

# ارتباط بیان Her-2/neu با وضعیت گیرنده های استروژن، پروژسترون و ژن p53 در زنان مبتلا به سرطان اولیه پستان

عباس شمسعلی نیا<sup>۱\*</sup>، دکتر شهربانو کیهانیان<sup>۲</sup>، فاطمه غفاری<sup>۳</sup>، دکتر محمدمنصور ساروی<sup>۴</sup>،  
دکتر محمد نجفی آشتیانی<sup>۵</sup>

۱. مربی دانشکده پرستاری و مامایی رامسر، دانشگاه علوم پزشکی بابل، رامسر، ایران
۲. استادیار گروه داخلی، دانشگاه آزاد اسلامی تنکابن، رامسر، ایران
۳. مربی دانشکده پرستاری و مامایی رامسر، دانشگاه علوم پزشکی بابل، رامسر، ایران
۴. متخصص رادیولوژی، بیمارستان امام سجاد<sup>(ع)</sup>، رامسر، ایران
۵. متخصص آسیب شناسی، رشت، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۳/۲۳

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۹/۴

## خلاصه

**مقدمه:** با توجه به اهمیت سرطان پستان، شناخت عواملی که بتواند به طور مستقیم یا غیر مستقیم سرنوشت نهایی بیماران مبتلا به سرطان پستان را مشخص کند در تصمیم گیری بالینی و انتخاب درمان مفید است. تعیین، بیان و ارزیابی عواملی مانند گیرنده های استروژنی، گیرنده های پروژسترونی، گیرنده رشد اپیدرمی انسان (Her-2/neu) و ژن p53 می تواند در درمان سرطان مؤثر، و پیش آگهی آن را تا حدودی مشخص کند. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین بیان بالای Her-2/neu با گیرنده های استروژن و پروژسترون و ژن p53 در زنان مبتلا به سرطان اولیه پستان بوده است.

**روش کار:** مطالعه حاضر از نوع توصیفی است که بر روی ۶۷ بیمار زن مبتلا به سرطان اولیه پستان که در فاصله سال های ۱۳۸۴-۱۳۸۰ در بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاد رامسر بستری شده بودند، انجام شده است. داده ها از طریق اطلاعات موجود در پرونده ها در زمینه وضعیت بیان Her-2/neu، گیرنده های استروژن و پروژسترون و ژن p53 جمع آوری گردید. ارزیابی با روش نیمه کمی ایمونوهیستوشیمیایی و با استفاده از کیت های Her-2/neu، گیرنده های استروژنی (ER)، گیرنده های پروژسترونی (PR) و ژن p53، ساخت شرکت Dako رنگ آمیزی و نمونه های مثبت و منفی مشخص گردید. به منظور تجزیه و تحلیل از تست های آماری توصیفی و تحلیلی استفاده گردید.

**یافته ها:** نتایج نشان داد ۵۰/۷٪ موارد مطالعه شده دارای گیرنده های استروژنی، ۴۳/۳٪ دارای گیرنده های پروژسترونی، ۳۱/۳٪ دارای ژن p53 و ۳۱/۳٪ بیماران نیز Her-2/neu مثبت بودند. Her-2/neu از بیمارانی که دارای گیرنده های استروژنی و پروژسترونی به صورت توأم بودند و در ۶۶/۷٪ از بیمارانی که فاقد PR و ER بودند، مثبت تشخیص داده شد. آزمون مجذور کای اختلاف معنی داری را بین Her-2/neu مثبت و ER مثبت ( $p < 0/03$ )، PR مثبت ( $p < 0/014$ )، بیان توأم PR و ER مثبت ( $p < 0/001$ ) بیان توأم PR و ER منفی ( $p < 0/004$ ) و سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان ( $p < 0/003$ ) نشان داد. بین افزایش Her-2/neu و متغیرهایی مانند ژن p53، سن، منوپاز و وضعیت تأهل ارتباط معنی داری پیدا نشد.

**نتیجه گیری:** با توجه به ارتباط معنی دار بین بیان بالای Her-2/neu و وضعیت گیرنده های پروژسترونی و استروژنی، خصوصاً توجه به ارتباط معنی دار قوی تر بین افزایش Her-2/neu و تومورهای فاقد گیرنده های استروژنی و پروژسترونی، می توان از درمان های خاص در این مورد استفاده مطلوب نمود.

