تحقیقی

مجله دندانپزشکی جامعه اسلامی دندانپزشکان/ دوره ۲۰، شماره ۱، بهار ۱۳۸۷، ۸۷-۹۲

بررسی همبستگی اندازه های سرمی و بزاقی تومور مارکر c-erbB-2 در زنان مبتلا به سرطان سینه

دکتر فرزانه آقاحسینی[۱]- دکتر ایرج میرزایی دیزگاه[۲] - دکتر آسیه رحیمی[۳]

۱- استاد گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران.

۲- استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارتش.

۳- دندانپزشک.

چکیده

زمینه و هدف: *بزاق حاوی انواع آنالیت‌ها بوده و به علت اینکه در انسان با تکنیک‌های غیرتهاجمی به آسانی تهیه می‌شود، در غربالگری، تشخیص و ارزیابی بیماریها مورد توجه قرار گرفته است. پروتئین c-erbB-2 که Her2/neu هم نامیده می‌شود یک مارکر تشخیصی سرطان سینه در زنان دارای تومور بدخیم است. هدف این مطالعه بررسی همبستگی c-erbB-2 در بزاق و سرم زنان سالم، مبتلایان به سرطان سینه می‌باشد.*

روش بررسی: *در مطالعه مورد / شاهد غلظت سرمی و بزاقی c-erbB-2 به روش ELISA در ۴۲ زن داوطلب در سه گروه مساوی (۱۴ زن مبتلا به سرطان سینه با میانگین سنی ۱۳/۲±۴۶/۸ که از آخرین درمان آنها (جراحی، شیمی درمانی، پرتودرمانی) بین بیست روز تا شش ماه گذشته بود، ۱۴ زن مبتلا به سرطان سینه با میانگین سنی ۱۱/۳±۳۶/۸ که وجود تومور در آنها به اثبات رسیده بود و لیکن هنوز تحت هیچ درمانی قرار نگرفته بودند، همچنین ۱۴ زن سالم داوطلب با میانگین سنی ۷/۶±۴۲/۴ که از همراهان دارای ارتباط سببی بودند وارد مطالعه شدند، که از نظر سنی جور شده بودند با آنالیز آماری ANOVA و Pearson Correlation مورد بررسی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *میزان جریان بزاق غیرتحریکی در زنان سرطانی درمان نشده نسبت به زنان سالم کاهش معنی‌دار داشت در حالی که در غلظت سرمی و بزاقی و برون ده بزاقی c-erbB-2 اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نگردید. همبستگی بین غلظت سرمی و بزاقی c-erbB-2 (r = ۰/۰۲) و بین غلظت سرمی و برون ده بزاقی آن (r=۰/۱۸) معنی‌دار نشد.*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد که بین غلظتهای سرمی و بزاقی c-erbB-2 در مراحل ابتدایی سرطان سینه و همچنین موارد عدم وجود متاستاز همبستگی چندانی وجود ندارد.*

کلید واژه‌ها: *بزاق کامل غیرتحریکی – سرم -c-erbB-2 – سرطان سینه.*

وصول مقاله: ۱۳۸۶/۱۰/۱ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۲/۲ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۳/۶

نویسنده مسئول: گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران e.mail:aghahose@sina.tums.ac.ir

مقدمه

سرطان سینه یکی از بیماریهای شایع زنان و یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در آنهاست(۱)، به طوری که از هر ده زن یک نفر در عمر خود به سرطان سینه مبتلا می‌گردد.(۲)، احتمال وقوع سرطان سینه با افزایش سن زیادتر می‌شود و در حال حاضر سرطان سینه متاستاتیک غیرقابل درمان است.(۳)، تشخیص زود هنگام در سرطان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و اگر تشخیص این بیماری سریعتر و زودتر و با روشهای ساده‌تر امکان پذیر باشد شاید بتوان جان افراد زیادی را از مرگ نجات داد. ماموگرافی یکی از روشهای معمول در غربالگری سرطان سینه به شمار می‌رود، اما این عمل به علت تکنیک تهاجمی و در معرض اشعه قرار گرفتن بیمار چندان معقول به نظر نمی‌رسد. همچنین ممکن است علی‌رغم همه تلاشها نتایج مثبت و منفی کاذب مخصوصاً در زنانی که دارای بافت سینه متراکم هستند دیده شود.(۴)، تشخیص سرطان در مراحل اولیه به بیمار و پزشک این امکان را می‌دهد که انتخابهای

Archive of SID

www.SID.ir

مختلف در مورد درمان اتخاذ کرده و بیماری را به طور مناسب مداوا کنند. بنابراین محققان به دنبال دستیابی به روشهای غربالگری مناسبتر و کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان سینه هستند.

