

بررسی ارتباط گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و HER-2 با عوامل

پروگنوستیک در مبتلایان به سرطان پستان

دکتر حمیدرضا میرزایی^۱، دکتر افسانه صباحت^۲، فاطمه نصراللهی^۳، لادن محمدی یگانه^۲

۱- استادیار، گروه رادیوتراپی انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دکترای عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

۳- کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات سرطان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: از آنجا که گیرنده‌های ER، PR و HER-2 نقش مهمی در پیش‌بینی پاسخ به درمان و پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان دارند و در حال حاضر مطالعات درباره این فاکتورها و ارتباط آنها با مشخصات دموگرافیک و کلینیکی بیماران در کشور ناکافی است، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و HER-2 با عوامل پروگنوستیک در مبتلایان به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان شهدای تجریش تهران در سال ۱۳۸۳ و ۱۳۸۴ انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه توصیفی-مقطعی در سالهای ۸۴-۸۳ بر روی ۱۳۸ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان از نوع Infiltrating ductal carcinoma که به بخش رادیوتراپی و انکولوژی بیمارستان شهدای تجریش مراجعه کرده بودند انجام شد و کلیه اطلاعات از پرونده بیماران اخذ گردید.

یافته‌ها: ارتباط معنی‌دار آماری بین گیرنده‌های ER، PR، HER-2 و سن بیمار، اندازه تومور و وضعیت درگیری غدد لمفاوی مشاهده نشد. همچنین بین گیرنده‌های هورمونی ER و PR با گرید تومور ارتباطی معنی‌دار آماری وجود نداشت. اما بیماران HER-2 مثبت با تومورهای با گرید بالاتر مواجه بودند ($p < 0.05$). نیز بین گیرنده‌های ER، PR و گیرنده HER-2 ارتباط آماری معنی‌دار وجود نداشت. ارتباط بین تومورهای Triple negative (ER-/PR-/HER2-) و سن، اندازه تومور، وضعیت درگیری غدد لمفاوی و گرید تومور معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: چنین به نظر می‌رسد بیمارانی که وضعیت گیرنده HER-2 در آنها مثبت می‌باشد تومورهایی با گرید بالاتر دارند، به عبارتی با قدرت تکثیر و تهاجم به سایر نقاط بیشتر و احتمالاً طول عمر کوتاهتری مواجه می‌باشند.

واژگان کلیدی: گیرنده‌های ER، PR و HER-2، عوامل پروگنوستیک، سرطان پستان

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Mirzaei HR, Sabahat A, Nasrollahi F, Mohammadi-Yeganeh L. Correlation between ER, PR, HER2 receptors and prognostic factors in breast cancer. *Pejouhandeh* 2010;15(4):152-6.

مقدمه

سرطان پستان شایعترین سرطان زنان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان بعد از سرطان ریه در آمریکا (۱) و مسؤول ۲۰٪ مرگهای ناشی از سرطان در زنان است (۲). در ایران نیز شایعترین بدخیمی در زنان و دومین علت مرگ بعد از سرطان معده می‌باشد (۳). سالیانه بیش از یک میلیون مورد سرطان پستان در دنیا تشخیص داده شده و بیش از ۵۰۰ هزار نفر در اثر این بیماری فوت می‌کنند (۴). عوامل زیادی در تعیین پیش‌آگهی و پیشگویی نتیجه درمان و طول عمر بیماران نقش دارند که مهمترین آنها شامل وضعیت گیرنده‌های استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و HER-2 (Human epidermal growth factor 2)، اندازه تومور، گرید هیستولوژیک تومور، وسعت درگیری غدد لمفاوی و سن بیمار می‌باشد (۵). مطالعات نشان داده است که بیماران مبتلا به سرطان پستان که وضعیت گیرنده‌های ER و PR در تومور آنها مثبت می‌باشد بعد از تشخیص بیماری با خطر مرگ و میر