**کلمات کلیدی:** بیان ژن؛ Her-2/neu؛ گیرنده های استروژن؛ گیرنده های پروژسترون؛ ژن p53؛ سرطان اولیه پستان

\* نویسنده مسؤوَل مکاتبات: عباس شمسعلی نیا؛ رامسر، دانشکده پرستاری و مامایی فاطمه الزهرا (س)؛ تلفن: ۰۱۹۲-۵۲۲۵۱۵۱؛  
نمبر: ۰۱۹۲-۵۲۲۲۴۲۳؛ پست الکترونیک: abbasshamsalinia@yahoo.com

## مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان است. بروز سرطان پستان به طور قابل ملاحظه‌ای در آمریکا افزایش یافته، به طوری که تقریباً از هر ۹ زن، یک نفر (۱۲/۵ درصد) مبتلا می‌گردد (۱). براساس آخرین گزارش کشوری، سرطان پستان در ایران سومین سرطان شایع (۱۰ درصد کل سرطان‌ها) در زنان و مردان می‌باشد (۲). از آن جا که سیر بالینی سرطان اولیه پستان در هر بیمار متفاوت از سایر مبتلایان است، تعیین سرنوشت نهایی هر بیمار مشخص نیست و شناخت عواملی که بتواند به طور مستقیم و یا غیرمستقیم سرنوشت نهایی بیماران را پیش بینی کند، در تصمیم‌گیری بالینی و انتخاب درمان مفید است (۳). برای تعیین شدت بیماری و نحوه درمان این بیماران عوامل متعددی مانند اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، نوع آسیب‌شناختی و غیره مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. یکی از ابزارها در تعیین قدرت تهاجم بیماری و به دنبال آن تأثیر درمان‌های کمکی (مانند شیمی‌درمانی)، وضعیت تومورمارکرها در زمان تشخیص است. تومورمارکرها پروتئین‌های برگرفته از بافت سرطانی هستند که در نمونه بافتی یا سرم بیمار قابل اندازه‌گیری هستند (۴ و ۵).

نقش تعیین وضعیت گیرنده‌های استروژنی و گیرنده‌های پروژسترونی و نحوه درمان بیماران، خصوصاً پاسخ آن‌ها به داروهای هورمونی کاملاً شناخته شده است (۶). از جمله موارد استفاده از اندازه‌گیری گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی در بیماران با سرطان پستان، پاسخ تومورهای اولیه یا پیشرفته در سرطان‌های پستانی که حاوی این نوع گیرنده‌ها هستند، به درمان با تاموکسیفن بوده است (۷). هم‌چنین بین وجود گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی و بعضی از انواع تومورها ارتباط معنی‌داری وجود دارد که به تشخیص و درمان این نوع تومورها کمک می‌کند. ژن سرکوب‌کننده تومور (p53) و پروتئین وابسته به آن در عمل آپوپتوز و کنترل سیکل سلولی دخالت دارد. جهش در ژن p53 باعث تحریک رشد سلولی شده و در پیشرفت و تکامل تومور دخالت دارد، موتاسیون یا به

عبارتی تجمع پروتئین p53 در ۲۵ تا ۵۰ درصد از بیماران سرطان پستان گزارش شده است (۸). Her-2/neu یک پروتئین‌کوژن است که روی کروموزوم ۱۷ قرار گرفته و به عنوان یک بیومارکر مهم در کارسینوم پستان محسوب می‌شود (۹). این پروتئین‌کوژن متعلق به خانواده گیرنده‌های عامل رشد اپیدرمی است که در ۳۰-۲۵ درصد از سرطان‌های پستان بیان می‌شود (مثبت است) (۱۰ و ۱۱). بیان بالای Her-2/neu (مثبت) با نوع و درجه بدخیمی تومور و افزایش بقای بیمار ارتباط مستقیم و با بیان گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی ارتباط عکس دارد (۶). بیان بالای Her-2/neu (مثبت) با پاسخ کم به درمان با متوترکسات در رژیم درمانی پایه و هورمون درمانی با تاموکسیفن و نیز پاسخ بهتر به درمان با دوکسوروبیسین در رژیم درمانی پایه همراه است (۱۲ و ۱۳). در تعدادی از پژوهش‌ها عنوان شده است که Her-2/neu مثبت ممکن است از طریق سیگنالیزاسیون کینازها، باعث بیان گیرنده‌های استروژنی (مثبت) شود و این امر موجب استفاده از داروهای مؤثر برگیرنده‌های استروژنی همراه آنتی‌بادی‌های منوکلونال Her-2/neu و افزایش بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان خواهد شد (۷). در پژوهش دیگری عنوان شده است که بیان Her-2/neu (مثبت) با بیان گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی (مثبت) ارتباط معکوس دارد (۱۰). با توجه به مطالب عنوان شده، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین بیان بیش از حد Her-2/neu و بیان گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی و ژن p53 انجام شده است.