تومورمارکرها مولکول‌های تشخیصی در گردش خون افراد مبتلا به تومورهای بدخیم هستند که ممکن است در تشخیص سریع و تشخیص افتراقی، ارزیابی و کنترل درمان و تشخیص عود به کار روند. یک تومور مارکر ایده آل باید از Specificity و Sensitivity بالا برخوردار باشد.(۵) امروزه حضور تعدادی از بیومارکرها در بزاق به اثبات رسیده است. c-erbB-2 (HER2/neu) به عنوان یک انکوژن پروتئینی با وزن ۱۸۵ کیلو دالتون (kd) است که میزان بیان ژن آن با اندازه تومور، قدرت تهاجم آن و میزان پیشرفت بیماری ارتباط مستقیم دارد.(۶-۷)، در چندین مطالعه نشان داده شده است که افزایش بیومارکرهای سرطانی قبل از بروز علائم کلینیکی می‌تواند معیار خوبی برای ارزیابی میزان پیشرفت بیماری باشد.(۶-۷)، بنابراین استفاده از بزاق به عنوان یک مایع تشخیصی می‌تواند در مقایسه با سرم منافع چشمگیری داشته باشد. بزاق یک مایع شفاف و بی رنگ است در حالی که سرم بر اثر همولیز خون به رنگ صورتی در می‌آید. همچنین در برخی از بیماریها همانند بیماریهای کبدی رنگ سرم تغییر می‌کند و می‌تواند در ارزیابی برخی بیومارکرها که به وسیله دستگاههای نورسنج ارزیابی می‌شوند اختلال ایجاد کند. علاوه برآن چون سرم دارای پروتئین های بیشتری نسبت به بزاق است، ارزیابی مقادیر اندک عوامل ممکن است ریسک تداخلات غیر اختصاصی و واکنشهای هیدروستاتیک بین پروتئین سرم و عوامل را افزایش دهد. از سوی دیگر جمع‌آوری بزاق یک روش ساده و غیرتهاجمی (بدون ورود سوزن به بافت) است که بدون ایجاد ناراحتی بارها قابل تکرار می‌باشد. با توجه به این که دستیابی به بزاق غیرتحریکی آسانتر از بزاق تحریکی است و تاکنون مقدار بزاق غیرتحریکی c-erbB-2 و همبستگی مقادیر سرمی و بزاق آن مورد بررسی قرار نگرفته، لذا هدف این مطالعه مقایسه مقادیر سرمی و بزاق غیرتحریکی بیومارکر c-erbB-2 در سه گروه زنان سالم، مبتلا به سرطان سینه درمان نشده و درمان شده و بررسی میزان همبستگی بین سطح سرمی وبزاقی آن می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه مورد - شاهد زنان مبتلا به سرطان سینه مراجعه کننده به بخش انکولوژی بیمارستان قائم و سینا شهر مشهد که بیماری آنها توسط متخصص انکولوژی به اثبات رسیده بود مورد بررسی قرار گرفتند. پس از توضیح و شرح مطالعه و گرفتن رضایت‌نامه ۱۴ زن مبتلا به سرطان سینه (با میانگین سنی ۱۳/۲±۴۶/۸) که از آخرین درمان آنها (جراحی، شیمی درمانی، پرتودرمانی) بین بیست روز تا شش ماه گذشته بود، ۱۴ زن مبتلا به سرطان سینه (با میانگین سنی ۱۱/۳±۳۶/۸) که وجود تومور در آنها به اثبات رسیده بود و لیکن هنوز تحت هیچ درمانی قرار نگرفته بودند و همچنین ۱۴ زن سالم داوطلب (با میانگین سنی ۷/۶±۴۲/۴) که از همراهان (دارای ارتباط سببی) وارد مطالعه شدند. زنان گروه سالم نیز تحت معاینه فیزیکی توسط انکولوژیست قرار گرفتند. در مواردی که در معاینه فیزیکی توده‌ای لمس می‌شد و شخص کمتر از چهل سال سن داشت تحت سونوگرافی قرار می‌گرفت و در مورد افرادی که سینه بزرگ و متراکم داشتند و از نظر سنی بالای چهل سال بودند ماموگرافی تجویز می‌گردید و پس از اطمینان از سلامت، به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. گروه کنترل از نظر سن، یائسگی، استفاده از قرصهای ضد بارداری و مصرف سیگار با گروه مبتلا به سرطان سینه هماهنگ شدند. کلیه مقررات اخلاق پزشکی مصوب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران رعایت گردید.

