

بررسی بیان وضعیت کاتپسین D در سرطان اولیه پستان و ارتباط آن با عوامل موثر در پیش آگهی

دکتر محمدرضا جلالی ندوشن*، دکتر علی دواتی**، دکتر سمیه بخشایش***

دریافت: ۸۵/۱۲/۱، پذیرش: ۸۶/۸/۲۶

چکیده:

مقدمه و هدف: سرطان پستان شایعترین علت سرطان در زنان می باشد حتی براساس نتایج مطالعات جدید چنین استنباط می شود که سرطان پستان در زنان اساسی ترین و مهمترین بیماری انکولوژی است. از انواع مارکرهای بیولوژیک تومور در تعیین پیش آگهی و پیش بینی پاسخ بیماران به رژیم های درمانی استفاده می گردد. یکی از این مارکرها کاتپسین D می باشد که یک پروتئازلیزوزومی آسپاراتاتی است و نقش اساسی در جنبه های مختلف پیشرفت تومور بازی می کند. هدف از انجام این مطالعه تعیین فراوانی بیان کاتپسین D در سرطان پستان و ارتباط آن با درگیری غدد لنفاوی زیر بغل، درجه بدخیمی و مرحله تومور می باشد. **روش کار:** این مطالعه به روش توصیفی - مقطعی روی ۷۵ نمونه بیماران مبتلا به سرطان پستان (۸۳-۱۳۷۹) بستری در بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران انجام گرفت. پس از آماده سازی نمونه ها، از نمونه برش بافتی گرفته شد. یکی از برش های بافتی تومور و گره های لنفاوی با روش هماتوکسیلین و ائوزین، رنگ آمیزی گردید. لام دیگری به روش ایمنو هیستوشیمی با آنتی بادی مونو کلونال از نظر کاتپسین D بررسی شد. سپس نوع تومور، تعداد گره های لنفاوی درگیر، مرحله تومور، درجه بدخیمی تعیین گردید. تمامی لامها توسط پاتولوژیست واحد مورد بررسی قرار گرفت. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS با استفاده از آزمونهای Chi-Square و Mann-Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. **نتایج:** میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۵۳/۴۸ سال با انحراف معیار ۱۲/۸۷ بود. ۶۸ درصد نمونه ها از نظر کاتپسین D مثبت بودند و ۷۰/۷ درصد درگیری غدد لنفاوی داشتند. بیشتر نمونه ها یعنی ۵۷/۳ درصد در Stage II قرار داشتند و ۴۲/۷ درصد در grade II بودند. بین بیان کاتپسین D و هیچ یک از متغیرهای مورد بررسی ارتباط آماری معنی داری به دست نیامد. **نتیجه نهایی:** در مورد نقش کاتپسین D در تعیین پیش آگهی و بقا و یا ارتباط آن با فاکتورهایی چون درگیری غدد لنفاوی، درجه تومور و یا مرحله آن در مطالعات مختلف نظرات متفاوتی وجود دارد و لازم است مطالعات وسیعتری در این زمینه انجام شود تا بتوان بهتر در مورد نقش کاتپسین D در تعیین پیش آگهی سرطان پستان قضاوت نمود.

: / D / /

مقدمه:

می دهد (۲). در ایالات متحده پس از سرطان ریه به عنوان علت اصلی مرگ مرتبط با سرطان قرار دارد (۳). در آمریکا در سال ۲۰۰۴ حدود ۱۶،۰۰۰ مورد سرطان پستان و ۴۰،۰۰۰ مرگ ناشی از آن اتفاق افتاده است (۲). بالاترین افزایش در میزان بروز در سال های اخیر در برخی

سرطان پستان در زنان اساسی ترین و مهمترین بیماری انکولوژی است (۱). این بیماری شایعترین علت بدخیمی در زنان می باشد بطوریکه بعد از سرطان پوست، حدود ۱/۳ همه بدخیمی ها را در جنس مونث تشکیل

* دانشیار پاتولوژی گروه انکولوژی مرکز تحقیقات پزشکی دانشگاه شاهد (Jalalindooshan@yahoo.com)

** استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

*** دکتری حرفه ای پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

آسپاراتاتی است که نقش اساسی در جنبه های مختلف پیشرفت تومور بازی می کند (۸). این پروتئین بوسیله روشهای ایمونوهیستوشیمیایی، رادیوایمونواسی و وسترن-بلات قابل ارزیابی می باشد (۹).