## روش کار

این مطالعه از نوع توصیفی است که بر روی ۶۷ بیمار زن مبتلا به سرطان اولیه پستان که ماستکتومی شده و از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۴ جهت ادامه درمان به بیمارستان امام سجاد رامسر (واحد انکولوژی) مراجعه نموده‌اند، صورت گرفته است. ابزار پژوهش شامل چک لیستی است که از طریق آن اطلاعاتی در زمینه مشخصات فردی واحدهای پژوهش شامل سن، وضعیت تاهل، سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان، وضعیت یائسگی و

بیش تر از ۴۵ سال و ۴۱/۸ درصد آنان سن مساوی و کم تر از ۴۵ سال داشتند. ۹۷٪ از آنان متأهل، ۲۸/۴٪ دارای سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان و اکثریت آنان (۵۰/۷٪) یائسه بودند. نتایج هم چنین نشان داد که ۵۰/۷٪ واحدهای پژوهش دارای گیرنده های استروژنی مثبت، ۴۲/۳٪ گیرنده های پروژسترونی مثبت، ۳۱/۳٪ p53 مثبت و ۳۱/۳٪ از نمونه ها دارای بیان بالای Her-2/neu (مثبت) بودند (جدول ۱).

نتایج هم چنین نشان داد که Her-2/neu در ۱۷/۶٪ از بیماران دارای گیرنده های استروژنی و در ۴۵/۵٪ از بیماران فاقد گیرنده های استروژنی، مثبت بود. این ژن در ۱۷/۲٪ از بیماران دارای گیرنده های پروژسترونی و در ۴۲/۱٪ از بیماران فاقد گیرنده های پروژسترونی، مثبت بود. هم چنین Her-2/neu در ۳۸/۱٪ از بیماران با p53 مثبت و در ۲۸/۳٪ از بیماران با p53 منفی، مثبت بود. این ژن هم چنین Her-2/neu در ۱۴/۲٪ از بیمارانی که دارای گیرنده های استروژنی و پروژسترونی به صورت توأم بودند و در ۶۶/۷٪ از بیمارانی که نه گیرنده های استروژنی داشتند و نه گیرنده های پروژسترونی، مثبت تشخیص داده شد.

جدول ۱- توزیع فراوانی خصوصیات دموگرافیک و متغیرهای مورد مطالعه در بیماران زن مبتلا به سرطان اولیه پستان

متغیر	فراوانی	تعداد	درصد
سن(سال)	≤۴۵	۲۸	۴۱/۸
	>۴۵	۳۹	۵۸/۲
وضعیت تاهل	مجرد	۲	۳
	متاهل	۶۵	۹۷
وضعیت یائسگی	یائسه	۳۴	۵۰/۷
	غیر یائسه	۳۳	۴۹/۳
سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان	مثبت	۱۹	۲۸/۴
	منفی	۴۸	۷۱/۶
بیان Her-2/neu	مثبت	۲۱	۳۱/۳
	منفی	۴۶	۶۸/۷
بیان ER	مثبت	۳۴	۵۰/۷
	منفی	۳۳	۴۹/۳
بیان PR	مثبت	۲۹	۴۳/۳
	منفی	۳۸	۵۶/۷
بیان ژن p53	مثبت	۲۱	۳۱/۳
	منفی	۴۶	۶۸/۷

بیان گیرنده های استروژنی (ER)، پروژسترونی (PR)، Her-2/neu و ژن p53 جمع آوری گردید. لازم به ذکر است که اطلاعات مورد نظر از پرونده های بیماران به دست آمد. نمونه های بافتی از بیوپسی های انسیزیونال و اکسیژونال و هم چنین ماستکتومی هایی گرفته شد که در فرمالین فیکس و در پارافین قرار داده و در آزمایشگاه های پاتولوژی نگهداری می شد.

