

### Research Paper



## Epidermal Growth Factor Receptor in Lung Adenocarcinoma Patients: A Retrospective Cross-sectional Study to Clarify the Discrepancy

Shokouh Taghipour zahir<sup>1</sup>, Sajad Sadeghinejad-Alamabadi<sup>2</sup>, Seyed Mohammadreza Mortazavizadeh<sup>3</sup>, Farzan SafiDahaj<sup>4</sup>

1. Full Professor of Clinical and Surgical Pathology, Department of Pathology, Shahid Sadoughi Hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

2. General Practitioner, Shahid Sadoughi Hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

3. Associate Professor, Department of Hematology-oncology, Shahvali Hospital, Azad University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

4. Internal medicine resident, Shahid Sadoughi Hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Use your device to scan and read the article online



**Citation** Taghipour zahir Sh, Sadeghinejad-Alamabadi S, Mortazavizadeh S M, SafiDahaj F. [Epidermal Growth Factor Receptor in Lung Adenocarcinoma Patients: A Retrospective Cross-sectional Study to Clarify the Discrepancy (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2023; 22(5):555-564. 10.32592/JSMJ.22.5.555

<https://doi.org/10.32592/JSMJ.22.5.555>

### ABSTRACT

**Background and Objectives** It has been found that epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors can increase the survival rate in patients with non-small cell cancers. Hence, the current study aims to explore the possible correlation between the occurrence of the EGFR factor and other demographic variables and to investigate whether its presence or absence affects patient survival.

**Subjects and Methods** In this cross-sectional analytical study, 54 patients with lung adenocarcinoma referred to Shahid Sadoughi and Mortaz hospitals in Yazd during 2015-2016 were included. Data were analyzed using SPSS software (version 20).

**Results** The average age of the patients (32 men and 22 women) was  $59.64 \pm 14.79$  years. A total of 13 (24.1%) patients were EGFR -positive. No significant relationship was observed between EGFR status and survival rate ( $P > 0.05$ ). In addition, no significant relationship was found between tumor location, tumor grade, and survival rate ( $P > 0.6$ ,  $P > 0.7$ ). However, a significant relationship was observed between the survival rate and the age and gender of the patients ( $P < 0.01$ ;  $P < 0.02$ ).

**Conclusion** Based on the obtained results, the elderly and males with lung adenocarcinoma have a reduced chance of survival. Furthermore, EGFR might not be a strong prognostic predictor.

**Keywords** Adenocarcinoma of lung, Epidermal growth factor receptor, Immunohistochemistry, Survival

Received: 28 Jul 2023

Accepted: 26 Dec 2023

Available Online: 19 Feb 2024

■ ..... ■

**\* Corresponding Author:**

**Farzan SafiDahaj**

**Address:** Department of Pathology, Shahid Sadoughi Hospital, Ebnecina BLV. Safaeyeh, Yazd, Iran

**Tel:** +98-9136723734

**E-Mail:** [safi.farzan@gmail.com](mailto:safi.farzan@gmail.com)

## Extended Abstract

### Introduction

The prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung adenocarcinoma remains a contentious topic. Despite the fact that lung cancer ranks second in men and third in women in terms of cancer-related mortality, the use of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLCs) opens up a new avenue for increasing survival rates. Therefore, the present study aimed to investigate the status of EGFR in patients with lung adenocarcinoma and its relationship with survival as a better understanding of the function of EGFR mutations in lung adenocarcinoma.

### Methods

In the current analytical study, medical records of the patients with lung adenocarcinoma referred to Shahid Sadoughi and Mortaz hospitals in Yazd, Iran, from 2012 to 2017 were extracted from the files in the archives of these hospitals' data centers. Then, the patients' histologic tissues, which were previously archived, were studied. According to available cases, data from 165 samples with lung adenocarcinoma were extracted. Eighty-nine samples out of 150 with positive TTF-1 factor were selected; then, 54 blocks were eligible for study and staining for EGFR staining. Demographic data, including age, gender, and information about clinical symptoms and pathological reports were extracted to assess the location and the differentiation of tumor and metastasis through records in the hospital archives section. Then, archived blocks of these patients were extracted. After that, the blocks were sectioned and stained for EGFR expression by the Immunohistochemistry method. We used a four-scale scoring system to report the IHC results for the expression of EGFR (membranous staining intensity, 0=no staining, 1=light, 2=moderate, and 3=strong) based on the kit protocol and previous studies. All positive staining (1, 2, 3) was considered positive, and score 0 was considered negative for EGFR expression (mutation status) based on the kit guidelines. To determine the patient's survival rate, we contacted them via telephone after recording the date of disease diagnosis from their file data. The collected data was inserted in Excel and analyzed by SPSS software version 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). T-test, ANOVA, log-rank, and Kaplan-Meier tests were used in terms of variables.

### Results

The analyzed data consisted of 32 males, accounting for 59.2% of the total, and 22 females, making up 40.7%. The male-to-female ratio was 1.45. The patients' average age was 59.64 years. The youngest patient was 20-year-old, and the oldest was 85-year-old. The results of this study suggested that the majority of patients (42.6%) were between 50 and 64 years of age, with the lowest (5.6%) between 20 and 34 years of age. Immunohistochemistry stains indicated 13

(24.1%) samples to be positive for the EGFR expression, and 41 (75.9%) were negative (Figure 1). Patients had an average age of  $60.61 \pm 10.35$  years for EGFR positive and  $59.33 \pm 15.92$  years for those with a negative condition. T-test revealed no significant difference between patient age and EGFR status ( $P > 0.8$ ). Around 39.13% of the male patients and 22.22% of the female patients had a positive condition for the EGFR factor, and the ratio of male to female patients with a positive condition for the EGFR factor was 2.25. However, the analysis, using the t-test, showed no statistically significant difference between gender and the EGFR factor status ( $P > 0.4$ ). The study revealed that seven samples out of 17 (41.2%) individuals had moderate differentiation, while four samples with good differentiation had the lowest proportion (23.5%). Data analysis using the ANOVA test showed no significant difference between the degree of differentiation (grading) and the EGFR factor status in patients ( $P > 0.8$ ). In addition, 26 (48.1%) patients had distant metastasis based on records, and the metastasis data of 28 patients were not available. The findings of the patients' survival showed that from 35 patients with lung adenocarcinoma, 4 (11.4%) patients were still alive, and 31 cases died. Data on 19 patients were not available. The findings of the study indicated that the patients' survival rate was averaged at  $37.31 \pm 5.8$  months, based on the Kaplan-Meier chart. The maximum and lower limits were 49.93 and 25.93 months, respectively, with a confidence interval of 95 percent. During 2012-2017, approximately 23% of lung adenocarcinoma patients survived. In the case of mean and age survival, log-rank analysis indicated a strong relationship between patients' survival and age ( $P < 0.02$ ).