نمونه‌های خونی و بزاقی بین ساعات ۹ - ۱۲ صبح جمع‌آوری شدند. در حالی که افراد دو ساعت قبل ازآزمایش چیزی نخورده و نیاشامیده بودند درحالت استراحت روی صندلی نشسته و حفره دهانی آنها توسط دندانپزشک از نظر وجود زخم و یا باقی مانده مواد غذایی مورد معاینه قرار می‌گرفت. روش جمع‌آوری بزاق به صورت غیرتحریکی بود. ابتدا از فرد خواسته می‌شد بزاق خود را قورت ندهد و در دهان جمع‌آوری کند. از همان لحظه، زمان ثبت می‌شد و داوطلبین ۳-۵ سی سی بزاق غیرتحریکی خود را درون ویال استریل که از قبل برای جمع‌آوری بزاق تهیه شده بود می‌ریختند و در انتها مجدداً زمان ثبت می‌گردید. مدت جمع‌آوری بزاق ۳-۱۰ دقیقه بود. حجم بزاق از روی وزن (۸) یک سی‌سی= یک میلی گرم و میزان جریان بزاق (Flow) از تقسیم حجم بر مدت زمان جمع‌آوری مشخص گردید.

Archive of SID
www.SID.ir

همچنین برای اندازه‌گیری بیومارکرهای بزاقی از قسمت رویی بزاق شفاف برداشت شد. نمونه خونی، همزمان با جمع‌آوری بزاق پس از مراجعه به بخش تزریقات بیمارستان گرفته می‌شد. از هرفرد سه سی‌سی خون از ورید دست جمع‌آوری و در دور پنج هزار به مدت ده دقیقه سانتریفیوژ گردید. تمامی نمونه‌های بزاقی و سرمی در فریزر با دمای ۷۰- نگهداری شد. برون ده (Output) بزاقی بیومارکر از طریق ضرب میزان جریان بزاق در غلظت بزاقی آن به دست آمد. مقادیر سرمی و بزاقی c-erbB-2 به روش Sandwich ELISA با استفاده از کیت‌های خریداری شده از شرکت Bender Med Systems (وین،اتریش) توسط دستگاه الیزا میکروپلیت ریدر (ELISA micro-plate reader) اندازه گیری شد.

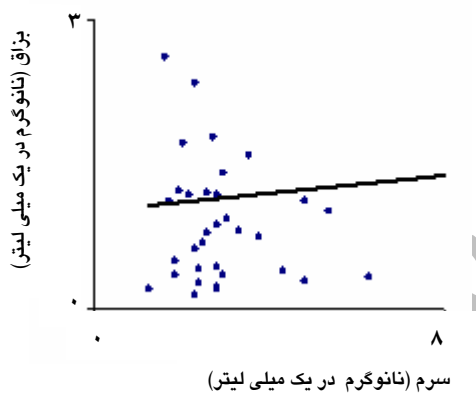
ارتباط بین مقادیر سرمی و بزاقی و نیز مقادیر سرمی و برون‌ده بزاقی بیومارکرc-erbB-2 با تست آماری Pearson Correlation انجام گرفت. برای مقایسه میانگین c-erbB-2 گروهها از تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One way ANOVA) و تست تکمیلی Tukey استفاده شد و $P<0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه سه گروه (۱۴ نفر در هر گروه) زن ۱۸ - ۶۱ ساله شرکت داشتند. گروه کنترل را زنان سالم تشکیل می‌دادند. گروه دیگر متشکل از زنان مبتلا به سرطان سینه قبل از درمان و گروه سوم زنان مبتلا به سرطان سینه پس از درمان بودند. میزان جریان بزاق و مقدار بیومارکر c-erbB-2 در بزاق غیرتحریکی و سرم هر سه گروه اندازه گیری شد.(جدول ۱)

آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه نشان داد که میزان جریان بزاق سه گروه دارای اختلاف می‌باشد ($F=6/36$ و $P<0/01$). تست تکمیلی Tukey نشان داد که میزان جریان بزاق در گروه زنان مبتلا به سرطان قبل از درمان نسبت به گروه کنترل کمتر بود($P<0/01$ جدول۱) ولی غلظت c-erbB-2 سرم ($F=0/18$ و $P>0/05$، جدول۱)، بزاق غیرتحریکی ($F=1/6$ و $P>0/05$ ، جدول۱) و برون‌ده بزاق غیرتحریکی ($F=0/7$ و $P>0/05$، جدول۱) بین سه گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

آنالیز آماری Pearson correlation coefficient نشان داد که بین غلظت سرمی و غلظت بزاقی c-erbB-2 ($r=0/02$ و $P>0/05$ ، نمودار۱) و بین غلظت سرمی و برون ده بزاقی آن ($r=0/18$ و $P>0/05$ ، نمودار ۲) همبستگی وجود ندارد.

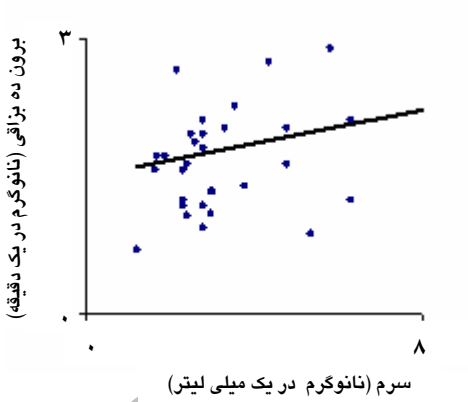


نمودار۱: میزان همبستگی بین غلظت سرمی و بزاقی c-erbB-2

جدول ۱- میانگین(Mean±SEM) میزان جریان بزاق کامل غیر تحریکی و غلظت سرمی و بزاق غیر تحریکی و برون ده بزاقی c-erbB-2 د ر زنان سالم (کنترل) و زنان مبتلا به سرطان سینه قبل و بعد درمان (n=۱۴)

گروه	میزان جریان بزاقی (میلی‌متر در دقیقه)	غلظت بزاقی c-erbB-2 (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	برون ده بزاقی c-erbB-2 (نانوگرم در دقیقه)	غلظت سرمیc-erbB-2 (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
کنترل	۰/۸۰± ۰/۱۵	۱/۵۱± ۰/۱۸	۱/۰۳± ۰/۲۴	۳/۰۵± ۰/۴۳
درمان نشده	۰/۴۳± ۰/۰۵*	۱/۷۶± ۰/۱۶	۰/۷۹± ۰/۱۳	۲/۹۷± ۰/۳۵
درمان شده	۰/۷۱± ۰/۱۹	۱/۹۸± ۰/۱۴	۱/۰۸± ۰/۲۶	۳/۳۱± ۰/۳۸

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار۲: میزان همبستگی بین غلظت سرمی و برون ده بزاقی c-erbB-2

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان جریان بزاق زنان مبتلا به سرطان قبل از درمان نسبت به گروه سالم کاهش داشت ولی در گروه بعد از درمان کاهش میزان جریان بزاق تفاوت معنی دار با گروه سالم نداشت. از آن جایی که فشار روحی یکی از عواملی است که بر روی میزان جریان بزاق مؤثر بوده و باعث کاهش آن می‌شود، به نظر می‌رسد فشار ناشی از بیماری سرطان از عواملی است که سبب کاهش جریان بزاق در گروه بیماران مبتلا به سرطان سینه قبل از درمان شده است.

