

ارتباط بین بروز بیش از حد گیرنده HER2 با میزان بازگشت مشاهده شده سرطان پستان

دکتر کامران مشفق^۱، امیر الماسی حشیانی^۲، دکتر جواد متذکر^{۳*}

۱. استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. دانشجوی دکتری تخصصی اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. دستیار تخصصی داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۳/۸

خلاصه

مقدمه: سرطان پستان، شایع ترین سرطان زنان در ایران و جهان می باشد و HER-2 یکی از عوامل تشخیصی این سرطان است. در بسیاری از سرطان ها، از تومور مارکرها به عنوان معیار پیش بینی کننده بازگشت استفاده می شود اما در سرطان پستان، معاینه بالینی و ماموگرافی، مهمترین عوامل جهت پیگیری بازگشت توصیه شده اند. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین بازگشت و تومور مارکر HER-2 در مبتلایان به سرطان پستان در شهر اراک انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۴۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان که در فاصله سال های ۸۹-۱۳۸۵ به بیمارستان آیت ... خوانساری شهر اراک مراجعه کرده بودند، انجام شد. نمونه بافتی این بیماران از نظر گیرنده های استروژن، پروژسترون و HER-2 با روش ایمونوهیستوشیمی ارزیابی شد. بیماران در بدو ورود، تحت معاینه بالینی کامل و سی تی اسکن قفسه سینه قرار گرفتند. سپس بعد از جراحی و دایسکشن تمام غدد لنفاوی درگیر توسط انکولوژیست تحت درمان مناسب سرطان پستان قرار گرفتند و به مدت ۲ سال از نظر هرگونه علائم بازگشت پایش شدند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون کای دو انجام شد. میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: از مجموع ۱۴۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۰۲ نفر (۷۸/۸۵٪) درگیری غدد لنفاوی داشتند. بین گیرنده های HER-2، استروژن و پروژسترون با میزان درگیری غدد لنفاوی ارتباط معنی داری وجود نداشت ($p > 0/05$). میزان بازگشت در بیماران مبتلا به سرطان پستان با HER-2 مثبت، ۴۲/۱٪ و در بیماران با HER-2 منفی، ۲۵/۶٪ بود. میزان بازگشت در دو گروه بیماران مبتلا به سرطان پستان HER-2 مثبت و منفی اختلاف معنی داری نداشت ($p = 0/16$).

نتیجه گیری: بین بازگشت سرطان پستان و بروز بیش از حد HER-2 ارتباطی وجود ندارد.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، بازگشت، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، HER-2

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر جواد متذکر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. تلفن: ۰۹۱۷۳۳۵۵۷۵۲؛ پست الکترونیک:

motezakerj@yahoo.com

مقدمه

سرطان پستان شایع ترین سرطان زنان در آمریکا، دومین علت شایع مرگ ناشی از سرطان در زنان و علت اصلی مرگ در زنان ۴۹-۴۰ ساله می باشد (۱). این سرطان در ایران عامل ۴/۲۱ درصد از کل بدخیمی ها و شایع ترین سرطان در بین زنان می باشد (۲). در سال ۲۰۱۲ حدود ۲۳۰۰۰۰ مورد جدید سرطان پستان مهاجم در آمریکا تشخیص داده شده است که تقریباً ۴۰۰۰۰ مورد از آن ها منجر به مرگ می شود (۳). تعداد زیادی از مبتلایان به سرطان پستان (۸۰-۷۰٪) در مراحل ابتدایی قابل درمان هستند. بیماران در مراحل بالاتر که فاقد متاستاز می باشند، در ۵۰-۳۰ درصد موارد با درمان های کمکی، درمان قطعی می یابند. تعداد زیادی از بیماران به دلیل بازگشت سرطان پستان فوت می کنند، لذا استفاده از روش ها و دارو های جدید تر در این بیماران بسیار ضروری است (۴). طی چند سال اخیر عوامل پیش آگهی دهنده سرطان پستان افزایش زیادی داشته است (۵). مهمترین متغیر های تعیین کننده پیش آگهی، مرحله بندی تومور است. اندازه تومور و وضعیت غدد لنفاوی آگزایلا، اطلاعات دقیقی در مورد احتمال بازگشت تومور در اختیار ما قرار می دهد. بر اساس همین وضعیت می توان نیاز به درمان کمکی را برای بیمار معین کرد (۶). برخی بیومارکرها نیز اطلاعاتی در مورد سرنوشت بیماری ارائه می دهند که مهمترین آن ها وضعیت گیرنده های استروژنی (ER)^۲ و پروژسترونی (PR)^۳ و پروتئین HER2 می باشد.