The results of the study on the mean survival and its relationship with gender showed that the mean survival of patients in men was  $24.61 \pm 4.08$  months and  $49.18 \pm 9.87$  in women. The analysis using the log-rank test showed a significant difference between the mean survival of gender in patients ( $P < 0.05$ ) and less survival in men. The results of the study on the mean survival in patients showed that the mean survival of patients with positive samples in terms of EGFR factor was  $37.33 \pm 17.53$  months. Analysis using log-rank showed no significant difference between the mean survivals in patients with EGFR -positive adenocarcinoma and EGFR -negative patients ( $P > 0.05$ ). The relationship between the degree of differentiation and survival in patients with lung adenocarcinoma indicated that the mean survival in patients with tumors with low differentiation was  $52.00 \pm 11.89$ , in those with moderate differentiation was  $65 \pm 13.51$ , and in those with tumor with high differentiation was  $45.45 \pm 7.57$  months.

According to the analysis conducted with the log-rank test, the difference in survival rates between the tumors and their degree of differentiation was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The results of the study on the mean survival and its relationship with the tumor site showed that the mean survival of patients with right lung involvement was  $38.04 \pm 7.09$ , and this amount was  $45.69 \pm 10.59$  in patients with left

lung involvement. Using the log-rank test, no statistically significant difference was found between the mean survivals in patients with tumor sites in patients ( $P>0.05$ ). However, significant associations were seen between survival rates and patients' age and gender ( $P<0.01$ ;  $P<0.02$ ).

## Conclusion

Based on the collected data, male patients and the elderly with lung adenocarcinoma have a decreased chance of survival. Additionally, EGFR is not a robust prognostic predictor.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This study is approved by University ethnic commission and received an ethnic code (IR.SSU.MEDICINE.REC.1397.075). In order to carry out this study, authorization from medical centers to use patient medical records was collected. During and after the research, the patients' personal details were confidential.

### Funding

This research is based on a doctoral dissertation and received financial support from Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, located in Yazd, Iran.

### Authors contributions

Concepts, Literature search: STZ, FSD  
Clinical studies, Experimental studies: SMM, SSA  
Data acquisition, Data analysis, Statistical analysis: STZ, FSD, SSA  
Manuscript preparation, Manuscript editing, Manuscript review: All of the authors  
Final Approval of the version to be published: All of the authors

### Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Acknowledgements

We would like to express our gratitude to Mr. Rafiee for his invaluable assistance with tissue immune-histochemistry staining. Additionally, we would like to thank Dr. Mahmoud Vakili-ghasemabad for his helpful statistical consultation. Special thanks to Dr. AghaeiMeybodi, a pulmonologist, for her insightful recommendations.

## مقاله پژوهشی

## نقش پیش‌آگهی‌دهنده‌ی گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال در بیماران با آدنوکارسینوم ریه

شکوه تقی پور ظهیر<sup>۱</sup> ID، سجاد صادقی نژاد علم‌آبادی<sup>۲</sup> ID، سید محمد رضا مرتضوی زاده<sup>۳</sup>، فرزنان صفی دهج<sup>۴</sup> ID

۱. استاد گروه پاتولوژی، گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی و بهداشتی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۲. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۳. فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان بزرگسالان، بیمارستان شاه ولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد یزد، ایران.
۴. رزیدنت داخلی، بیمارستان شهید صدوقی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

Use your device to scan  
and read the article online

**Citation** Taghipour zahir Sh, Sadeghinejad-Alamabadi S, Mortazavizadeh S M, SafiDahaj F. [Epidermal Growth Factor Receptor in Lung Adenocarcinoma Patients: A Retrospective Cross-sectional Study to Clarify the Discrepancy (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2024; 22(5):555-564. 10.22118/JSMJ.2023.409054.3192

doi <https://doi.org/10.22118/jsmj.2023.409054.3192>

## چکیده



زمینه و هدف به نظر می‌رسد مهارکننده‌های تیروزین کیناز EGFR در سرطان‌های غیرسلول کوچک می‌توانند به منظور افزایش بقا به کار روند. در این مطالعه، درصد آن برآمدیم که ارتباط بین بروز فاکتور EGFR و سایر متغیرهای دموگرافیک را بررسی کنیم و ببینیم آیا بروز یا عدم بروز آن تأثیری در بقای بیمار دارد یا خیر؟

روش بررسی در مطالعه‌ی تحلیلی مقطعی حاضر، به روش سرشماری، ۵۴ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم ریه‌ی مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های شهید صدوقی و مرتاض یزد طی سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۱ به مطالعه وارد شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها میانگین سنی بیماران (۳۲ مرد و ۲۲ زن)  $14/79 \pm 59/64$  سال بود. تعداد ۱۳ (۲۴/۱ درصد) بیماران از لحاظ بروز EGFR مثبت بودند. بین وضعیت EGFR و میزان بقا ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ). همچنین، ارتباط معنی‌داری بین محل تومور، درجه‌بندی تومور و میزان بقا ( $P > 0/06$  و  $P > 0/07$ ) یافت نشد. باین حال، بین میزان بقا و سن و جنسیت بیماران رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/02$ ) و ( $P < 0/01$ ).