در این زمینه در خارج از کشور مطالعاتی صورت پذیرفته است بعنوان مثال در مطالعه ای که اوکامورا بر روی ۶۵ نمونه سرطان پستان به روش ایمونوهیستوشیمیایی انجام داد همه نمونه ها از نظر کاتپسین D مثبت بودند و کاتپسین D ارتباط معنی داری با درجه بافت شناسی و درگیری غدد لنفاوی داشت (۱۰).

در مطالعه که چارپین و همکاران نشان داده شد که بیان کاتپسین D با وضعیت غدد لنفاوی ارتباطی ندارد. اما اولاً کاتپسین D در همه نمونه ها مثبت گردیده است و ثانیاً با درجه تومور مرتبط بوده است (۱۱). از آنجا که در داخل کشور تحقیق مشابه صورت پذیرفته است این مطالعه با هدف بررسی وضعیت بیان کاتپسین D در کارسینوم پستان و ارتباط آن با برخی فاکتورهای پیش-آگهی کننده مانند درگیری غدد لنفاوی، درجه بافت شناسی تومور و مرحله تومورانجام پذیرفت.

روش کار:

این مطالعه از نوع مقطعی (Cross-sectional) و دارای جنبه های توصیفی - تحلیلی بود که روی ۷۵ بیمار ماستکتومی شده مبتلا به سرطان اولیه پستان که از سال ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۳ به مرکز پزشکی آموزشی درمانی شهید مصطفی خمینی مراجعه نمودند صورت پذیرفت. ابزار گردآوری اطلاعات چک لیست بود که ابتدا اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس از پرونده بیماران استخراج گردید. سپس نمونه ها برش داده شد و مشخصات ماکروسکوپی مانند اندازه تومور و تعداد گره های لنفاوی جدا شده تعیین گردید. پس از فیکساسیون نمونه ها با فرمالین بافر ۱۰ درصد، تومور و گره های لنفاوی برش داده شد و آماده سازی گردید.

برش بافتی تومور و برش بافتی گره های لنفاوی با هماتوکسیلین - ائوزین رنگ آمیزی گردید و نوع تومور، درجه بدخیمی براساس معیارهای Natingham Modification of Bloom-Richardson در سه درجه I و II و III و تعداد گره های لنفاوی درگیر، تعیین گردید و بوسیله میکروسکوپ نوری بررسی شد.

برش تهیه شده بوسیله دستورالعمل کیت مورد

کشورهای آسیایی روی داده است، در حالیکه در کشورهای چون ایالات متحده و انگلیس که بالاترین میزان بروز را در سال های ۱۹۸۵ داشته اند، رو به کاهش گذاشته است (۴). افزایش میزان بروز بیماری ممکن است دلیل افزایش آگاهی درباره بیماری باشد، عواملی چون تغییر در شیوع عوامل خطر ساز سرطان پستان، افزایش غربالگری ماموگرافی و بهبود روش های ثبت سرطان در این زمینه موثر بوده اند (۵).

در ایران بر اساس آخرین گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی، سرطان پستان پس از پوست شایعترین بدخیمی را در زنان و مردان تشکیل می دهد بطوریکه سرطان پوست ۱۵/۷ درصد و سرطان پستان ۱۵ درصد از کل موارد بدخیمی را در دو جنس تشکیل می دهد. بر اساس این مطالعه بیشترین شیوع در استان بوشهر (۳۵/۸ درصد) و کمترین آن در استان کردستان (۸/۶ درصد) رخ داده است (۶).