بازگشت در موارد درمان شده سرطان پستان به ویژه در مراحل بالای بیماری شایع می باشد، به همین دلیل پس از درمان سرطان پستان اقداماتی جهت یافتن زودرس بازگشت بیماری توصیه شده است که معاینه فیزیکی هر ۳-۶ ماه، معاینه پستان توسط خود بیمار هر ماه، ماموگرافی سالانه، معاینه لگن سالانه، آموزش مداوم به بیمار در مورد نشانه های بازگشت و همکاری در گروه های مراقبت کننده سرطان پستان می باشند (۶).

از جمله آزمایش هایی که جهت پیگیری بازگشت سرطان پستان استفاده می شوند CBC، بررسی های شیمیایی سرم، عکس برداری قفسه سینه (X-Ray)، سونوگرافی کبد، اسکن استخوانی، سی تی اسکن قفسه سینه شکم یا لگن و شاخص های توموری CA15-3 و CA27-29 و CEA می باشد. ولی تاکنون ثابت نشده است که کاربرد این آزمون ها بتواند به طور قطعی تأثیری در پروگنوز بیماران داشته باشد (۷، ۸)؛ به طوری که توصیه شده است برای پیگیری بازگشت فقط از معاینه بالینی مرتب و طبق برنامه و ماموگرافی استفاده شود (۶).

اخیراً توجه زیادی به انکوژن HER-2 به عنوان یک معیار پیش آگهی در سرطان پستان شده است. انکوژن HER-2 یک گیرنده گلیکوپروتئینی داخل غشایی ۱۸۵ KD می باشد که فعالیت داخل سلولی تیروزین کینازی دارد (۹). این گیرنده جزء خانواده گیرنده های عامل رشد اپیدرمال می باشد و نقش مهمی در هدایت سیگنال های رشد تمایز سلول های اپی تلیال (۱۰، ۱۱) و احتمالاً رگ سازی (آنژیوژنیزیس) دارد (۱۲). میزان بروز HER2 در سرطان های پستان ۲۰-۱۸٪ می باشد (۱۳)، در مورد ارزش HER2 به عنوان یک عامل تشخیصی، اختلاف نظر وجود دارد. بروز بیش از حد HER2 در یافت تومور اولیه در بیماران درمان نشده، با پیش آگهی بد همراه بوده است (۱۵). در بسیاری از مطالعات نظیر مطالعه تتو و همکار (۱۹۹۴) و رانو و همکاران (۲۰۰۲)، بروز بیش از حد HER-2 با افزایش خطر بازگشت بیماری و کاهش طول عمر کلی بیماران همراه بود (۱۶، ۱۷)، هر چند این نظر در برخی مطالعات تأیید نشده است (۱۸). با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای مشابه در مورد وضعیت انکوژن HER-2 در استان مرکزی انجام نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه بین بازگشت سرطان پستان و انکوژن HER-2 انجام شد که نتایج این مطالعه می تواند در انتخاب یکی از درمان های گران قیمت سرطان پستان (تراستوزومب) که HER-2 را هدف قرار می دهد، کمک کننده باشد و منجر به استفاده مؤثر از این درمان و کاهش هزینه های درمان شود.