نتیجه‌گیری با توجه به این داده‌ها، سالمندی و جنس مرد شانس زنده ماندن در افراد مبتلا به آدنوکارسینوم ریه را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، با توجه به یافته‌های ما، EGFR ممکن است پیش‌بینی‌کننده‌ی قوی پیش‌آگهی نباشد.

کلیدواژه‌ها گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال، ایمونوهیستوشیمی، بقا، آدنوکارسینوم ریه

تاریخ دریافت: ۰۶ مرداد ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۰۵ دی ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۳۰ دی ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:

فرزنان صفی دهج

نشانی: یزد-بلوار شهید قندی-خیابان ابن سینا-بیمارستان شهید صدوقی

تلفن: ۰۹۱۳۶۷۳۳۳۳۴

رایانامه: [safi.farzan@gmail.com](mailto:safi.farzan@gmail.com)

## مقدمه

بررسی وضعیت فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR) در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم ریه و ارتباط آن با بقا، به عنوان درک بهتر عملکرد جهش‌های EGFR در آدنوکارسینوم ریه بود.

## روش بررسی

## انتخاب بیماران و شرایط ورود به مطالعه و خروج از آن

در این مطالعه‌ی توصیفی تحلیلی، به روش سرشماری، اطلاعات پرونده‌ی بیمارستانی تمام بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم ریه که بین سال‌های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۵ به دو بیمارستان (شهید صدوقی و مرتاض) در یزد مراجعه کرده بودند، مطالعه شد. تعداد ۱۶۵ بیمار دارای آدنوکارسینوم ریه بودند و ۸۹ مورد از آن‌ها دارای تأیید قطعی آدنوکارسینوم اولیه‌ی ریه بودند که برای مطالعه مناسب در نظر گرفته شدند و بقیه متاستاتیک بودند که از مطالعه خارج شدند.

از بین ۸۹ نمونه، تنها بلوک پارافینی ۵۴ بیمار در بخش پاتولوژی موجود بود که برای رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی و بررسی بیان EGFR انتخاب شدند. بیمارانی که بلوک پارافینی آن‌ها از بخش خارج شده بود یا جزئیاتی مانند زمان بقا، علت مرگ یا شماره‌تلفن‌های نادرست داشتند، از مطالعه خارج شدند. علاوه بر این، بیمارانی که در اثر علل غیرمرتبط با سرطان ریه جان خود را از دست داده بودند، در آنالیز در نظر گرفته نشدند. سپس، بر اساس چک‌لیست از قبل تهیه شده، اطلاعات بیماران بر اساس متغیرهای سن، جنس، سال بیماری، نوع درمان، گرید تومر و میزان بقا جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل شد. در این مطالعه، با استفاده از تماس تلفنی، وضعیت بقای بیماران ثبت شد.

## رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمیایی

بلوک‌های پارافینی متعلق به بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم ریه از آرشیو پاتولوژی استخراج و سپس به قطعاتی با ضخامت چهار میکرومتر برش داده شد. بلوک‌ها با استفاده از زایلن دپارافینیزه شدند. سپس، با الکل‌های درجه‌بندی شده آبگیری شدند و برای کاهش فعالیت پراکسیداز درون‌زا در پراکسید هیدروژن ۰/۱ درصد قرار گرفتند. در بافر سیترات سدیم ۱۰ میلی‌مولار (۱۰ میلی‌مول در لیتر،  $\text{pH} = 6$ )، بازیابی آنتی‌ژن با استفاده از مایکروویو ۷۵۰ وات به مدت ۱۵ دقیقه انجام شد. اسلایدها با آنتی‌بادی مونوکلونال EGFR ضدانسائی (۳۱GY Clone، PDM۲۲۶، DBS، ایالات متحده‌ی آمریکا) در داخل محفظه‌ای مرطوب و در دمای چهار درجه‌ی سانتی‌گراد در طول شب، انکوبه شدند. سپس، به مدت ۳۰ دقیقه، در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، بافت‌ها با پلیمر (HRP چندظرفیتی ضد موش / ضد خرگوش، EuroMAb، EM-D-۱۰، ایتالیا) و با (EM-D-۱۰) ضد خرگوش، EuroMAb، ایتالیا) DAB-Chromogen به مدت ۱۰ دقیقه قبل از آب‌گیری و با رنگ‌آمیزی متضاد آن‌ها با هماتوکسیلین [۱۱] آماده‌سازی شدند. با بزرگ‌نمایی کم (۴×) و سپس، با بزرگ‌نمایی بالا (۲۰× و ۴۰×)

درحالی‌که پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰، سرطان ریه هفتمین علت و دلیل ۳ درصد از مرگ‌ومیرها در سراسر جهان باشد، انجمن سرطان آمریکا (American Cancer Society) در ایالات متحده حدود ۲۳۵۶۷۰ بیمار جدید و ۱۳۱۸۸۰ مرگ‌ومیر ناشی از سرطان ریه را در سال ۲۰۲۱ تخمین می‌زند. ایران رتبه‌ی دوم مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در مردان و رتبه‌ی سوم در زنان را به خود اختصاص می‌دهد [۲،۱]. سرطان ریه به‌طور معمول، پیش‌آگهی ضعیفی دارد. زنان مبتلا به سرطان ریه با بقای پنج‌ساله (۱۹ درصد) پیش‌آگهی بهتری نسبت به مردان با بقای پنج‌ساله (۱۴ درصد) دارند [۳].

از انکوژن‌هایی که در پاتوژنز سرطان ریه نقش دارند می‌توان به c-myc، K-ras جهش‌یافته (۱۵-۲۰ درصد در بین NSCLCs (Non-small cell lung cancer) که بیشتر شامل آدنوکارسینوما است و در نوع Small cell lung cancer) وجود ندارد)، BCL2، cyclin D1 و ALK [۵،۴] و بیان افزایش‌یافته‌ی EGFR یاد کرد. EGFR شامل یک منطقه‌ی لیگاند خارج‌سلولی، یک منطقه‌ی داخل‌غشایی مرتبط با لیگاند و یک منطقه‌ی داخل‌سلولی شامل منطقه‌ی تیروزین کیناز و یک گیرنده‌ی تیروزین کیناز (RTK) و یک عضو خانواده‌ی ErbB است. در غیاب لیگاندها، جهش‌های EGFR به گیرنده‌ی نابجا و فعال‌سازی مولکولی پایین دست منجر می‌شود. با افزایش تکثیر سلولی و کاهش مرگ سلولی، رگ‌زایی و متاستاز، جهش‌های EGFR به بروز سرطان منجر می‌شوند [۹-۶].

