱	۱۳	۲	۳
	T3	۱	۸	۱	۰
	متاستاز به لنف	۲	۱۳	۲	۰/۵۸
نود اگزیلاری	منفی	۰	۱۲	۲	۱



نمودار ۱: انواع هیستوپاتولوژیک سرطان پستان و ساب‌تایپ مولکولار سرطان پستان (نمونه‌های بیوپسی و ماستکتومی)

بحث

لومینال B مشاهده شد که نشان‌دهنده تهاجمی‌تر بودن این زیرگروه است. این یافته‌ها با نتایج Fan همخوانی دارد که گزارش دادند تومورهای لومینال B تمایل بیشتری به متاستاز دارند.^{۱۳} تشخیص به‌موقع و ارزیابی نوع تومور برای درمان موفق سرطان پستان حیاتی است. شناسایی مولکولار تومورها و بررسی شاخص Ki-67 می‌تواند به تعیین درمان مؤثر و افزایش بقا کمک کند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی با عنوان "بررسی هیستوپاتولوژیک و ایمنوهیستوشیمی تومورهای بدخیم پستان" مصوب دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان در سال ۱۴۰۳ با کد IR.HUMS.REC.1399162 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان اجرا شده است.

نتایج این مطالعه نشان داد که کارسینوم داکتال شایع‌ترین نوع تومور بوده و زیرگروه لومینال B، (۶۵٪) بیشترین تعداد را شامل می‌شد. این یافته‌ها با نتایج مطالعات گذشته همخوانی دارد. مطالعه Sorlie و همکاران نشان دادند که کارسینوم داکتال و زیرگروه لومینال B بیشترین فراوانی را در میان بیماران دارند.^{۱۱}

در این مطالعه، میانگین سنی بیماران مبتلا به لومینال A، ۵۰/۷ سال و بیماران مبتلا به لومینال B، ۴۸/۷ سال بود. این تفاوت سنی با مطالعات قبلی همچون Carey و همکاران همخوانی دارد که نشان می‌دهند بیماران با تومورهای لومینال A عموماً سن بالاتری دارند.^{۱۲} همچنین، وجود متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل در ۱۳٪ از موارد

References

- Justo N, Wilking N, Jönsson B, Luciani S, Cazap E. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *The oncologist*. 2013;18(3):248-56.
- Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2016;17(sup3):43-6.
- Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 2015;24:S26-S35.
- Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Experimental and therapeutic medicine*. 2010;1(5):747-54.
- Bagaria SP, Ray PS, Sim M-S, Ye X, Shamonki JM, Cui X, et al. Personalizing breast cancer staging by the inclusion of ER, PR, and HER2. *JAMA surgery*. 2014;149(2):125-9.
- Hoda SA, Patel A. Rosai and Ackerman's surgical pathology. *Oxford University Press US*. 2018.
- Belachew EB, Desta AF, Gebremariam TY, Deneke DB, Ashenafi S, Yeshi MM, et al. Immunohistochemistry-derived subtypes of breast cancer distribution in four regions of Ethiopia. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1250189.

8. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(11):1364-82.
9. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
10. Uehiro N, Horii R, Iwase T, Tanabe M, Sakai T, Morizono H, et al. Validation study of the UICC TNM classification of malignant tumors, in breast cancer. *Breast Cancer*. 2014;21:748-53.
11. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(19):10869-74.
12. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*. 2006;295(21):2492-502.
13. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):560-9.

Histopathological and immunohistochemical study of malignant breast tumors in Iran

Seyede Hakimeh Sajadi M.D.
Mohadeseh Karimi M.D.*

Department of Pathology, Faculty
of Medicine, Hormozgan University
of Medical Sciences, Bandar Abbas,
Iran.

* Corresponding author: Department of
Pathology, Faculty of Medicine, Bandar
Abbas University of Medical Sciences,
Bandar Abbas, Beginning of Imam
Hossein Blvd., Bandar Abbas, Iran.
Tel: +98-76-33453431
E-mail:
Mohadesehkarimi2318@gmail.com

Abstract

Received: 21 Nov. 2024 Revised: 28 Nov. 2024 Accepted: 11 Feb. 2025 Available online: 19 Feb. 2025

Background: Approximately 16% of all female cancers. Due to its high prevalence and considerable impact on patient survival, comprehensive evaluation of histopathological and molecular features is crucial for improving disease management. This study aimed to analyze the histopathological spectrum and immunohistochemical (IHC) molecular subtypes of invasive breast tumors in an Iranian population, with the ultimate goal of guiding tailored therapeutic strategies.

Methods: This retrospective cross-sectional study was conducted between 2021 and 2023 at Shahid Mohammadi Hospital, Bandar Abbas, Iran. Initially, 110 female patients diagnosed with invasive breast carcinoma were evaluated. After applying exclusion criteria (bilateral breast cancer, in-situ carcinoma, prior neoadjuvant chemotherapy, or inadequate pathological specimens), 10 patients were excluded, leaving 100 cases for final analysis. Demographic and clinical data were collected from medical records, while histopathological assessment was performed using hematoxylin-eosin (H&E) staining. Immunohistochemistry was applied to evaluate estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER2, and Ki-67 expression, enabling classification into molecular subtypes: Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, and Basal-like. Tumor grade and stage were determined according to AJCC/UICC criteria. Statistical analysis was performed using SPSS v21, with significance set at $P < 0.05$.

Results: The patients' ages ranged from 26 to 73 years, with a mean age of 49.5 years. Histopathologically, invasive ductal carcinoma accounted for 89% of cases, followed by lobular (5%), medullary (3%), and other rare subtypes (3%). Molecular classification revealed 9% Luminal A, 65% Luminal B, 11% HER2-enriched, and 15% Basal-like. A significant association was found between tumor grade and molecular subtype ($P = 0.001$). Luminal B tumors showed the highest frequency of grade III lesions, axillary lymph node metastasis, and advanced tumor stage (II-III), indicating more aggressive biological behavior compared to Luminal A.

Conclusion: This study confirmed that invasive ductal carcinoma is the predominant histological type of breast cancer, with Luminal B being the most prevalent molecular subtype in the studied population. The findings highlight the importance of molecular profiling for accurate prognostication and treatment planning. In particular, the aggressive features of Luminal B tumors emphasize the need for more intensive therapeutic approaches. Incorporating routine IHC-based subtyping into breast cancer management protocols could significantly enhance patient outcomes and support the implementation of precision oncology in Iran.

Keywords: breast cancer, hematoxylin-eosin staining, immunohistochemistry, molecular classification.