از آنجا که سیربالینی سرطان اولیه پستان در هر بیمار، متفاوت از سایر مبتلایان است تعیین سرنوشت نهایی هر بیمار مشخص نیست. برخی از بیماران بقاء طولانی بدون بیماری دارند و گروهی دیگر به علت عود سریع می میرند. لذا شناخت عواملی که بتوانند به طور مستقیم و یا غیرمستقیم سرنوشت نهایی بیماران را پیش بینی کنند، در تصمیم گیری بالینی و انتخاب درمان، مفید خواهد بود (۷). سرطان پستان یک نمونه مناسب برای استفاده از مارکرهای زیست شناختی در مورد قابلیت ایجاد، بروز، تشخیص، درمان و سرانجام بیماری می باشد از آنجایی که ژنتیک این بیماری شناخته شده نیست، این بیماری می تواند نمونه مناسبی برای نشان دادن ضرورت استفاده از این مارکرها در پزشکی بالینی باشد. اطلاعات در مورد سرطان پستان قابل اجرا در مطالعه سایر تومورهای توپر و کلابدخیمی ها می باشد. به نظر میرسد نسل بعدی سرطان شناسان از اطلاعات ژنتیکی به طور گسترده برای غربالگری جمعیت زیاد استفاده کنند تا کسانی را که به سوی این بیماری پیشرفت می کنند شناسایی نمایند و بنابراین برنامه های پیشگیری، تشخیص سریعتر و درمان را در مورد افرادی که با این روشهای خاص شناسایی می شوند متمرکز می سازند (۴).

یکی از مارکرهای مورد تحقیق در سرطان پستان کاتپسین D می باشد. کاتپسین D یک پروتئولیزوزوم

در آنالیز آماری دو متغیره بین کاتپسین D با درگیری غدد لنفاوی، stage نمونه های مورد مطالعه و grade تومور ارتباط معنی داری یافت نشد. جداول ۲ تا ۴ به ترتیب فراوانی بیان کاتپسین D را بر اساس درگیری غدد لنفاوی، stage تومور و درجه بدخیمی نشان می دهد.

جدول ۲: فراوانی بیان کاتپسین D براساس درگیری غدد لنفاوی

درگیری غدد لنفاوی	کاتپسین D		مجموع
	منفی	مثبت	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
منفی	۷ (۳۱/۸)	۱۵ (۶۸/۲)	۲۲ (۱۰۰)
مثبت	۱۷ (۳۲/۱)	۳۶ (۶۷/۹)	۵۳ (۱۰۰)
مجموع	۲۴ (۳۲)	۵۱ (۶۸)	۷۵ (۱۰۰)

جدول ۳: فراوانی بیان کاتپسین D براساس مرحله بندی تومور

مرحله تومور	کاتپسین D		مجموع
	منفی	مثبت	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۱	۷ (۳۱/۸)	۱۵ (۶۸/۲)	۲۲ (۱۰۰)
۲	۱۴ (۳۲/۶)	۲۹ (۶۷/۴)	۴۳ (۱۰۰)
۳	۳ (۳۰)	۷ (۷۰)	۱۰ (۱۰۰)
مجموع	۲۴ (۳۲)	۵۱ (۶۸)	۷۵ (۱۰۰)

جدول ۴: فراوانی بیان کاتپسین D براساس درجه بدخیمی تومور

درجه بدخیمی	کاتپسین D		مجموع
	منفی	مثبت	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۱	۶ (۵۰)	۶ (۵۰)	۱۲ (۱۰۰)
۲	۱۱ (۳۴/۴)	۲۱ (۶۵/۶)	۳۲ (۱۰۰)
۳	۷ (۲۲/۶)	۲۴ (۷۷/۴)	۳۱ (۱۰۰)
مجموع	۲۴ (۳۲)	۵۱ (۶۸)	۷۵ (۱۰۰)

در ادامه جهت حذف اثرات متغیرهای مخدوش کننده و در نظر گرفتن تمامی متغیرهای مورد بررسی در کنار یکدیگر، از مدل رگرسیون لجستیک استفاده گردید که در این حالت نیز بین بیان کاتپسین D و متغیرهای مورد بررسی ارتباط معنی داری یافت نشد.