سرطان پستان شایعترین سرطان زنان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان بعد از سرطان ریه در آمریکا (۱) و مسؤول ۲۰٪ مرگهای ناشی از سرطان در زنان است (۲). در ایران نیز شایعترین بدخیمی در زنان و دومین علت مرگ بعد از سرطان معده می‌باشد (۳). سالیانه بیش از یک میلیون مورد سرطان پستان در دنیا تشخیص داده شده و بیش از ۵۰۰ هزار نفر در اثر این بیماری فوت می‌کنند (۴). عوامل زیادی در تعیین پیش‌آگهی و پیشگویی نتیجه درمان و طول عمر بیماران نقش دارند که مهمترین آنها شامل وضعیت گیرنده‌های استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و HER-2 (Human epidermal growth factor 2)، اندازه تومور، گرید هیستولوژیک تومور، وسعت درگیری غدد لمفاوی و سن بیمار می‌باشد (۵). مطالعات نشان داده است که بیماران مبتلا به سرطان پستان که وضعیت گیرنده‌های ER و PR در تومور آنها مثبت می‌باشد بعد از تشخیص بیماری با خطر مرگ و میر

^۱نویسنده مسؤول مکاتبات: فاطمه نصراللهی؛ تهران، میدان تجریش، بیمارستان شهدای تجریش، مرکز تحقیقات سرطان؛ پست الکترونیک: n.fatemeh@yahoo.com

لمفاوی و گرید هیستولوژیک تومور از پرونده‌های بیماران اخذ گردید. وضعیت گیرنده‌ها با روش ایمونوهیستوشیمی بررسی شده بود.

در این مطالعه از سیستم نرم‌افزاری SPSS و آزمون مربع کای برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد و $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن بیماران $46/86 \pm 10/397$ سال بود و گروه سنی ۵۰-۴۱ سال با ۴۲/۸ درصد بیشترین فراوانی را داشتند. همچنین میانگین قطر تومور $3/63 \pm 1/86$ سانتی‌متر بود. فراوانی متغیرهای دموگرافیک و کلینیکی بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک و کلینیکی واحدهای مورد پژوهش

مشخصات دموگرافیک و کلینیکی			تعداد	درصد
سن (سال)	< ۵۰	۹۳	۶۷/۴	
	> ۵۰	۴۵	۳۲/۶	
اندازه تومور	T1*	۳۷	۲۶/۸	
	T2*	۷۶	۵۵/۱	
	T3*	۲۵	۱۸/۱	
گرید تومور	۱	۲۳	۱۶/۷	
	۲	۸۰	۵۸	
	۳	۳۵	۲۵/۴	
متاستاز به غدد لمفاوی (تعداد)	منفی	۵۰	۳۶/۲	
	مثبت < ۳	۴۳	۳۱/۱	
گرید استروژن	مثبت > ۳	۴۵	۳۲/۷	
	منفی	۴۳	۳۱/۲	
گرید پروژسترون	مثبت	۹۵	۶۸/۸	
	منفی	۵۰	۳۶/۲	
گرید HER-2	مثبت	۷۳	۵۲/۹	
	منفی	۶۵	۴۷/۱	
Triple negative			۱۹	۱۳/۷

*T1: تومور با قطر حداکثر ۲ سانتی‌متر یا کمتر

*T2: قطر تومور بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر

*T3: توموری که بزرگترین قطر آن بالای ۵ سانتی‌متر باشد

کمتری نسبت به کسانی که فاقد این گیرنده‌ها هستند مواجهند و همچنین به هورمون درمانی کمکی پاسخ بهتری می‌دهند (۶-۷).

در حال حاضر به علت اینکه مطالعات درباره ارتباط این گیرنده‌ها با مشخصات دموگرافیک و کلینیکی بیماران شامل اندازه تومور، وضعیت درگیری غدد لمفاوی و گرید تومور ناکافی است، این اطلاعات برای تصمیم‌گیری در رابطه با درمان بیماران به خوبی استفاده نمی‌شود و بیمارانی که پروگنوز ضعیفی دارند، تحت درمانی بیش از حد لازم قرار می‌گیرند، در صورتی که ممکن است سود چندانی از این درمان نبرند (۸).