تعیین PR و ER با بهره گیری از سیستم semi-quantitative histochemical scoring روش Alired انجام شد (۱۴). در این روش از جمع دو معیار شدت رنگ و درصد سلول های رنگ گرفته استفاده می گردد که از صفر تا ۸ درجه بندی می شود و تومور با درجه ۳ تا ۸ از نظر PR و ER مثبت تلقی می گردد.

درجه Her-2/neu بین صفر تا ۳+ بر اساس معیار Dako تعیین شد. درجه صفر برای مواردی که غشاء هیچ رنگی نگرفته و یا کم تر از ۱۰٪ سلول ها رنگ گرفته باشد، تلقی شد. درجه ۱+ برای مواردی که در بیش از ۱۰٪ سلول ها، غشاء به صورت موضعی رنگ گرفته باشد، درجه ۲+ برای مواردی که در بیش از ۱۰٪ سلول ها غشاء به طور کامل رنگ گرفته باشد و درجه ۳+ برای مواردی است که در بیش از ۱۰٪ سلول ها غشاء به طور شدید رنگ گرفته باشد و زواید سیتوپلاسمی نیز به طور خفیف تا متوسط رنگ گرفته باشند. در این مطالعه درجه صفر و ۱+ به عنوان Her2/neu منفی و درجه ۲+ و ۳+ به عنوان Her2/neu مثبت تعیین شد.

هم چنین p53 مثبت با رنگ گیری هسته ها با حداقل ۵٪ از سلول ها مشخص گردید.

پس از تکمیل فرم اطلاعات، داده ها وارد نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۴ گردید و به منظور تجزیه و تحلیل داده ها از آمار توصیفی و استنباطی شامل آزمون آماری مجذور کای استفاده گردید. سطح معنی داری در مطالعه حاضر کم تر از ۰/۰۵ بوده است.

## نتایج

از نظر سنی، ۵۸/۲ درصد از واحدهای پژوهش سن

آماره مجذور کای اختلاف آماری معنی داری را بین Her-2/neu مثبت و PR مثبت ( $p < 0.03$ )، ER مثبت ( $p < 0.01$ ) و نیز سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان ( $p < 0.03$ ) نشان داد. همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، بین افزایش Her-2/neu و متغیرهایی مانند ژن p53، سن، وضعیت منوپاز و وضعیت تأهل ارتباط معنی داری مشاهده نشد.

جدول ۲- ارتباط بین بیان Her-2/neu و متغیرهای مورد مطالعه در بیماران زن مبتلا به سرطان اولیه پستان

بیان HER-2/NEU متغیر	مثبت		منفی		تعداد کل	p-value
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
ER	مثبت	۶	۱۷/۶	۲۸	۸۲/۴	۳۴
	منفی	۱۵	۴۵/۵	۱۸	۵۴/۵	۳۳
PR	مثبت	۵	۱۷/۲	۲۴	۸۲/۸	۲۹
	منفی	۱۶	۴۲/۱	۲۲	۵۷/۹	۳۸
P53	مثبت	۸	۳۸/۱	۱۳	۶۱/۹	۲۱
	منفی	۱۳	۲۸/۳	۳۳	۷۱/۷	۴۶
ER، PR	مثبت	۴	۱۴/۲	۲۴	۸۵/۸	۲۸
	منفی	۱۴	۴۳/۷	۱۸	۵۶/۳	۳۲
سابقه خانوادگی ابتلای سرطان	مثبت	۱۱	۵۷/۹	۸	۴۲/۱	۱۹
	منفی	۱۰	۲۰/۸	۳۸	۷۹/۲	۴۸
سن	$\leq 45$	۹	۳۲/۱	۱۹	۶۷/۹	۲۸
	$> 45$	۱۲	۳۰/۸	۲۷	۶۹/۲	۳۹
وضعیت تأهل	مجرد	۱	۵۰	۱	۵۰	۲
	متاهل	۴۵	۶۹/۲	۲۰	۳۰/۸	۶۵
وضعیت یائسگی	مثبت	۱۱	۳۲/۴	۲۳	۶۷/۶	۳۴
	منفی	۱۰	۳۰/۳	۲۳	۶۹/۷	۳۳