استفاده شرکت DAKO جهت بررسی بیان کاتپسین D به روش ایمونوهیستوشیمی رنگ آمیزی گردید و بوسیله میکروسکوپ نوری از نظر مثبت یا منفی بودن این مارکر بررسی گردید.

پس از تکمیل فرم های اطلاعاتی داده ها وارد نرم افزار آماری SPSS گردید. در قسمت توصیفی مطالعه از بیان درصد و در قسمت تحلیلی با استفاده از آزمون Chi-square، من ویتنی و سایر آزمون های مرتبط، داده ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در نهایت برای در نظر گرفتن نقش تمام متغیر هادر کنار یکدیگر از مدل لجستیک استفاده گردید. ملاک معنی داری آماری $P < 0.05$ بود

نتایج:

این مطالعه بر روی ۷۵ نمونه سرطان اولیه مجاری پستان، انجام شد که همه بیماران مورد مطالعه مونث بودند. میانگین سنی افراد مورد بررسی ۵۳/۴۸ سال با انحراف معیار ۱۲/۸۷ بود و افراد در محدوده سنی ۲۷ تا ۸۱ سال قرار داشتند. در بررسی انجام شده ۵۱ نفر از بیماران (۶۸ درصد) از نظر کاتپسین D مثبت بودند ۲۴ نفر (۳۲ درصد) فاقد این تومور مارکر بودند.

در بررسی صورت گرفته از نظر درگیری غدد لنفاوی، ۵۳ نفر (۷۰/۷ درصد) درگیری غدد لنفاوی داشتند و در ۲۲ نفر (۲۹/۳ درصد) درگیری غدد لنفاوی مشاهده نشد. ضمن آنکه ۱ مورد با ۱۲ غده لنفاوی درگیر بالاترین میزان درگیری غدد لنفاوی را داشت.

۴۳ نفر (۵۷/۳ درصد) از بیماران در Stage II قرار داشتند که بیشترین فراوانی را داشت و از نظر grade بیشتر نمونه ها در grade II بافت شناسی قرار داشتند (۴۲/۷ درصد). سایر اطلاعات در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: فراوانی بیماران مبتلا به سرطان اولیه پستان براساس مرحله بندی تومور و درجه بدخیمی

مرحله تومور	فراوانی	
	درصد	تعداد
۱	۲۲	۲۹/۳
۲	۴۳	۵۷/۳
۳	۱۰	۱۳/۳
درجه بدخیمی		
۱	۱۲	۱۶
۲	۳۲	۴۲/۷
۳	۳۱	۴۱/۳

بحث:

همانطوری که اشاره گردید مطالعه حاضر بر روی ۷۵ نمونه از سرطان اولیه مجاری پستان انجام شد که بیان کاتپسین D در ۶۸ درصد نمونه ها مثبت گردید و بیان کاتپسین D با هیچ یک از متغیرهای مورد بررسی ارتباط آماری معنی داری پیدا نکرد. در بررسی های انجام شده مطالعه ای در این رابطه در داخل کشور به دست نیامد اما مطالعاتی در این زمینه در خارج کشور انجام شده است.

در مطالعه ای که یاگودیچ و همکاران بر روی ۷۱۵ نمونه انجام دادند سر انجام به این نتیجه دست یافتند که کاتپسین D اثر پیش آگهی کننده و پیش بینی کننده مستقلی ندارد (۱۲). از آنجایی که این مطالعه بر روی تعداد نسبتاً زیاد نمونه انجام شده است و بیماران تحت پیگیری ۳۷ ماهه قرار گرفته اند نتیجه حاصل از آن ارزشمند می باشد. در مطالعه ما نیز که بیماران مورد پیگیری قرار نگرفته بودند نتایج مشابه مطالعه فوق حاصل گشت.