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین غلظت c-erbB-2 بزاق غیرتحریکی و برون ده آن در زنان مبتلا به سرطان سینه (درمان شده و درمان نشده) نسبت به گروه زنان سالم تفاوتی ندارد. Streckfus و همکارانش در سال۲۰۰۰ (۴) و Streckfus و Bigler در سال۲۰۰۵ (۱)، میزان c-erbB-2 بزاق تحریکی را در بیماران مبتلا به سرطان سینه نسبت به افراد سالم و زنان مبتلا به ضایعات خوش خیم بیشتر گزارش کرده اند که با نتایج مطالعه حاضر در تناقص است. شاید بتوان اختلاف نتایج مطالعات فوق را ناشی از این دانست که زنان مبتلا به سرطان در مطالعات آنها اکثراً دچار متاستاز شده بودند در حالی که هیچ یک از مبتلایان به افراد سالم و زنان مبتلا به ضایعات خوش خیم بیشتر گزارش کرده اند که با نتایج مطالعه حاضر در تناقص است. شاید بتوان اختلاف نتایج مطالعات فوق را ناشی از این دانست که زنان مبتلا به سرطان در مطالعات آنها اکثراً دچار متاستاز شده بودند در حالی که هیچ یک از مبتلایان به سرطان سینه در این مطالعه متاستاز نداشتند و همچنین نوع بزاق بررسی شده در مطالعه آنها تحریکی بود در حالی که در این مطالعه بزاق غیرتحریکی مورد بررسی قرار گرفت.

همچنین تفاوتی در میانگین سرمی c-erbB-2 بین سه گروه مشاهده نگردید که با مطالعه Meenakshi و همکاران در سال۲۰۰۲(۹) که افزایش مقدار سرمی c-erbB-2 را در۱۸/۶٪ بیماران مبتلا به سرطان سینه گزارش کردند تا حدودی همخوانی دارد. در حالی که Streckfus و همکارانش در سال۲۰۰۰ اعلام داشتند که مقدار c-erbB-2 سرم در زنان مبتلا به سرطان سینه بیش از زنان سالم است.(۴)، در چند مطالعه‌ای که پیش از این صورت گرفته است از جمله مطالعات Fehm و همکاران در سال ۱۹۹۸(۱۰)، Molina و همکاران در سالهای ۱۹۹۸(۱۱) و ۱۹۹۹(۱۲)، Classen و همکارانش در سال۲۰۰۲ (۱۳)، Mabrouk و Ali-Labib در سال ۲۰۰۳(۱۴) و Turashvili و همکارانش در سال ۲۰۰۷(۱۵) نشان داده شده که میزان c-erbB-2 در سرم خون بیماران مبتلا به سرطان سینه در مراحل پیشرفته و متاستاز یافته بالاتر از بیماران با ضایعات خوش خیم و یا افراد سالم است. افراد مبتلا به سرطان سینه که در این مطالعات شرکت داشته اند اکثراً در مراحل پیشرفته (IIIو IV) و یا برخی از آنها دچار متاستاز به نواحی دور دست بوده اند. تفاوت نتایج حاضر با مطالعات فوق را شاید بتوان به این نحو توجیه کرد که بیماران شرکت کننده در این مطالعه بر خلاف مطالعه سایر محققان اکثراً در مراحل ابتدایی سرطان سینه بوده و متاستاز نداشته اند. نتایج این مطالعه نشان داد که بین غلظت سرمی و برون ده بزاقی c-erbB-2 و همچنین بین غلظت سرمی و بزاقی آن همبستگی وجود ندارد. در این مطالعه مقدار سرمی c-erbB-2 بیش از مقدار بزاقی بود و با توجه به عدم همبستگی بین آن دو به نظر می‌رسد که ورود c-erbB-2 ، گلیکوپروتئینی با وزن ۱۸۵ کیلو دالتون که جزو پروتئین های غشایی سلول های مجاری سینه سرطانی محسوب می‌شود(۱۶)، از خون به بزاق نمی‌تواند صرفاً ناشی از فشار هیدروستاتیک و یا انتشار که قبلاً تصورمی‌شد(۱۷)باشد.ممکن است c-erbB-2 در اثر فعالیت یک تنظیم کننده ناحیه ای از طریق انتقال سیگنال به داخل بزاق ترشح شود مانند توضیح پیشنهادی که در مورد حضور c-erbB-2 در ترشحات نوک سینه بیان شده است.(۱۸)

Archive of SID
www.SID.ir

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل، به نظر می‌رسد بین غلظت سرمی و بزاقی c-erbB-2 در مراحل ابتدایی سرطان سینه و همچنین موارد عدم وجود متاستاز همبستگی وجود ندارد و انجام مطالعات تکمیلی با حجم نمونه بیشتر توصیه می‌شود.