در مقایسه با سایر هیستولوژی‌های سرطان ریه، جهش‌های EGFR عمدتاً در نوع آدنوکارسینوم ریه رخ می‌دهد (۲ درصد در مقایسه با ۳۰ درصد) [۳]. همچنین، جهش‌های EGFR در افراد غیرسیگاری شیوع بیشتری نسبت به افراد سیگاری دارد (۴۵ درصد در مقایسه با ۷ درصد). این نرخ در جمعیت آسیای شرقی بین ۲۷ درصد تا ۶۰ درصد، در اروپایی‌ها بین ۸ درصد تا ۱۳ درصد و در جوامع آفریقایی و قفقازی بین ۱۲ درصد تا ۱۶ درصد متغیر است. با توجه به تغییرات در میزان جهش EGFR، به نظر می‌رسد پاسخ به درمان‌های هدفمند نیز باید بین جمعیت‌های نژادی مختلف متفاوت باشد [۱، ۶-۸].

بر اساس وجود جهش در دامنه‌های تیروزین کیناز در دهه‌های گذشته، از مهارکننده‌های تیروزین کیناز (EGFR-TKIs: gefitinib، erlotinib) به عنوان درمان‌های اولیه و ثانویه در مدیریت و درمان NSCLCs استفاده می‌شود. مطالعات مختلف آینده‌نگر نشان داده‌اند که بیماران EGFR مثبت بیش از ۷۵ درصد به EGFR-TKIs پاسخ می‌دهند. در مقابل، ارزش پیش‌آگهی‌دهنده‌ی عامل EGFR در NSCLC هنوز بحث‌برانگیز است. برخی مطالعات نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین بیان EGFR و پیش‌آگهی در NSCLC وجود دارد، درحالی‌که در مطالعات دیگر، این رابطه تأیید نشده است [۷-۱۰]. بنابراین، هدف از این مطالعه

## جندی شاپور

بیمار ۸۵ساله بود (جزئیات در جدول ۱ نشان داده شده است). رنگ‌های ایمونوهیستوشیمیایی نشان داد که ۱۳ نمونه (۲۴/۱ درصد) از نظر وضعیت EGFR مثبت و ۴۱ نمونه منفی (۷۵/۹ درصد) بودند (شکل ۱).

آزمون T نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین سن بیمار و وضعیت EGFR وجود ندارد ( $P < 0/8$ ). در میان بیماران مرد، ۳۹/۱۳ درصد و در زنان ۲۲/۲۲ درصد وضعیت مثبتی برای عامل EGFR داشتند و نسبت بیماران مرد به زن با وضعیت مثبت برای فاکتور EGFR برابر با ۲/۲۵ بود. با این حال، تجزیه و تحلیل با استفاده از آزمون T نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری بین جنسیت و وضعیت فاکتور EGFR وجود ندارد ( $P\text{-value} > 0/4$ ).

این مطالعه نشان داد که ۷ نمونه از ۱۷ نفر (۴۱/۲ درصد) دارای تمایز متوسط بودند، در حالی که ۴ نمونه با تمایز خوب کمترین نسبت (۲۳/۵ درصد) را داشتند. هیچ اطلاعاتی در مورد تمایز تومور برای ۳۷ نمونه وجود ندارد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین درجه‌ی تمایز (درجه‌بندی) و وضعیت فاکتور EGFR در بیماران وجود ندارد ( $P\text{-value} > 0/8$ ).

همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، تجزیه و تحلیل داده‌های آزمون T نشان داد که بین محل تومور و وضعیت EGFR در بیماران تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P\text{-value} > 0/6$ ).

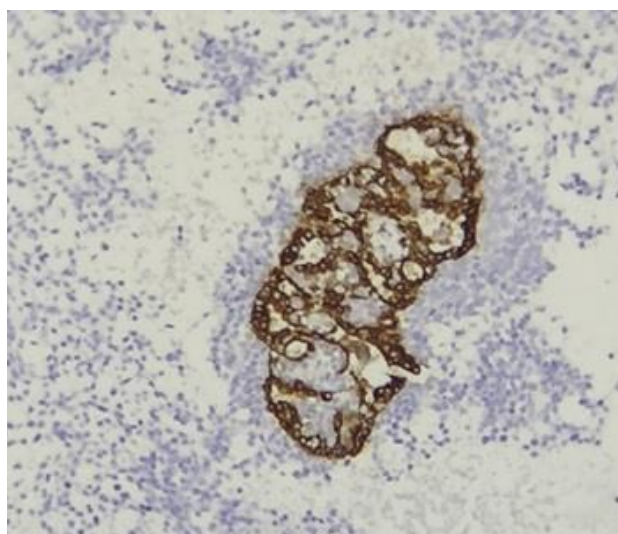
با میکروسکوپ نوری، نمونه‌های بافتی تأیید شدند. یک آسیب‌شناس متخصص کور به طراحی مطالعه، رنگ‌آمیزی را ارزیابی کرد. بر اساس پروتکل کیت و مطالعات قبلی، از سیستم امتیازدهی در چهار مقیاس استفاده شد. نتایج ایمونوهیستوشیمیایی از نظر وضعیت EGFR، با مقیاس نبود رنگ‌آمیزی غشایی=۰، شدت ضعیف رنگ‌پذیری=۱، متوسط=۲ و قوی=۳ ارزیابی شد. بر اساس دستورالعمل کیت، تمام درجه‌ی رنگ‌آمیزی‌های ۱، ۲، ۳ مثبت و نمره‌ی ۰ برای وضعیت منفی جهش EGFR در نظر گرفته شد.