در مطالعه کورکولیس بیان بیش از حد کاتپسین D در ۸۸ درصد موارد مشاهده گردید (۱۳) در حالیکه در مطالعه ما کاتپسین D در ۶۸ درصد موارد مثبت گردیده است. تفاوت موجود می تواند ناشی از اختلاف روش مورد استفاده در ارزیابی کاتپسین D در دو مطالعه باشد. در مطالعه کورکولیس کاتپسین D به صورت کمی با روش ایمونورادیومتریک و در مطالعه ما به صورت کیفی با روش ایمونوهیستوشیمیایی ارزیابی گردیده است که می تواند این اختلاف فراوانی بیان کاتپسین D را توجیه نماید. در این مطالعه با پیگیری ۶۲ ماهه در مورد ارتباط کاتپسین D با بقای بیماران قضاوت شده است که اهمیت و اعتبار نتایج آنان را نشان می دهد. در این مطالعه دیده شد که بقای کلی و بقای بدون بیماری با کاتپسین D مرتبط نمی باشد و به این نتیجه دست یافتند که قضاوت در مورد ارزش پیش آگهی کننده کاتپسین D نیاز به مطالعات بیشتری دارد. در مطالعه ما نیز چون ارتباطی بین کاتپسین D و متغیرهایی چون مرحله تومور، درجه تومور و درگیری غدد لنفاوی یافت نشد و با توجه به نقشی که این متغیرها در تعیین بقای بیماران دارند می توان گفت نتایج دو مطالعه در این زمینه مشابه می باشد و در نتیجه می توانیم نگاه قابل تأملی به نتایج مطالعه خود داشته باشیم.

مطالعه یواچیم نشان داد که کاتپسین D استرومایی با

درجه تومور ارتباط مثبت دارد و آنان چنین نتیجه گرفتند که بیان کاتپسین D فاکتور پیش آگهی کننده مثبت برای بقا با اهمیت متوسط می باشد و کاتپسین D استرومایی از ارزش پیش آگهی کننده محدودی برخوردار است (۱۴). باید ذکر شود که در مطالعه ما در ارتباط بیان کاتپسین D و درجه تومور $P = 0/08$ بدست آمد شاید اگر ما در مطالعه خود تعداد نمونه بیشتری مورد استفاده قرار داده بودیم این دو متغیر همانند مطالعه یواچیم ارتباط معنی داری پیدا می کردند و ما نیز می توانستیم به نتیجه نهایی مشابهی دست یابیم.

مطالعه تتو نیز به روش ایمونوهیستوشیمیایی ولی با آنتی بادی پلی کلونال انجام شده است. نتیجه آنها از این مطالعه چنین بوده است که بیان کاتپسین D در سلولهای استرومایی، پیش آگهی را در بیماران گره منفی تحت تأثیر قرار می دهد و بیان کاتپسین D در سلولهای سرطانی، متاستاز دوردست یا بقای کلی را پیش بینی نمی کند (۱۵). از آنجایی که در مطالعه ما بیان کاتپسین D در سلولهای توموری مورد بررسی قرار گرفته است نتیجه هر دو مطالعه در این زمینه مشابه می باشد. اختلاف فراوانی بیان کاتپسین D در نمونه ها را نیز میتوان مربوط به این امر دانست که در مطالعه تتو نمونه هایی مثبت در نظر گرفته شده است که کاتپسین D در بیش از ۱۰ درصد سلولها بیان شده باشد و بنابراین نسبت به مطالعه ما کمتر برآورد گشته است.