با توجه به شیوع بالای سرطان پستان در زنان و بالا بودن هزینه‌های درمانی آن، باید به دنبال راهکاری باشیم تا بتوانیم از امکانات درمانی موجود، استفاده‌ای بهینه کنیم و به جای اینکه بودجه درمانی کشور را صرف درمان بیش از حد لازم در بیمارانی کنیم که پیش‌آگهی بسیار خوبی دارند، بیمارانی بیشتری با پروگنوز بدتر را به خوبی شناسایی و تحت درمان مناسب و کم‌هزینه‌تر قرار دهیم که این امر موجب صرف هزینه‌های کمتر در امر درمان در کشور خواهد شد. از اینرو این مطالعه با هدف بررسی ارتباط گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و HER-2 با عوامل پروگنوستیک در مبتلایان به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان شهدای تجریش تهران در سال ۱۳۸۳ و ۱۳۸۴ انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی-مقطعی روی کلیه بیماران مبتلا به سرطان پستان، که از فروردین سال ۱۳۸۳ تا اسفند سال ۱۳۸۴ به بخش رادیوتراپی و انکولوژی بیمارستان شهدای تجریش مراجعه کرده بودند انجام شد. ۱۳۸ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان (مراحل اولیه N0, N+، T1, T2) دارای شرایط لازم برای ورود در این مطالعه بودند. کلیه بیماران مبتلا به سرطان پستان تأیید شده با پاتولوژی از نوع کارسینوم داکتال (Infiltrating ductal carcinoma) بودند. بیمارانی که زمان مراجعه دارای متاستاز دوردست (stage IV) و T4 (تومور به هر اندازه‌ای که مستقیماً به دیواره قفسه سینه یا پوست تهاجم دارد) بودند، بیماران مبتلا به هیستوپاتولوژی‌های دیگر سرطان پستان، بیمارانی که اطلاعات موجود در پرونده آنها ناقص بود و بیمارانی که در عمل جراحی غده لمفاوی آنها برداشته نشده بود (NX) از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات مورد نیاز شامل وضعیت گیرنده‌های ER، PR، HER-2، سن بیمار، اندازه تومور، وضعیت درگیری غدد

دموگرافیک و کلینیکی واحدهای مورد پژوهش بر حسب وضعیت گیرنده‌ها در جدول ۲ نشان داده شده است. بین تومورهای Triple negative (TN) (ER-/PR-/ Her2-) و سن، اندازه تومور، وضعیت درگیری غدد لمفاوی و گرید تومور ارتباط معنی‌دار آماری وجود نداشت (جدول ۲). ارتباط آماری بین گیرنده‌های ER و PR با گیرنده‌های HER-2 نیز معنی‌دار نبود. جدول ۳ توزیع فراوانی گیرنده‌های ER و PR بر حسب گیرنده HER-2 را نشان می‌دهد.

ارتباط معنی‌دار آماری بین گیرنده‌های ER، PR، HER-2، و سن بیمار، اندازه تومور و وضعیت درگیری غدد لمفاوی مشاهده نشد. همچنین بین گیرنده‌های هورمونی ER و PR با گرید تومور ارتباطی معنی‌دار آماری وجود نداشت. در این پژوهش، ۳۹/۱ و ۴۸/۸ درصد تومورهای گرید یک و دو به ترتیب HER-2 مثبت بودند اما درصد فراوانی HER-2 مثبت در تومورهای گرید سه ۷۱/۴ درصد بود که در بررسی آماری بین گیرنده HER-2 و گرید هیستولوژیک تومور ارتباط معنی‌دار مشاهده شد ($p < 0/05$). توزیع فراوانی مشخصات

جدول ۲- توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک و کلینیکی واحدهای مورد پژوهش بر حسب وضعیت گیرنده‌ها