² Estrogen Receptor

³ Progesterone Receptor

روش کار

این مطالعه مقطعی بر روی ۱۴۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان که در فاصله سال های ۸۹-۱۳۸۵ به بیمارستان آیت ا... خوانساری شهر اراک مراجعه کرده بودند انجام شد. معیار ورود به مطالعه شامل بیمارانی بود که تشخیص بیماری سرطان پستان در آن ها بر اساس نمونه بافت شناسی تأیید شده بود. نمونه بافتی این بیماران از نظر گیرنده های HER2، ER و PR به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال و میزان گیرنده های آن ها با روش ایمونوهیستوشیمی (IHC) اندازه گیری شد. این بیماران در بدو ورود به مطالعه از نظر گرفتاری لنف نود ها، پستان مقابل و سایر اعضا ارزیابی شدند. سی تی اسکن قفسه سینه جهت بررسی تهاجم موضعی و متاستاز و گرفتاری غدد لنفاوی انجام شد. سپس بیماران پس از جراحی و دایسکشن تمام غدد لنفاوی درگیر توسط انکولوژیست تحت درمان مناسب سرطان پستان قرار گرفتند و پیگیری مربوطه جهت درمان بیماری بر اساس معمول سایر بیماران انجام شد. در صورتی که طی مدت ۲ سال پیگیری بیماران، هرگونه علامتی از بازگشت (موضعی، منطقه ای یا متاستاز) بر اساس نتایج بالینی یا پاراکلینیکی به دست می آمد، در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت شد، در غیر این صورت در پایان ۲ سال پیگیری، بیماران به وسیله آزمون های سی تی اسکن قفسه سینه، معاینه فیزیکی و ماموگرافی از نظر بازگشت مورد بررسی قرار گرفتند.

در انجام این مطالعه تمام موازین اخلاقی بر اساس بیانیه هلسینکی (در این بیانیه مواردی در خصوص اخلاق در پژوهش به محققان معرفی شده است) رعایت شد و همچنین اطلاعات بیماران به صورت محرمانه حفظ و اطلاعات به صورت گروهی منتشر گردید. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون کای اسکور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تمام ۱۴۰ نفری که مطالعه بر روی آن ها انجام شد، زن بودند. میانگین سنی بیماران $48/26 \pm 11/08$ سال بود که کمترین سن بیماران ۲۵ سال و بیشترین سن آن ها ۷۶ سال و میانه سنی آنان ۴۷ سال بود. بر اساس طبقه بندی TNM، ۳ بیمار (۲/۲٪) در مرحله ۱ بیماری، ۸۲ بیمار (۵۸/۵٪) در مرحله ۲ و ۵۵ بیمار (۳۹/۳٪) در مرحله ۳ بیماری قرار داشتند. میزان بروز بیش از حد گیرنده HER-2 بر روی بافت پستان در شهرستان اراک ۱۹ نفر (۱۳/۶٪)، میزان بروز گیرنده PR ۵۰ نفر (۳۵/۷٪) و گیرنده ER، ۴۵ نفر (۳۲/۱٪) می باشد. از مجموع ۱۴۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۰۲ نفر (۷۸/۸۵٪) درگیری غدد لنفاوی داشتند و ۳۸ نفر (۲۱/۱۵٪) غده لنفاوی منفی بودند (جدول ۱). بین گیرنده های ER، HER-2 و PR با میزان درگیری غدد لنفاوی ارتباط معنی داری وجود نداشت ($p > 0/05$).

جدول ۱- توزیع فراوانی درگیری غدد لنفاوی زیر بغل در بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه در شهر اراک

غدد لنفاوی	HER-2		ER		PR		کل
	-	+	-	+	-	+	
LN+	۱۲ (۶۳/۲)	۹۰ (۷۴/۴)	۶۸ (۷۱/۶)	۳۴ (۷۵/۴)	۴۰ (۸۰)	۶۲ (۶۸/۹)	۱۰۲ (۷۸/۸۵)
LN-	۷ (۳۶/۸)	۳۱ (۲۵/۶)	۲۷ (۲۸/۴)	۱۱ (۲۴/۶)	۱۰ (۲۰)	۳۸ (۳۱/۱)	۳۸ (۲۱/۱۵)
جمع کل	۱۹ (۱۳/۵)	۱۲۱ (۸۶/۴)	۹۵ (۶۷/۸)	۴۵ (۳۲/۱)	۵۰ (۳۵/۷)	۹۰ (۶۴/۲)	۱۴۰
سطح معنی داری	۰/۳		۰/۶۲		۰/۱۵		

مبتلا به سرطان پستان HER-2 مثبت و منفی اختلاف معنی داری نداشت ($p=0/16$).