## بحث

این مطالعه نشان داد که Her-2/neu بیماران در ۳۱/۳٪، PR در ۴۳/۳٪ و ER در ۴۹/۳٪ مثبت بوده است. این یافته با نتایج سایر محققان مانند Siziopikou و همکاران (۳)، Ariga و همکاران (۶)، نقش وار و همکاران (۱۵)، Guarneri و همکاران (۱۶) هم خوانی دارد. Lufiner و همکاران (۱۷) ذکر می کنند که تومور مارکرهایی مانند Her-2/neu به عنوان عاملی بسیار حساس در ارزیابی احتمال عود در دوره پی گیری

بیماران مبتلا به سرطان پستان محسوب می شوند (۱۷). مطالعه Guarneri نشان می دهد که ارزیابی کمی Her-2/neu در زمان پی گیری درمان بیماران و افزایش میزان آن نسبت به زمان تشخیص بیماری می تواند برای پیش بینی احتمال عود در بیماران مبتلا به سرطان اولیه پستان مورد استفاده قرار گیرد (۱۶). در مطالعه ما بیان توأم استروژن و پروژسترون در ۷۱/۲٪ از موارد مثبت بود که ۱۹ درصد از آن ها Her-2/neu مثبت داشتند، در حالی که در مطالعه نقش وار و همکاران بیان توأم گیرنده های استروژن و پروژسترون در ۷۰ درصد موارد مثبت بود که ۶۲/۹٪ آن ها Her-2/neu مثبت داشتند (۱۵). میزان درصد بیان Her-2/neu در مطالعه ما بیش تر بوده است. در مطالعه حاضر ارتباط معنی دار آماری بین Her-2/neu مثبت و ER و PR وجود داشت که با یافته های Ariga و همکاران (۶)، Konecny و همکاران (۱۱) و هم چنین با یافته های Quddus و همکاران (۲۰) مطابقت دارد.

در مورد ارتباط Her-2/neu و ژن p53 مطالعه حاضر نشان داد که ۳۱/۳٪ از نمونه ها از نظر ژن p53 مثبت بودند که با یافته دکتر فخری و همکاران - که p53 مثبت را ۲۹/۷٪ گزارش کرده بود- مطابقت دارد (۱۸). در مطالعه حاضر بین p53 و بیان Her-2/neu ارتباط معنی دار آماری پیدا نشد که این مطلب با پژوهش دکتر فخری و همکاران - که بین p53 مثبت و Her-2/neu مثبت ارتباط معنی دار آماری ( $p < 0.01$ ) پیدا شده بود- مغایرت دارد (۱۸). از جمله دیگر یافته های ما ارتباط معنی دار بین Her-2/neu مثبت و سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان بود که با یافته های Montgomery و همکاران مطابقت دارد (۱۲).

## نتیجه گیری

با توجه به این که در مطالعات Ariga و همکاران (۶) و Ferrero-pous و همکاران (۱۹) نتیجه گرفته شد که وجود ER مثبت به همراه Her-2/neu مثبت در مقایسه با ER مثبت به همراه Her-2/neu منفی امکان بقای طولانی تر و شدت بیماری پایین تری را در بیمار دارای سرطان پستان به همراه خواهد داشت

پاسخ به درمان و کنترل بیماری در بیماران دچار سرطان اولیه پستان کمک کننده باشد. بنابراین پیشنهاد می شود به همراه درخواست سنجش گیرنده های هورمونی، بیان Her-2/neu نیز درخواست شود. هم چنین پیشنهاد می گردد که مطالعه مشابه با تعداد نمونه های بیش تر و در انواع مختلف سرطان پستان انجام شود.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه با هزینه شخصی محققین انجام شده است. از کلیه همکاران عزیزی که ما را در به ثمر رساندن این پژوهش یاری رسانده اند کمال تشکر را می نمایم.