مشخصات بیماران	وضعیت گیرنده‌ها							
	ER+	ER-	PR+	PR-	HER+	HER-	TN	Non TN
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
	۱۸ (۱۳)	۱۶ (۱۱/۶)	۱۸ (۱۳)	۱۶ (۱۱/۶)	۱۷ (۱۲/۳)	۱۷ (۱۲/۳)	۸ (۵/۸)	۲۶ (۸/۸)
سن	۴۶ (۳۳/۳)	۱۳ (۹/۴)	۴۵ (۳۲/۶)	۱۴ (۱۰/۱)	۳۸ (۲۷/۵)	۲۱ (۱۵/۲)	۴ (۲/۹)	۵۵ (۳۹/۹)
	۳۱ (۲۲/۵)	۱۴ (۱۰/۳)	۲۵ (۱۸/۲)	۲۰ (۱۴/۵)	۱۸ (۱۳)	۲۷ (۱۹/۷)	۷ (۵/۱)	۳۸ (۲۷/۵)
T1*	۲۷ (۱۹/۶)	۱۰ (۷/۳)	۲۴ (۱۷/۴)	۱۳ (۹/۴)	۲۰ (۱۴/۵)	۱۷ (۱۲/۳)	۵ (۳/۶)	۳۲ (۲۳/۲)
T2*	۵۳ (۳۸/۳)	۲۳ (۱۶/۷)	۵۱ (۳۷)	۲۵ (۱۸/۱)	۴۳ (۳۱/۲)	۳۳ (۲۳/۹)	۸ (۵/۸)	۶۸ (۴۹/۳)
T3*	۱۵ (۱۰/۹)	۱۰ (۷/۲)	۱۳ (۹/۴)	۱۲ (۸/۷)	۱۰ (۷/۲)	۱۵ (۱۰/۹)	۶ (۴/۳)	۱۹ (۱۳/۸)
۱	۱۹ (۱۳/۸)	۴ (۲/۹)	۱۹ (۱۳/۸)	۴ (۲/۹)	۹ (۶/۵)	۱۴ (۱۰/۲)	۳ (۲/۲)	۲۰ (۱۴/۵)
گرید تومور	۵۷ (۴۱/۳)	۲۳ (۱۶/۶)	۵۱ (۳۷)	۲۹ (۲۱)	۳۹ (۲۸/۳)	۲۹ (۲۹/۷)	۱۱ (۸)	۶۹ (۵۰)
۲	۱۹ (۱۳/۸)	۱۶ (۱۱/۶)	۱۸ (۱۳)	۱۷ (۱۲/۳)	۲۵ (۱۸/۱)	۱۰ (۷/۲)	۵ (۳/۶)	۳۰ (۲۱/۷)
۳	۶۲ (۴۴/۹)	۲۶ (۱۸/۸)	۵۹ (۴۲/۸)	۲۹ (۲۱)	۴۳ (۳۱/۲)	۴۵ (۳۲/۶)	۱۰ (۷/۳)	۷۸ (۵۶/۵)
مثبت	۳۳ (۲۳/۹)	۱۷ (۱۲/۴)	۲۹ (۲۱)	۲۱ (۱۵/۲)	۳۰ (۲۱/۷)	۲۰ (۱۴/۵)	۹ (۶/۵)	۴۱ (۲۹/۷)
منفی								

T1*: تومور با قطر حداکثر ۲ سانتی‌متر یا کمتر

T2*: قطر تومور بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر

T3*: توموری که بزرگترین قطر آن بالای ۵ سانتی‌متر باشد

جدول ۳- توزیع فراوانی گیرنده‌های ER و PR بر حسب گیرنده HER-2

وضعیت گیرنده HER2	وضعیت گیرنده‌ها	
	HER+	HER-
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
ER+	۴۹ (۳۵/۵)	۴۶ (۳۳/۳)
ER-	۲۴ (۱۷/۴)	۱۹ (۱۳/۸)
PR+	۴۷ (۳۴/۱)	۴۱ (۲۹/۷)
PR-	۲۶ (۱۸/۸)	۲۴ (۱۷/۴)