میزان بازگشت در بیماران مبتلا به سرطان پستان با HER-2 مثبت، ۴۲/۱٪ و در بیماران با HER-2 منفی، ۲۵/۶٪ بود. میزان بازگشت در دو گروه بیماران

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که بین میزان بروز بازگشت در سرطان پستان و ارتباط آن با بروز بیش از حد HER-2 ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. در بیماران مبتلا به سرطان پستان، بروز بیش از حد HER-2 مثبت، در صورت عدم درمان با درمان‌های کمکی، میزان بازگشت و حتی مرگ افزایش می‌یابد اما به هر حال ارزش این عامل تشخیصی در عمل تا حدودی سؤال برانگیز است (۱۹).

در مطالعه حاضر میانگین سنی مبتلایان به سرطان پستان ۴۸/۲۶ سال بود که با تعداد زیادی از مطالعات داخلی (۲۰، ۲۱) و مطالعات خارجی متفاوت بود (۲۲). نتایج مطالعات بیانگر این است که میانگین سنی زنان مبتلا به سرطان سینه در ایران نسبت به آمار کشورهای غربی، حدود یک دهه جوان‌تر است (۲۳). این اطلاعات، نشان دهنده امکان تفاوت رفتار بیولوژیک این تومور در بیماران ایران نسبت به مناطق دیگر است که نیاز به بررسی بیشتر را مطرح می‌کند.

میزان بروز بیش از حد گیرنده HER-2 در شهر اراک ۱۳/۶٪ به دست آمد که نسبت به سایر مطالعات (۱۳)، کمتر می‌باشد. این میزان در مطالعه کومار و همکاران (۲۰۰۳) در ژاپن و مطالعه کلارک و همکاران (۱۹۹۲) ۱۵-۱۰٪ بود (۲۴، ۲۵). این میزان در مطالعات مشابه در داخل کشور عمدتاً بیشتر بوده است. به عنوان مثال در مطالعه نجفی و همکاران (۲۰۰۶) در گیلان ۳۲٪، مرادی مرجانه و همکاران (۲۰۰۸) در مشهد ۵۱/۷٪، سیرتی و همکار (۲۰۰۵) در تهران ۶۱٪ و شمسعلی نیا و همکاران (۲۰۱۰) در رامسر ۳۱٪ بود که این موضوع می‌تواند ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی و بیولوژیکی در این منطقه باشد (۲، ۲۰، ۲۶، ۲۷). در مورد میزان فراوانی HER-2 مثبت در نقاط مختلف دنیا آمار متفاوتی گزارش شده است (ژاپن ۱۵-۱۰٪، اسپانیا ۱۸٪، انگلستان ۱۸٪، استرالیا ۱۹٪، قطر ۲۶٪، آلمان ۴۴٪، یونان ۴۶٪، تایوان ۵۳٪، سوئد ۵۵٪ و چین ۵۷/۸٪) (۲۸).

درمان رایج برای بیماران مبتلا به سرطان پستان با HER-2 مثبت، تراستوزوماب می‌باشد، اما همچنان