### تجزیه و تحلیل آماری

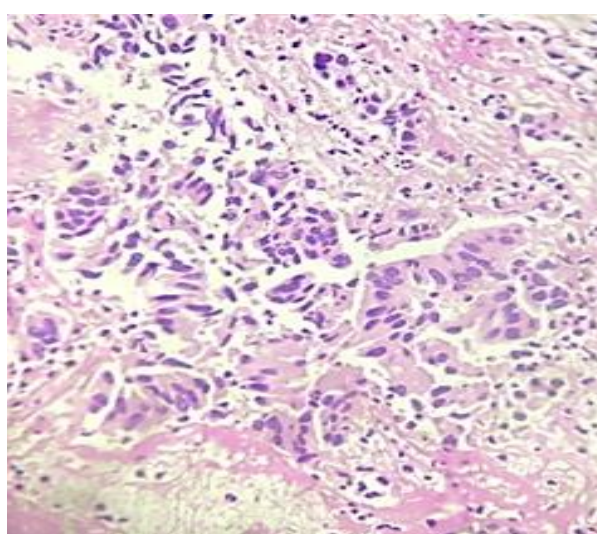
داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ و با استفاده از آزمون‌های log-rank، ANOVA، T-test و Kaplan-Meier تجزیه و تحلیل شدند. P-value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری، معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از میان بیماران مورد مطالعه، داده‌های ۳۲ مرد (۵۹/۲ درصد) و ۲۲ زن (۴۰/۷ درصد) تجزیه و تحلیل شد. نسبت بیماران مرد به زن ۱/۴۵ بود. متوسط سن بیماران ۵۹/۶۴ سال بود. جوان‌ترین بیمار ۲۰ساله و مسن‌ترین



ب



الف

شکل ۱. نمای میکروسکوپی آدنوکارسینوم ریه. (الف) رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین (بزرگ‌نمایی  $\times 40$ ) (ب) رنگ‌آمیزی مثبت هیستوشیمیایی از نظر EGFR (بزرگ‌نمایی  $\times 20$ )

### جدول ۱. جدول توزیع بیمار با توجه به گروه‌های سنی

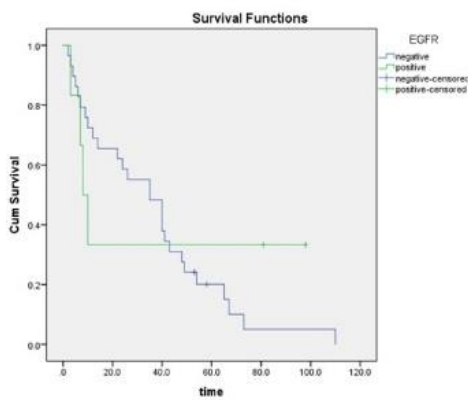
گروه سنی	۲۰-۳۴	۳۵-۴۹	۵۰-۶۴	۶۵-۷۹	$\leq 80$	مجموع
تعداد بیماران (درصد)	۳ (۵/۶)	۱۰ (۱۸/۵)	۲۳ (۴۲/۶)	۱۲ (۲۲/۲)	۶ (۱۱/۱)	۵۴ (۱۰۰)

جدول ۲. اطلاعات مرتبط با مبتلایان به آدنوکارسینوم ریهی مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های شهید صدوقی و مرتاض یزد طی سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۱

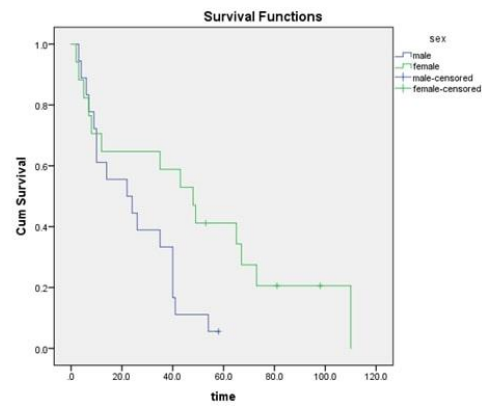
متغیر	وضعیت گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال		مجموع (درصد)	P	آزمون آماری
	مثبت	منفی			
میانگین سنی	۶۰/۶۱ ± ۱۰/۳/۵	۵۹/۳۴ ± ۱۵/۹/۲	۵۹/۶۴ ± ۱۴/۷/۹	۰/۷۸۸	T-test
جنسیت	زن	۴	۲۲ (۴۰/۷)	۰/۴۱۰	T-test
	مرد	۹	۳۲ (۵۹/۳)		
تمایز تومور (درجه)	مجموع (درصد)	۱۳ (۲۴/۱)	۵۴ (۱۰۰)	۰/۷۵۸	ANOVA
	بالا (I)	۱	۴ (۲۳/۹)		
	متوسط (II)	۱	۷ (۴۱/۲)		
محل تومور	پایین (III)	۲	۶ (۳۵/۳)	۰/۶۶۴	T-test
	راست	۵	۱۷ (۱۰۰)		
محل تومور	چپ	۵	۱۸	۰/۶۶۴	T-test
	مجموع (درصد)	۱۰ (۲۴/۴)	۳۱ (۷۵/۶)		

بیماری و علائم بالینی رخ داد. سایر علائم و نشانه‌های بالینی شامل ناراحتی قفسه‌ی سینه برای ۶ بیمار، هموپتزی برای ۴ بیمار، تعریق شبانه، دیسفونی، دیسفاژی و درد استخوان هریک با فراوانی ۱ بیمار بود.