بحث

رئیسپتورهای هورمونی ER، PR و HER-2 مهمترین فاکتورهای قابل قبول برای پیش‌بینی پاسخ یا مقاومت به درمان سرطان

پیش‌آگهی سرطان پستان با فاکتورهای کلینیکی و پاتولوژیکی متعددی ارتباط دارد و در مطالعات مختلف بیان شده است که

با اینکه در مطالعه Yuan در سال ۲۰۰۸ سایز تومور و وضعیت غدد لمفاوی فاکتورهای پروگنوستیک در تومورهای TN بودند (۱۷)، اما در این پژوهش همانند برخی مطالعات دیگر در این زمینه، بین تومورهای TN و سن، اندازه تومور، وضعیت درگیری غدد لمفاوی و گرید تومور ارتباطی وجود نداشت (۱۸-۱۹). دلیل این امر احتمالاً کافی نبودن تعداد نمونه‌های بیماران دارای تومورهای TN در مطالعه ما می‌باشد.

از آنجایی که اطلاعاتی از طول عمر بیماران بعد از مراجعه به این مرکز نداشتیم تا ارتباط این گیرنده‌ها را با طول عمر بیماران و نتایج درمانی به دست آوریم، لذا لزوم مطالعات بالینی آینده‌نگر در این زمینه، پیگیری فعال بیماران در سالهای بعد از درمان، همچنین بررسی وسیعتر در سطح کشور و مراکز تحقیقاتی مرتبط با سرطان وجود دارد تا بتوان عوامل مؤثر در طول عمر بیماران را در کشور شناسایی و بر اساس آن روشهای درمانی مناسب انتخاب نمود. این امر باعث می‌شود تا امکانات درمانی به بهترین شکل ممکن برای درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده شود که هدف اصلی آن بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر عاری از بیماری در این بیماران می‌باشد.

نتیجه‌گیری

چنین به نظر می‌رسد بیمارانی که وضعیت گیرنده HER-2 در آنها مثبت می‌باشد تومورهایی با گرید بالاتر دارند، به عبارتی با قدرت تکثیر و تهاجم به سایر نقاط بیشتر و احتمالاً طول عمر کوتاهتری مواجه می‌باشند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر خود را از کلیه عزیزانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند اعلام می‌دارند.

پستان می‌باشند (۹). بر اساس نتایج این مطالعه، ارتباط معنی‌دار آماری بین گیرنده‌های ER، PR، HER-2، و سن بیمار، اندازه تومور و وضعیت درگیری غدد لمفاوی مشاهده نشد. در مطالعات مشابه دیگری که در این زمینه انجام شده نیز ارتباط بین این گیرنده‌ها با سن بیمار و اندازه تومور معنی‌دار نبود (۱۰-۱۱). ولی در مطالعه Fatima و همکارانش در سال ۲۰۰۵، با افزایش سن بیمار شیوع تومورهای دارای گیرنده ER افزایش یافته و با افزایش سایز تومور شیوع گیرنده‌های ER کاهش نشان می‌داد (۱۲).

در این تحقیق بین گیرنده‌های هورمونی ER و PR با گرید تومور ارتباطی وجود نداشت، ولی Anim و همکارانش در مطالعه خود مشاهده کردند که با افزایش گرید تومور شیوع گیرنده‌های ER و PR کاهش پیدا کرد (۱۰). اگر چه Sharif و همکارانش در تحقیق خود ارتباط معنی‌دار آماری بین گیرنده HER-2 و گرید تومور مشاهده نکردند (۱۳)، ولی در این مطالعه نیز مانند برخی تحقیقات دیگر، وجود رابطه معنی‌دار آماری بین گیرنده HER-2 و گرید تومور مشاهده شد (۱۴-۱۵). همچنین در مطالعه Ayadi و همکارانش HER-2 مثبت در تومورهای گرید یک و دو ۱۴/۸ درصد و در تومورهای گرید سه ۲۷/۵ درصد بود و ارتباط بین HER-2 و گرید هیستولوژیک تومور معنی‌دار بود (۹). Traina و همکارانش نیز ثابت کردند که HER-2 مثبت و تومورهای با گرید ۳ هیستولوژیک به شدت با طول عمر بیماران ارتباط دارند (۱۶).

