

ارتباط تومورمارک‌های استروژن، پروژسترون، Ki 67 و HER-2/neu با سن ابتلاء به انواع مختلف سرطان پستان

مرتضی موسوی: استادیار جراحی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

حسنعلی محبی: دانشیار جراحی قفسه صدری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

* مجتبی تیموری: پزشک عمومی، محقق در مرکز تحقیقات نفرولوژی و اورولوژی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

افسانه لالویی: استادیار زنان، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین تومور بدخیم منجر به مرگ در زنان است، ما در این مطالعه باتوجه به پایین بودن سن ابتلاء در کشور سعی در بررسی این گیرنده‌های هورمونی و مقایسه توزیع سنی این گیرنده‌ها نموده‌ایم.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی در بیمارانی که ابتلای آنان به بدخیمی پستان توسط پاتولوژی اثبات شده بود و پرونده ایمنونوهیستو شیمیایی داشتند، به روش نمونه‌برداری سرشماری اجرا شد. حجم نمونه براساس سرشماری ۲۴۵ بیمار در نظر گرفته شد. سن بیماران، نوع پاتولوژی و وضعیت تومورمارک‌ها در بیماران ثبت شد و مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی جامعه مورد مطالعه $49/47 \pm 12/50$ سال بود و فاصله محدوده سنی جامعه مورد مطالعه از ۲۰ تا ۶۶ سال بود. بیشترین میزان بدخیمی قبل و بعد از سن ۵۰ سالگی، کارسینوم مهاجم داکتال بود. بیشترین میزان مثبت شدن تومورمارک‌ها قبل از سن ۵۰ سالگی و مربوط به کارسینوم مهاجم داکتال بود. گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در سنین ۴۰ تا ۵۰ سال به شکل معنی‌داری بیشتر مثبت بودند. ($P=0/033$ و $P=0/031$)

نتیجه‌گیری: پایین‌تر بودن سن ابتلا به این بیماری یک زنگ خطر است و نکته نگران کننده در این مطالعه ذکر این مورد است که بیشتر از ۵۰ درصد سرطان‌ها تا قبل از سن ۵۰ سالگی بوده است. نکته قابل توجه در مطالعه حاضر توزیع سنی متفاوت تومورمارک‌ها می‌باشد که با اکثر مطالعات خارجی متفاوت است.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، پاتولوژی، تومورمارک‌ها، توزیع سنی

*نشانی نویسنده پاسخگو: تهران، مرکز تحقیقات نفرولوژی و اورولوژی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، مجتبی تیموری

نشانی الکترونیک: mojtaba_teimoori@irimc.ir

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۶۷۱۱۴

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین تومور بدخیم منجر به مرگ در زنان می‌باشد [۱]. طبق آمار کل کشور در ایران نیز سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان محسوب می‌شود و در هر سال نزدیک به ۶۱۶۰ مورد جدید پیدا می‌شود که ۱۰۶۳ نفر نیز به دلیل این بیماری فوت می‌کنند [۳ و ۲]. همچنین براساس مطالعه انجام شده در انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) تهران و بررسی اطلاعات مرکز ثبت موارد سرطان در بیمارستان‌های تهران، سرطان پستان ۱۰/۸ درصد کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد. این نکته نیز قابل ذکر است که برخلاف کشورهای غربی به نظر می‌رسد سن شایع سرطان پستان در ایران بین ۳۵ تا ۴۴ سالگی باشد [۵ و ۴].

تاریخچه روش‌های ایمونولوژی، بافت‌شناسی و بیوشیمیایی به بیش از ۲۰ سال قبل برمی‌گردد که مشخص گردید اپی‌تلیوم طبیعی بافت پستان دارای گیرنده‌هایی برای هورمون‌های استروئیدی استروژن و پروژسترون است که کنش و واکنش بین این گیرنده‌ها و هورمون‌های گردش خون منجر به تکثیر و تمایز غددی پستان می‌شود و اثری پیش‌آگهی‌بخش دارد [۸-۶]. ازسوی دیگر ۸۵-۵۰ درصد از تومورهای پستان دارای گیرنده هورمون‌های استروئیدی (استروژن و پروژسترون) می‌باشند و ۷۰ درصد از تومورهای دارای گیرنده استروژن پس از دست‌کاری هورمونی پسرقت می‌کنند؛ درحالی‌که تنها ۵ درصد آن‌ها که فاقد گیرنده هستند پاسخ درمانی مناسب می‌دهند و سرطان‌هایی که دارای مقادیر بالاتری از گیرنده‌های هورمونی هستند، نسبت به آن‌ها که فاقد گیرنده هستند پیش‌آگهی بهتری دارند [۱۱-۹]. از این رو اطلاع یافتن از وضعیت گیرنده هورمونی و تومورمارکرها ارزش پیش‌آگهی فراوانی جهت انتخاب نوع درمان دارد [۱۲ و ۱۳].