در مطالعه ای ارتباط مثبت بین کاتپسین D و متاستاز به غدد لنفاوی تنها در تومورهای با قطر کمتر از ۲ سانتی متر به دست آمد (۱۶). در مطالعه ما اندازه تومور منظور نگردیده است. به نظر میرسد اگر در مطالعه ما نیز نمونه ها از نظر اندازه تومور تقسیم بندی می شد و اندازه تومورهای مثبت از نظر کاتپسین D مشخص می شد، نتیجه نهایی به گونه ای دیگر بود.

مطالعه رامیرز - اورتگا از لحاظ تعداد نمونه های مورد بررسی و روش مورد استفاده بسیار مشابه مطالعه ما می باشد. رنگ پذیری مثبت در مطالعه مذکور در ۷۹ درصد موارد و در مطالعه ما در ۶۸ درصد موارد، مشاهده گردید که نتیجه زیاد متفاوتی نمی باشد. این مطالعه نیز همانند مطالعه ما به این نتیجه رسید که کاتپسین D ارزیابی شده توسط روش ایمونوهیستوشیمیایی با سایر فاکتورهای پیش آگهی کننده بالینی ارتباطی ندارد (۱۷).

- SL, Longo DL, Jamson JL. Harrison's principle of internal medicine. 16th ed. New York: W.B. Saunders, 2005:516-23.
3. Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Hancy AF. Danforth's obstetrics and gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:631-45.
 4. Hanausek M, Wakszek Z. Tumor marker protocols. Humana press, 1998:61-91
 ۵. امینی نیره، شمشیرگران مرتضی، اهدایی وند فرناز. بررسی ارتباط سقط با خطر سرطان پستان در زنان ساکن مشهد. مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل. سال دوم، شماره ۷. ۱۳۸۲: ۱۵-۷.
 ۶. مرکز مدیریت بیماریها، معاونت غیر واگیر، اداره سرطان. گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی ۱۳۸۲. تهران: انتشارات کلک دیرین، تابستان ۱۳۸۴.
 7. Kumar V, Robbins S, Cotran R. Robbins Pathologic basic of disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1999.
 8. Liaudet CE, Beaujouin M, Derocq D, Garcia M, Glondu LM, Laurent MV, et al. Cathepsin D: newly discovered functions of a long-standing aspartic protease in cancer and apoptosis. Cancer Lett. 2005 Jul;23(2):167-79
 9. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborn CK. Disease of the breast. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:489-92, 827-8.
 10. Okamura K, Kobayashi I, Matsuo K, Kiyoshima T, Yamamoto K, Miyoshi A, et al. Immunohistochemical localization of cathepsin D, proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor receptor in human breast carcinoma analyzer: correlation with histological grade and metastatic behaviour. Histopathology, 1997 Dec;31(6): 540-8.
 11. Charpin C, Devictor B, Bonnier P, Andrac L, Lavaut MN, Allasia C, et al. Cathepsin D immunohistochemical assays in breast carcinomas: image analysis and correlation to prognostic factors. J Pathol 1993 Aug; 170(4):463-70.
 12. Jagodic M, Vrhovec I, Borstnar S, Cufer T. Prognostic and predictive value of cathepsins D and L in operable breast cancer patients. Neoplasma 2005; 52(1): 1-9.
 13. Korkolis DP, Tsoi E, Fouskakis D, Yiotis J, Koullias GJ, Giannopoulos D, et al. Tumor histology and stage but not p53, Her-2/neu or cathepsin D expression are independent prognostic factor in breast cancer patients. Anticancer Res 2004 May-Jun; 24(3b): 2061-8.
 14. Ioachim E, Tsanou E, Briasoulis E, Batsis Ch, Karavasilis V, Charchanti A, et al. Clinicopathological study of the expression of

در مطالعه بلوفر و همکاران بیان کاتپسین D مرتبط با وجود متاستاز و بدون ارتباط با درجه تومور بوده است (۱۸). این مطالعه به روش ایمونورادیومتری انجام شده است و همانطور که قبلاً ذکر شد شاید علت اختلاف در مورد ارتباط تومور مارکرما با وجود متاستاز همین امر باشد و شاید هم علت تناقض، در نظر گرفتن همزمان فاکتورهای دیگر چون گیرنده استروژنی و EGFR باشد اما تعداد بیشتر نمونه های مورد استفاده و کمی بودن ارزیابی کاتپسین D ارزش بیشتری به نتایج این مطالعه می بخشد و نشان می دهد ما باید تامل بیشتری در نتایج مطالعه خود داشته باشیم. لازم به ذکر است در مورد درجه تومور نتایج با مطالعه ما مشابه می باشد.