اگر چه در این تحقیق ارتباط معنی‌دار بین گیرنده‌های ER، PR و HER-2 وجود نداشت اما در مطالعه Ayadi و همکارانش ارتباط معنی‌داری بین این گیرنده‌های هورمونی مشاهده شد که دلیل آن می‌تواند اثر مهارتی استروژن‌ها و گیرنده‌های آنها بر روی گیرنده HER-2 باشد که این خود منجر به کاهش یا فقدان هورمون‌های استروئیدی در بیمارانی با سرطان پستان HER-2 مثبت می‌شود (۹).

REFERENCES

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Chafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. CA cancer J clin 2004;54(1):8-29.
2. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, Ries LA, Hankey BF, Miller BA, et al. Recent trends in US breast cancer incidence, survival, and mortality rates. J Natl Cancer Inst 1996;88(21):1571-9.
3. Statistics of cancer in Iran. [cited 2010 Oct 17]; Available from: <http://www.iransalamat.com/index.php?file=art&operation=show&id=8626&subsectionId=338>. (Text in Persian)
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0., Lyon: IARC Press 2004
5. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol 2001;19(1):18-27

6. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1973-9.
7. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen receptor status and outcome of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295(14):1658-67.
8. Henderson IC, Patek AJ. The Relationship between Prognostic and Predictive Factors in the management of Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52(1-3):261-88.
9. Ayadi L, Khabir A, Amouri H, Karray S, Dammak A, Guermazi M, et al. Correlation of HER2 over-expression with clinico-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma. *World J Sur Oncol* 2008;6:112.
10. Anim JT, John B, Abdulsathar S AS, Prasad A, Saji T, Akhtar N, et al. Relationship between the expression of various markers and prognostic factors in breast cancer. *Acta Histochem* 2005;107(2):87-93.
11. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone Receptor Status, Tumor Characteristics, and prognosis: A Prospective Cohort of Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):R6.
12. Fatima S, faridi N, Gill S. Breast cancer: steroid receptors and other prognostic indicators. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15(4):230-3.
13. Sharif MA, Mamnoon N, Mushtag S, Khadim MT. Morphological profile and association of HER-2/neu with prognostic markers in breast carcinoma in Northern Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009;19(2):99-103.
14. Ivkovic-kapical T, Kenzevic-usaj S, Djilas-Ivanovic D, Panjkovic M. Correlation of HER₂/neu protein overexpression with other prognostic and predictive factors in invasive ductal breast cancer. *In vivo* 2007;21(4):673-8.
15. Ariga R, Zarif A, Korasick J, Reddy V, Siziopikou K, Gattuso P. Correlation of her-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma. *Breast J* 2005;11(4):278-80.
16. Traina A, Agostara B, Marasà L, Calabrò M, Zarcone M, Carruba G. Her2/neu expression in relation to clinicopathologic features of breast cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:159-67.
17. Yuan ZY, Wang SS, Gao Y, Su ZY, Luo WB, Guan ZZ. Clinical characteristics and prognosis of triple negative breast cancer: a report of 305 cases. *Ai Zheng* 2008;27(6):561-5. (Full text in Chinese)
18. Liu ZB, Liu GY, Yang WT, Di GH, Lu JC, Shen KW, et al. Triple-negative breast cancer types exhibit a distinct poor clinical characteristic in lymph node-negative Chinese patients. *Oncol Rep* 2008;20(40):987-94.
19. Rakha EA, El-sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109(1):25-32.