بسیاری از پزشکان معتقدند که درمان ترکیبی تراستوزوماب با آنتراسیکلین پاسخ بهتری را برای بیمار فراهم می‌کند (۲۹). در مطالعه حاضر میزان وجود گیرنده استروژن (ER مثبت) ۳۲/۱٪ بود. شیوع ER مثبت در کتب مرجع ۶۰٪ ذکر شده است (۴). این میزان در مطالعه سیرتی و همکار (۲۰۰۵) ۷۵/۳٪، مرادی مرجانه و همکاران (۲۰۰۸) ۴۶/۶٪، شمسعلی نیا و همکاران (۲۰۱۰) ۵۰/۷٪ و کولون و همکاران (۲۰۰۲) در آمریکا (۷۷٪) بود (۲، ۲۶، ۲۷، ۳۰). میزان وجود گیرنده پروژسترونی (PR) مثبت در مطالعه حاضر ۳۵/۷٪ بود که این میزان در مطالعه سیرتی ۷۰/۸٪، مرادی مرجانه ۴۳/۸٪، شمسعلی نیا ۴۳/۳٪ و کولون در آمریکا ۳۴-۱۰٪ بود (۲، ۲۶، ۲۷، ۳۰). در مطالعه حاضر میزان درگیری غده لنفاوی آگزیلاری ۷۸/۸۵٪ بود که تقریباً مشابه مطالعه سیرتی و همکار (۲۰۰۵) (۶۱٪ مثبت و ۳۸/۹٪ منفی) بود (۲۶).

در مطالعه حاضر طی ۲ سال پیگیری، بین بروز بیش از حد گیرنده HER-2 بر روی بافت سرطان پستان و تأثیر آن بر میزان بازگشت ارتباطی وجود نداشت که این یافته با مطالعه کروگر و همکاران (۲۰۰۶) در آلمان، استانکوف و همکاران (۲۰۱۲) در مکزیک و مرادی مرجانه و همکاران در مشهد (۲۰۰۸) همخوانی داشت (۲، ۳۱، ۳۲).

این چنین مطالعاتی که با مسائل ژنی و عوامل بیولوژیک در ارتباطند، نیاز به صرف هزینه زیاد و مدت زمان طولانی دارد، لذا توصیه می‌شود مطالعه‌ای بر روی نمونه‌های بیشتر و طی دوره زمانی طولانی‌تری انجام شود تا بتوان به طور دقیق‌تر و جامع‌تر بر روی داده‌ها صحبت کرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که هر چند فاکتور HER-2 به عنوان یک فاکتور تشخیصی مطرح می‌شود ولی بین میزان بروز بازگشت در سرطان پستان و ارتباط آن با بروز بیش از حد HER-2 ارتباط معنی‌داری در مطالعه یافت نشد و از این رو نمی‌توان با قاطعیت از آن به

عنوان یک عامل مستقل جهت پیگیری بازگشت (مثل دیگر تومورمارکرها در بعضی سرطان ها) استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه دستیاری دکتر جواد متذکر استخراج شده است. از کلیه عزیزانی که در انجام این پژوهش ما را یاری کرده اند کمال تشکر را داریم.