REFERENCES

1. Streckfus C, Bigler L. The use of soluble, salivary c-erbB-2 for the detection and post-operative follow-up of breast cancer in women: The results of a five-year translational research study. Adv Dent Res. 2005Jan;18(1):17-24.
2. Bigler LR, Streckfus CF, Copeland L, Burns R, Dai X, Kuhn M, Martin P, Bigler SA. The potential use of saliva to detect recurrence of disease in women with breast carcinoma. J Oral Pathol Med. 2002Oct;31(7):421-31.
3. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medical compromised patients. 6th ed. Toronto: Mosby; 2002,388-91.
4. Streckfus C, Bigler L, Tucci M, Thigpen JT. A preliminary study of CA15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D,and p53 in saliva among women with breast carcinoma.Cancer Invest. 2000Feb;18(2):101-9.
5. Barros AC, Fry W Jr, Nazario AC, Santos MO, Sato MK. Experience with CA 15.3 as a tumor marker in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 1994Feb; 20(2):130-3.
6. Streckfus C, Bigler L, Dellinger T, Dai X, Cox WJ, McArthur A, Kingman A, Thigpen T. Reliability assessment of soluble c-erbB-2 concentrations in the saliva of healthy women and men. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001; 91:174-9.
7. Frenette PS, Thirlwell MP, Trudeau M, Thomson DM, Joseph L, Shuster JS. The diagnostic value of CA 27-29, CA 15-3, mucin-like carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 in breast and gastrointestinal malignancies. Tumor Biol. 1994;15:247-54.
8. Navazesh, M. Methods for collecting saliva. Ann NY Acad Sci. 1993; 694:72-7.
9. Meenakshi A, Kumar RS, Kumar NS. Elisa for quantitation of serum C-erbB-2 oncoprotein in breast cancer patients. J Immunoassay Immunochem. 2002;23(3):293-305.
10. Fehm T, Maimonis P, Katalinic A, Jäger WH. The prognostic significance of c-erbB-2 serum protein in metastatic breast cancer. Oncology 1998; 55(1):33-8.
11. Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Pahisa J, Mu noz M, Farrus B, Latre ML, Escriche C, Estape J, Ballesta AM. c-erbB-2 oncoprotein, CEA, and CA 15.3 in patients with breast cancer: Prognostic value. Breast Cancer Res Treat. 1998; 51(2):109-19.
12. Molina R, Jo J, Filella X, Zanón G, Farrus B, Muñoz M, Latre ML, Pahisa J, Velasco M, Fernandez P, Estapé J, Ballesta AM. C-erbB-2, CEA and CA 15.3 serum levels in the early diagnosis of recurrence of breast cancer patients. Anticancer Res. 1999; 19(4A):2551-5.
13. Classen S, Kopp R, Possinger K, Weidenhagen R, Eiermann W, Wilmanns W. Clinical relevance of soluble c-erbB-2 for patients with metastatic breast cancer predicting the response to second-line hormone or chemotherapy. Tumour Biol. 2002; 23(2):70-5.

Archive of SID
www.SID.ir

14. Mabrouk RAWR, Ali-Labib R. Detection of urokinase plasminogen activator receptor and c-erbB-2 in sera of patients with breast and ovarian carcinoma. Clin Bioch. 2003; 36: 537-43.
15. Turashvili G, Bouchalova K, Bouchal J, Kolar Z. Expression of E-cadherin and c-erbB-2/HER-2/neu oncoprotein in high-grade breast cancer. Cesk Pathol. 2007; 43(3):87-92.
16. Wick MR, Ockner DM, Mills SE, Ritter JH, Swanson PE. Homologous carcinomas of the breasts, skin, and salivary glands. A histologic and immunohistochemical comparison of ductal mammary carcinoma, ductal sweat gland carcinoma and salivary duct carcinoma. Am J Clin Pathol. 1998; 109:75-84.
17. Streckfus CF, Bigler L, Dellinger T, Kuhn M, Chouinard N, Dai X. The expression of the c-erbB-2 receptor protein in glandular salivary secretions. J Oral Pathol Med. 2004; 33: 595–600.
18. Kuerer HM, Thompson PA, Krishnamurthy S, Fritsche HA, Marcy SM, Babiera GV. High and differential expression of Her2/neu extracellular domain in bilateral ductal fluids from women with unilateral invasive breast cancer. Clin Can Res. 2003; 9: 601-5.

Archive of SID

www.SID.ir