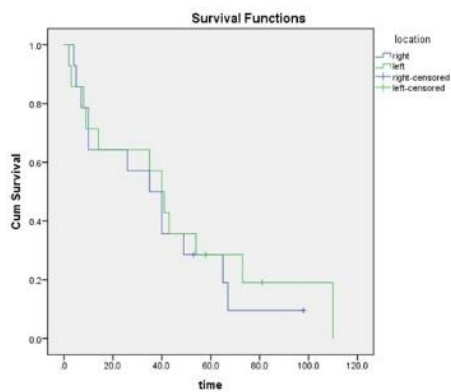
همچنین ۲۶ بیمار (۴۸/۱ درصد) بر اساس سوابق، متاستاز دور داشتند و داده‌های متاستاز ۲۸ بیمار در دسترس نبود. بیشترین علامت بالینی سرفه و تنگی نفس بود که به ترتیب در ۱۲ و ۱۰ نفر در ۲۹ بیمار با تظاهرات



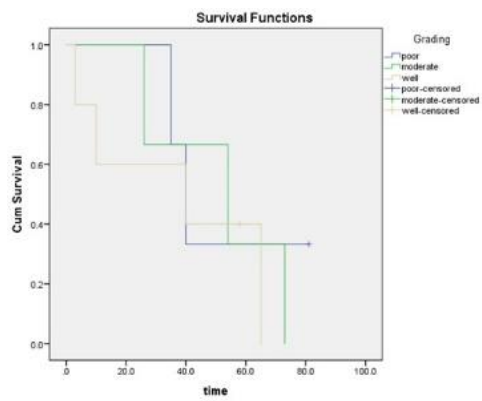
ب



الف



د



ج

شکل ۲. منحنی بقای Kaplan-Meier بر اساس (الف) جنسیت، (ب) گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمی EGFR، (ج) تمایز / درجه‌بندی تومور و (د) محل تومور، در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم ریه

## جندی شاپور

در این مطالعه، ۱۳ نمونه از ۵۴ بیمار (۲۴/۱ درصد) مبتلا از نظر فاکتور EGFR در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی مثبت گزارش شدند. این در حالی است که مطالعاتی که محمذاده و همکاران، باسی و همکاران و بصیری و همکاران در شیراز، تهران و مشهد انجام دادند، میزان شیوع در جهش EGFR را به ترتیب ۲۸ درصد، ۲۴/۳ درصد و ۲۹ درصد در مبتلایان به آدنوکارسینوم ریه گزارش کردند که این نتایج هم‌راستا با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر است. این نرخ شیوع در حالی است که در جوامع اروپایی، به ۸ تا ۱۳ درصد و در بین جوامع آسیای شرقی، به ۲۷ تا ۶۰ درصد نیز می‌رسد [۷، ۸]. همچنین، Zhang و همکاران در مطالعه‌ای که به صورت متاآنالیز انجام شده بود، میزان شیوع جهش در مطالعات مختلف را بین ۹/۶ تا ۸۲/۲ درصد و متوسط این شیوع را برای جوامع آسیایی، ۴۳/۵ درصد گزارش کردند که بالاتر از شیوع دیده‌شده در مطالعات انجام‌شده در ایران است [۹].

تاکون مطالعات مختلفی درباره‌ی فاکتور EGFR و خصوصیات بالینی بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم ریه نظیر فاکتورهای جمعیت‌شناختی قبل از انجام کموتراپی انجام شده است. در این پژوهش، میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۱۴/۷۹ ± ۵۹/۶۴ سال بود و بیشتر مبتلایان (۶۱/۱ درصد) در رده‌ی سنی ۳۵ تا ۶۵ سال و کمترین بیماران (۵/۶ درصد) در رده‌ی سنی ۲۰ تا ۳۴ سال قرار داشتند. این موضوع بیانگر این است که در این مطالعه، بیشتر مبتلایان را رده‌ی سنی میان‌سال تشکیل می‌دهد. همچنین، میانگین سنی بیماران با وضعیت مثبت از نظر فاکتور EGFR، ۱۰/۳۵ ± ۶۰/۶۱ سال بود؛ اما ارتباط معنی‌داری بین سن و وضعیت فاکتور وجود نداشت که هم‌راستا با یافته‌های مطالعات قبلی است [۷]. در حالی که نتایج برخی از مطالعات اخیر حاکی از آن است که جهش این فاکتور در بین زنان به صورت معنی‌داری بیشتر است [۱۲، ۱۳]. مطالعات دیگر معنی‌داری این ارتباط را تأیید نمی‌کنند [۱۰، ۹، ۷، ۸]. در این مطالعه، اگرچه در بین بیماران مرد ۳۹/۱۳ درصد و در زنان ۲۲/۲۲ درصد وضعیت مثبت از نظر فاکتور EGFR داشتند و نسبت بیماران مرد به زن با وضعیت مثبت از نظر فاکتور EGFR برابر با ۲/۲۵ بود، ارتباط معنی‌داری بین وضعیت فاکتور و جنس وجود نداشت.

یافته‌های مطالعه‌ی Dacic و همکاران حاکی از آن بود که جهش‌های تومورهای با تمایز بالا از نظر وضعیت EGFR مثبت هستند، اگرچه این ارتباط را معنی‌دار نیافتند [۱۳]. همچنین، محمذاده و همکاران ارتباط معنی‌داری بین تمایز بالاتر و وضعیت مثبت فاکتور EGFR در تومورهای آدنوکارسینوم ریه گزارش کردند [۶]. در مطالعه‌ی حاضر، از بین داده‌های مربوط به تمایز در دسترس ۱۷ نمونه از ۵۴ بیمار، ۱/۴ (۲۵ درصد) از تومورهای با تمایز بالا در مقایسه با ۳/۱۳ (۲۳/۰۷ درصد) برای تومورهای با تمایز متوسط یا پایین از نظر فاکتور EGFR مثبت گزارش شد؛ اما ارتباط معنی‌داری بین وضعیت EGFR و تمایز تومور وجود نداشت.

آنچه در مطالعات درباره‌ی بقا ذکر می‌شود، میزان بقای پنج‌ساله در

یافته‌های بقای بیماران نشان داد که از ۳۵ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم ریه، ۴ بیمار (۱۱/۴ درصد) هنوز زنده هستند و ۳۱ مورد فوت کرده‌اند. اطلاعات مربوط به ۱۹ بیمار در دسترس نبود.