منابع

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011 Jul-Aug;61(4):212-36.
2. Moradi-Marianeh M, Homaei-Shandiz F, Shamsian SA, Eftekharzadeh Mashadi I, Hedayati-Moghadam M. [Association of HER2/neu,p53 genes, estrogen and progesterone receptors with survival in Iranian women with breast cancer] [Article in Persian]. *Iran J Breast Dis* 2008;1(2):7-17.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
4. Devita VT, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer, principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins;2001.
5. Yamashita H, Nishio M, Toyama T, Sugiura H, Zhang Z, Kobayashi S, et al. Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004;6(1):R24-30.
6. Lippman ME. Breast cancer. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo G. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York:McGraw-Hill;2012:754-63.
7. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distanti V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994 May 25;271(20):1593-7.
8. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Valde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 2004 Oct 1;22(19):4010-8.
9. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985 Sep 6;229(4717):974-6.
10. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Apr 27;96(9):4995-5000.
11. Karunakaran D, Tzahar E, Beerli RR, Chen X, Graus-Porta D, Ratzkin BJ, et al. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J* 1996 Jan 15;15(2):254-64.
12. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Simopoulos C, Polychronidis A, Gatter KC, Harris AL, et al. c-erbB-2 related aggressiveness in breast cancer is hypoxia inducible factor-1alpha dependent. *Clin Cancer Res* 2004 Dec 1;10(23):7972-7.
13. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA* 2004 Apr 28;291(16):1972-7.
14. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004 Apr;5(1):63-9.
15. Gilcrease MZ, Woodward WA, Nicolas MM, Corley LJ, Fuller GN, Esteva FJ, et al. Even low-level HER2 expression may be associated with worse outcome in node-positive breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2009 May;33(5):759-67.
16. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994 May 1;73(9):2349-65.
17. Rao AV, Mohammad WA, Ragoonanan C, Omo-Igbinomwanhia NE. Evaluation of oestrogen and progesterone receptors, and c-erbB-2 in carcinoma of the breast in Trinidadian women. *West Indian Med J* 2002 Mar;51(1):4-9.
18. Tulbah AM, Ibrahim EM, Ezzat AA, Ajarim DS, Rahal MM, El Weshi AN, et al. HER-2/Neu overexpression dose not predict response to neoadjuvant chemotherapy or prognostic survival in patients with locally advanced breast cancer. *Med Oncol* 2002;19(1):15-23.
19. Yamauchi H, Hayes DF, Galow JR, Dizon DS. HER2 and predicting response to therapy in breast cancer. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/her2-and-predicting-response-to-therapy-in-breast-cancer>
20. Najafi B, Fakheri T, Fadakar Sogheh Gh. [Relationship of HER-2 with other clinicalpathological diagnostic criteria in breast cancer patients] [Article in Persian]. *J Med Facul GuilanUniv Med Sci* 2006;15(57):21-7.

21. Mofid B, Jalali Nodushan M, Kiani L, Zayei F. [Association of HER2 with prognostic factors of breast cancer] [Article in Persian]. *Pejouhesh* 2004;28(1):29-32.
22. National cancer institute at the national institute of health. Breast cancer risk in American women. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/probability-breast-cancer> .
23. Moosavi M, Mohebbi H, Teimoori M, Lalolii A. [Relationship between age and estrogen, progesteron, ki-67 and Her-2 / neu tumor marker in breast tumor] [Article in Persian]. *Iran J Breast Dis* 2010;3(1):7-13.
24. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of over expression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992 Apr;10(4):599-605.
25. Kumar-Sinha C, Ignatoski KW, Lippman ME, Ethier SP, Chinnaiyan AM. Transcriptome analysis of HER2 reveals a molecular connection to fatty acid synthesis. *Cancer Res* 2003 Jan 1;63(1):132-9.
26. Sirati F, Yadegari K. [Determination of the correlation between Her-2 tumor factor and invasion of breast cancer to auxiliary lymph nodes in patients undergoing mastectomy in Cancer Institute (2001-2003)] [Article in Persian]. *J Iran Univ Med Sci* 2004;11(43):781-8.
27. Shamsalinia A, Keihanian S, Ghaffari F, Mansore Saravi M, Najafi Ashtiani M. [Association between expression of Her-2/neu gene and estrogen receptors, progesterone receptors and p53 gene among female with primary breast cancer] [Article in Persian]. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2010;13(1):43-8.
28. Mirmalek SA, Elhamkani E, Mahmoodzadeh H. [The role of HER-2 in prognosis and treatment of breast cancer: article review] [Article in Persian]. *Iran J Surg* 2005;13(2):7-21.
29. Hayes DF. Steady progress against HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011 Oct 6;365(14):1336-8.
30. Colon E, Rayer JS, Gonzalez Keelan C, Climent-Peris C. Prevalence of steroid receptor and HER2/neu in breast cancer biopsies of women living in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2002 Dec;21(4):299-303.
31. Kroger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S, Schmoor C, Schumacher M, Zander AR, et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006 Jan 1;12(1):159-68.
32. Stankov A, Bargallo-Rocha JE, Silvio AN, Ramirez MT, Stankova-Ninova K, Meneses-Garcia A. Prognostic factors and recurrence in breast cancer: experience at the national cancer institute of Mexico. *ISRN Oncol* 2012;2012:825258.