گورینگ و همکاران از نظر فراوانی بیان کاتپسین D (۴۳ درصد) و همچنین ارتباط با درگیری غدد لنفاوی نتیجه متفاوتی نسبت به مطالعه ما به دست آورده است ولی مشابه مطالعه ما بیان این تومور مارکر با درجه تومور ارتباطی نداشته است (۱۹). علت اختلاف نتایج شاید این باشد که این مطالعه هم از روش رادیوایمونومتری و هم ایمونوهیستوشیمیایی استفاده کرده است.

نتیجه نهایی:

همانطوری که دیده شد در مورد نقش کاتپسین D در تعیین پیش آگهی و بقا و یا ارتباط آن با فاکتورهای چون درگیری غدد لنفاوی، درجه تومور و یا مرحله آن در مطالعات مختلف نظرات متفاوتی وجود دارد و بر یک نتیجه واحد اتفاق نظر ندارند. از آنجا که نتایج موجود در مطالعه مابین عدم وجود ارتباط بین بیان کاتپسین D و فاکتورهای مورد بررسی، با برخی مطالعات، مشابه و با برخی دیگر متفاوت می باشد، در حال حاضر با توجه به مطالب ذکر شده فقط می توان گفت که لازم است مطالعات وسیعتری که تعداد نمونه های بیشتر و پیگیری بیماران را در بردارند در این زمینه انجام شود تا بتوان بهتر در مورد نقش کاتپسین D در تعیین پیش آگهی سرطان پستان قضاوت نمود.

منابع:

۱. عزیزی فریدون، حاتمی حسین، جانقربانی محسن. اپیدمیولوژی و کنترل بیماریهای شایع در ایران. ویرایش ۲، تهران: نشر اشتیاق، ۱۳۸۰: ۵-۲۰۱.
2. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser

- hsp27,p52,cathepsin D and metallothionein in primary invasive- breast cancer. *Breast* . 2003 Apr; 12(2) : 111-9.
15. Tetu B, Brisson J, Lapointe H, Wang CS, Bernard P, Blanchette C. Cathepsin D expression by cancer and stromal cells in breast cancer: an immunohistochemical study of 1384 cases. *Breast Cancer Res Treat* 1999 May ; 55 (2): 137-47.
 16. Athanassiadou PP, Athanassiades PH, Davaris P, Petrakakou EI, Zerva CI, Kyrkou KA. Expression of cathepsin D and pS2 in imprint smears of breast carcinoma. *Cytopatology* 1998 Aug;9(4):240-7.
 17. Ramirez-Ortega MC, Frias MM, Delgado CR, Meneses GA, Carrillo-Hernandez JF, Ramirez-Ugald MT, et al. Expression of cathepsin D in breast cancer and its clinical and histopathological correlations. *Rev Invest Clin* 1997 Sep-Oct;49(5):361-8.
 18. Bolufer P, Torregrosa MD, Gomes L, Munarrize B, Lopez JA, Asins E, et al. Specific oncological contribution of cathepsin D and pS2 in human breast cancer: their relationship with TNM status, estradiol receptors, epidermal growth factor receptor and neu amplification. *Clin Chim Acta* 1996 Mar; 247(1-2):89-103.
 19. Gohring UJ, Ingenhorst A, Crombach G, Scharl A. Cathepsin D expression in primary breast cancer. Comparison of Immunohistochemical and biochemical results. *Pathology* 1993 Dec;14(6):313-7.