(۱۸و۶) و توجه به این نکته که Ferrero-pous و همکاران عنوان کردند که برای بررسی پاسخ به درمان با تاموکسیفن، بیان بالای Her-2/neu (مثبت) امکان پیش بینی قوی تری را نسبت به بیان وضعیت ER به تنهایی فراهم می کند (۱۸و۷). بنابراین با دقت به این نکته که تومورهای Her-2/neu مثبت و PR و ER (HR) مثبت در مقایسه با تومورهای Her-2/neu منفی و HR مثبت، پاسخ ضعیف تری نسبت به درمان با تاموکسیفن نشان می دهند و نیز با وجود ارتباطات معنی دار ذکر شده بین Her-2/neu و گیرنده های استروژنی و پروژسترونی، یافته های پژوهش حاضر می تواند در درمان، پیشگویی

### منابع

1. Davati A, Tavakoli A, Jalali Nadoushan MR. MExpression of Bcl-2 Gene in Primary Breast Cancer and its Correlation with Some Prognostic Factors. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2007;17(58):30-6. [Article in Farsi]
2. Iranian Ministry of Health, Deputy for Health Directory, CDC, Cancer Office. National cancer registry report 2006-2007. 3<sup>rd</sup> ed. Tehran: Center for Disease Control Publication; 2007. p. 27-9. [Text in Farsi]
3. Siziopikou KP, Ariga R, Proussaloglou KE, Gattuso P, Cobleigh M. The challenging estrogen receptor-negative/ progesterone receptor-negative/HER-2-negative patient: a promising candidate for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? Breast J 2006;12(4):360-2.
4. Hashemi E, Montazeri A, Akbari ME, Najafi M, Haghigat Sh, Kaviani A. Role of Tumor Markers in Breast Cancer Recurrence. Guilan University of Medical Sciences Journal 2006;15(57):23-28. [Article in Farsi]
5. Mylonas I, Makovitzky J, Jeschke U, Briese V, Friese K, Gerber B. Expression of Her2/neu, steroid receptors (ER and PR), Ki67 and p53 in invasive mammary ductal carcinoma associated with ductal carcinoma In Situ (DCIS) Versus invasive breast cancer alone. Anticancer Res 2005;25(3A):1719-23.
6. 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.
7. Pinto AE, André S, Pereira T, Nóbrega S, Soares J. C-erbB-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. Ann Oncol 2001 Apr;12(4):525-33.
8. Nyagol J, Nyong'o A, Byakika B, Muchiri L, Cocco M, de Santi MM, et al Routine assessment of hormonal receptor and her-2/neu status underscores the need for more therapeutic targets in Kenyan women with breast cancer. Anal Quant Cytol Histol 2006;28(2):97-103.
9. Xu R, Feiner H, Li P, Yee H, Inghirami G, Delgado Y, et al. Differential amplification and overexpression of HER-2/neu, p53, MIB1, and estrogen receptor/progesterone receptor among medullary carcinoma, atypical medullary carcinoma, and high-grade invasive ductal carcinoma of breast. Arch Pathol Lab Med 2003;127(11):1458-64.
10. Lal P, Salazar PA, Ladanyi M, Chen B. Impact of polysomy 17 on HER-2/neu immunohistochemistry in breast carcinomas without HER-2/neu gene amplification. J Mol Diagn 2003;5(3):155-9.
11. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95(2):142-53.
12. Montgomery KG, Gertig DM, Baxter SW, Milne RL, Dite GS, McCredie MR, et al. The HER2 I655V polymorphism and risk of breast cancer in women < age 40 years. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12(10):1109-11.
13. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90(18):1361-70.

14. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11(2):155-68.
15. Naghshvar F, Torabizadeh Zh, Emadian O, Zare A, Ghahremani M. Status of estrogene, progesterone receptors and HER-2/neu expression in invasive breast cancer. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2007;8(4):64-7. [Article in Farsi].
16. Guarneri V, Giovannelli S, Ficarra G, Bettelli S, Maiorana A, Piacentini F, et al. Comparison of HER-2 and hormone receptor expression in primary breast cancers and asynchronous paired metastases: impact on patient management. *Oncologist* 2008;13(8):838-44.
17. Lüftner D, Lüke C, Possinger K. Serum Her-2 in the management of breast cancer patient. *Clin Biochem* 2003;36(4):233-40.
18. Fakheri T, Najafi B, Fadakar Soogheh GH. Correlation Of P53 Protein Expression with Clinicopathologic Parameters and Hormonal Receptor Status in Breast Cancer Patients. *Guilan University of Medical Sciences Journal* 2006;15(58):1-6. [Article in Farsi]
19. Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyratos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000;6(12): 4745-54.
20. Quddus RM, Sung JC, Zhang C, Pasqueriello T, Eklund M, Steinhoff MM. HER-2/neu expression in locally advanced breast carcinomas: pre-and post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2005,12(4)294-8.