بر اساس یافته‌های این مطالعه و نمودار کاپلان مایر، میزان بقای بیمار به‌طور متوسط  $5/8 \pm 37/31$  ماه بود. در طول سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۵، تقریباً ۲۳ درصد از بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم ریه زنده ماندند. در مورد میانگین و بقای سن، تجزیه‌وتحلیل log-rank نشان داد که رابطه‌ی معناداری بین بقا و سن بیماران وجود دارد ( $P\text{-value} < 0/02$ ).

نتایج مطالعه در مورد میانگین بقا و ارتباط آن با جنس نشان داد که میانگین بقای بیمار در مردان  $4/08 \pm 24/61$  ماه و در زنان  $9/87 \pm 39/18$  بود. تجزیه‌وتحلیل با استفاده از آزمون log-rank نشان داد که بین میانگین بقای جنس در بیماران ( $P\text{-value} < 0/05$ ) و بقای کمتر در مردان تفاوت معنی‌داری وجود دارد (شکل ۲، الف).

نتایج مطالعه درباره‌ی میانگین بقا در بیماران نشان داد که میانگین بقای بیماران با نمونه‌های مثبت از نظر فاکتور EGFR برابر با  $17/53 \pm 37/33$  ماه بود. تجزیه‌وتحلیل با استفاده از log-rank نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین میانگین بقای بیماران مبتلا به آدنوکارسینوما EGFR مثبت با بیماران EGFR منفی وجود ندارد ( $P > 0/05$ ) (شکل ۲، ب).

رابطه‌ی بین درجه‌ی تمایز و بقا در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم ریه نشان داد که میانگین بقای بیماران مبتلا به تومورهایی با تمایز کم  $11/89 \pm 52/00$ ، با تمایز متوسط  $13/51 \pm 65$  و در تومور با تمایز بالا  $7/57 \pm 45/45$  ماه بود. با توجه به تجزیه‌وتحلیل با استفاده از آزمون log-rank، این تفاوت در بقای بین تومورها با درجه‌ی تمایز ( $P > 0/05$ ) معنی‌دار نبود. (شکل ۲، ج).

نتایج مطالعه درباره‌ی میانگین بقا و ارتباط آن با محل تومور نشان داد که میانگین بقای بیماران با درگیری ریه‌ی راست  $7/09 \pm 38/04$  و این مقدار در بیماران مبتلا به درگیری ریه‌ی چپ  $10/59 \pm 45/69$  بود. با استفاده از آزمون log-rank، تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین بقا در بیماران مبتلا به محل تومور در بیماران ( $P > 0/05$ ) یافت نشد (شکل ۲، د).

### بحث

در عصر حاضر، درحالی‌که کنترل و درمان سرطان‌ها با درمان‌های هدفمند توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است، مطالعات درباره‌ی نقش انکوژن EGFR و بیان افزایش‌یافته‌ی آن در سرطان‌های NSCLC ادامه دارد. با توجه به تفاوت شیوع جهش در این بیان ژن در بین نژادها و مناطق جغرافیایی مختلف، انتظار می‌رود با گسترش مطالعات، شیوع این جهش و تعیین نقش پیش‌آگهی‌دهنده‌ی این فاکتور در سرطان ریه، به‌خصوص آدنوکارسینوما ریه، بیش از پیش به مبتلایان به این بیماری یاری رساند [۹، ۳].



جمعیت‌شناختی بیماران و سابقه‌ی بیماری‌های زمینه‌ای باید متغیر مطالعه در نظر گرفته شوند.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

پیروی از اصول اخلاق پژوهش: این مطالعه را کمیته‌ی اخلاق دانشگاه تأیید کرده و به آن کد اخلاق داده است (IR.SSU.MEDICINE.REC.1397.075). برای انجام این پژوهش، مجوزهای لازم برای استفاده از داده‌های پزشکی بیماران اخذ و طی مطالعه و پس از آن، محرمانگی اطلاعات حفظ شده است.

### حامی مالی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری است و دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ایران آن را از لحاظ مالی تأمین کرده است.

### مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارند.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله، از جناب آقای رفیعی بابت کمک‌های بسیار ارزشمند ایشان در زمینه‌ی رنگ‌آمیزی ایمنووهیستوشیمیایی بافت تشکر و قدردانی می‌کنیم. همچنین، از مشاوره‌ی ارزشمند آقایی دکتر محمود وکیلی قاسم آباد کمال تشکر را داریم. از دکتر آقایی میبیدی، فوق‌تخصص ریه، بابت توصیه‌های بصیرانه‌شان تشکر ویژه می‌کنیم.

سرطان ریه ۱۸ درصد (۱۵ درصد در مردان و ۲۱ درصد برای زنان) است. مطالعات از فاکتورهای مختلفی نظیر سن، جنس، کاهش وزن، حضور علائم ریوی و غیرریوی، استیج بیماری، وضعیت متاستاز و نوع درمان (جراحی، کموتراپی، کمورادیوتراپی) به‌عنوان فاکتورهای پیش‌آگهی‌دهنده یاد می‌کنند [۱۴]. در این میان، نقش فاکتور EGFR به‌عنوان فاکتور پیش‌آگهی‌دهنده در آدنوکارسینومای ریه هنوز تحت بررسی است. درحالی‌که بسیاری مطالعات از این فاکتور به‌عنوان فاکتور پروگنوستیک یاد می‌کنند، دیگر مطالعات این نقش را در یافته‌های خود تأیید نمی‌کنند. متآنالیزی که Zhang و همکاران در سال ۲۰۱۸ انجام دادند، نشان داد که جهش‌های EGFR ارتباط معنی‌دار با بقای بدون بیماری و بقای کلی در بیماران NSCLC دارد [۹]. درحالی‌که بصیری و همکاران طی مطالعه خود در مشهد، ایران، ذکر کردند EGFR نمی‌تواند به‌عنوان فاکتور پیش‌آگهی‌دهنده در بیماران NSCLC قرار گیرد [۷]. مطالعه‌ی حاضر نیز این ارتباط را بین بقا و وضعیت این فاکتور تأیید نمی‌کند. در این مطالعه، فاکتورهایی که بقا را تحت تأثیر قرار داد، سن و جنسیت در بیماران بود. چنان‌که زنان جوان‌تر دارای بقای بیشتری نسبت به مردان مسن‌تر بودند که با مطالعات پیشین هم‌راستاست [۳، ۶]. همچنین، بین بقا و محل درگیری ریه در تومور آدنوکارسینوم ارتباط معناداری یافت نشد. بنابراین می‌توان گفت هرچند بررسی وضعیت این فاکتور در جهت تغییر نوع درمان و استفاده از مهارکننده‌های تیروزین کیناز EGFR در حال حاضر به‌صورت گسترده‌ای در پروتکل درمانی بیماران به‌کار می‌رود، هنوز در بالا بردن میزان بقا نقش اساسی ندارد.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که سن بالا و جنس مذکر دو عاملی هستند که بر پیش‌آگهی آدنوکارسینوم ریه تأثیر منفی می‌گذارند. با وجود شیوع بالاتر جهش EGFR در جمعیت مورد مطالعه در مقایسه با کشورهای غربی، به نظر می‌رسد گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال نمی‌تواند به‌تنهایی فاکتور پیش‌آگهی‌دهنده‌ی قوی در این نوع سرطان باشد.

### پیشنهادها

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی مانند عدم بررسی وضعیت جهش ژن EGFR در آگزون‌های ۱۸ تا ۲۱ توسط PCR و داده‌های ناقص بیمار، از جمله سابقه‌ی سیگار کشیدن، متاستاز، نوع درمان (به‌عنوان مثال، استفاده از مهارکننده‌های تیروزین EGFR یا شیمی‌درمانی یا هر دو) و مرحله‌ی بیماری در تشخیص است. علاوه بر این، هم‌بستگی مشاهده‌شده می‌تواند به‌دلیل توزیع تصادفی در جمعیت مورد مطالعه باشد.

برای رسیدگی به این محدودیت‌ها، مطالعات آتی باید حجم نمونه‌ی بزرگ‌تری را که شامل چندین مرکز است، در نظر بگیرند و از روش PCR برای تشخیص جهش‌های EGFR استفاده کنند. علاوه بر این، اطلاعات

### References

- [1] Basi A, Khaledi F, Karbalaie Niya MH, Rezvani H, Rakhshani N. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinomas: A single center study from Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(1):111. [DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.1.111] [PMID] [PMCID]
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, J Ahmedin. Cancer statistics, 2021. *CA: Cancer J Clin.* 71(1):7-33. [DOI: 10.3322/caac.21654 ] [PMID]
- [3] Ng KS, Sun CK, Ting KB, Kun AY. Prognostic factors of EGFR -mutated metastatic adenocarcinoma of lung. *Eur J Radiol.* 2020;123:108780. [DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.108780]
- [4] Bozorgmehr F, Kazdal D, Chung I, Kirchner M, Magios N, Kriegsmann M, Allgaeuer M, Klotz LV, Muley T, El Shafie RA, Fischer JR. De Novo Versus Secondary Metastatic EGFR - Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology.* 2021;11:640048. [DOI: 10.3389/fonc.2021.640048]
- [5] Deng C, Zhang Y, Ma Z, Fu F, Deng L, Li Y, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor gene mutation in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(3): 664-674.e7. [DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.05.099]
- [6] Mohammadzadeh S, Jowkar Z, Mirzai M, Geramizadeh B. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene Mutation Analysis in Adenocarcinoma of Lung, the First Report from Iran. *Iran J Pathol.* 2019; 14(1):1. [DOI: 10.30699/IJP.14.1.1] [PMID] [PMCID]
- [7] Basiri R, Hossein Jafarian A, Karimi M, Mohammadzadeh Lari S, Haghgoo SM. Expression of epidermal growth factor receptor and the association with demographic and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Med.* 2015; 3(2):297-302. [DOI: 10.22038/jctm.2015.4377]
- [8] Kim ST, Choi YJ, Park KH, Oh SC, Seo JH, Shin SW, et al. Epidermal growth factor receptor mutations as a prognostic factor in Korean patients with advanced lung adenocarcinoma who had not been treated with received epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Chemotherapy.*2011; 57(2):108-14. [DOI:10.1159/000321490] [PMID]
- [9] Zhang SM, Zhu QG, Ding XX, Lin S, Zhao J, Guan L, et al. Prognostic value of EGFR and KRAS in resected non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018; 10:3393. [DOI: 10.2147/CMAR.S167578] [PMID] [PMCID]
- [10] Haghgoo SM, Khosravi A, Mortaz E, Pourabdollah-Toutkaboni M, Seifi S, Sabour S, et al. Prognostic value of rare and complex mutations in EGFR and serum levels of soluble EGFR and its ligands in non-small cell lung carcinoma patients. *Clin Biochem.*2017; 50(6):293-300. [DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.11.033] [PMID]
- [11] Isaka T, Ito H, Yokose T, Saito H, Adachi H, Murakami K, et al. Prognostic factors for relapse-free survival in stage IB-IIIa primary lung adenocarcinoma by epidermal growth factor receptor mutation status. *BMC Cancer.* 2022;22(1):966. [DOI: 10.1186/s12885-022-10057-w] [PMID] [PMCID]
- [12] Nakra T, Singh V, Nambirajan A, Malik PS, Mohan A, Jain D. Correlation of TTF-1 immunoexpression and EGFR mutation spectrum in non-small cell lung carcinoma. *J Pathol Transl Med.*2021; 55(4):279. [DOI: 10.4132/jptm.2021.05.10] [PMID] [PMCID]
- [13] Dacic S, Shuai Y, Yousem S, Ohori P, Nikiforova M. Clinico-pathological predictors of EGFR /KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Mod Pathol.*2010; 23(2): 159-68. [DOI: 10.1038/modpathol.2009.154] [PMID]
- [14] Önal Ö, Koçer M, Eroğlu HN, Yılmaz SD, Eroğlu I, Karadoğan D. Survival analysis and factors affecting survival in patients who presented to the medical oncology unit with non-small cell lung cancer. *Turk J Med Sci.*2020, 50(8):1838-50. [DOI:10.3906/sag-1912-205] [PMID] [PMCID]