در مطالعات اخیر، بیومارکرها در سرطان پستان اهمیت دو چندانی یافته‌اند به عنوان مثال در یک مقاله مروری در مجله معتبر لنست به این نکته اشاره شده است که اطلاعات موجود در این زمینه کافی نیست و ارتباط چندانی مابین یافته‌های مولکولی و بالینی گزارش نشده است [۱۴]. در یک مطالعه جدید بیان شده است که بیان گیرنده استروژن ارتباط مستقیمی با سبک زندگی و

مصرف اسیدهای چرب دارد [۱۵] از این رو مطالعات مولکولی می‌توانند حتی در آینده در جهت پیشگیری از بیماری و روشن شدن سن پایین این بیماری در جامعه ایرانی کمک بزرگی باشد.

با توجه به نکات ذکر شده ارزیابی‌های مولکولی و ارتباط آن با بالین بیماران ممکن است راه‌های جدیدی در درمان و بررسی پیش‌آگهی و پاسخ به درمان‌های مختلف بیماری در اختیار گذارند و حتی شاید منجر به شناسایی مکانیسم‌های مولکولی و توضیحات بالینی شوند. مطالعه حاضر گامی است در جهت شناسایی بیشتر رفتارهای بیومارکرها در جامعه ایرانی که از جهت ابتلاء توزیع سنی متفاوتی را نشان می‌دهند.

روش بررسی

این مطالعه به صورت مقطعی انجام شد. جامعه مورد مطالعه بیمارانی بودند که ابتلای آنان به بدخیمی پستان توسط پاتولوژی اثبات شده بود و پرونده ایمونولوژی، بافت‌شناسی و بیوشیمیایی داشتند و در سال ۱۳۸۶ به درمانگاه جراحی بیمارستان بقیه‌الله (عج) مراجعه کرده بودند. روش نمونه‌برداری به شکل سرشماری بود و ۲۴۵ بیمار در نظر گرفته شدند. در مطالعه حاضر ۵ بیمار مبتلا وجود داشت که جنسیت مذکر داشتند و جهت یکنواختی جنسیت بیماران از مطالعه حذف شدند. در مطالعه حاضر بیمارانی وارد مطالعه شدند که تمامی تومورمارکرها طبق اندیکاسیون‌های بالینی برایشان درخواست شده بود. موارد اطلاعات نامشخص بالای ۳۰ درصد جزء شرایط خروج از مطالعه بود.

نمونه بافت تومورال از بیماران به روش ایمونوهیستوشیمی و با تکنیک LSAB انجام شد. اسلایدهایی با ضخامت ۴ میکرومتر از بلوک‌های پارافینی تهیه شد و رنگ‌آمیزی اختصاصی با توجه به نوع بیومارکرها انجام شد. تومورال با استفاده از کیت هرست تست و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده (DakoInc, Denmark) اسلایدها آغشته به پلی آلانین شناور در غشای HER-2/neu شدند و در صورت رنگ گرفتن متوسط تا شدید، مثبت و رنگ گرفتن ضعیف و نیز رنگ گرفتن سیتوپلاسمیک، منفی تلقی شدند. ملاک مثبت

تلقى شدن P53 و ER و PR به ترتیب رنگ گرفتن بالای ۵ و ۱۰ درصد بر اساس درصد رنگ گرفتن هسته سلول‌های تومورال با میکروسکوپ نوری بود. میزان بیش از ۱۰ درصد ki 67 مثبت تلقی می‌شد. سایر موارد نیز منفی تفسیر می‌شدند. اطلاعات بیماران محرمانه ماند و مداخله‌ای برای بیماران صورت نگرفت. آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار PASW نگارش ۱۷ انجام شد. متغیرهای کیفی براساس متدهای کای اسکوار و متغیرهای کمی بر اساس آزمون Anova آنالیز شد. $P < 0.05$ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی مبتلایان به انواع سرطان پستان در مطالعه حاضر 49 ± 12 سال بود که از ۲۴ تا ۸۶ سال را شامل می‌شد. بیشترین میزان بیماران مبتلا در گروه سنی ۴۱ تا ۵۰ سال بود که ۳۲/۳ درصد موارد را شامل می‌شد

و کمترین میزان در گروه سنی زیر ۳۰ سال با ۶ درصد موارد بود و به ترتیب در گروه‌های سنی ۳۱ تا ۴۰ سال ۲۳/۶ درصد، ۵۱ تا ۶۰ سال ۲۳/۶ درصد، ۶۱ تا ۷۰ سال ۱۲/۷ درصد و بالای ۷۰ سال ۵/۲ درصد بود.

بیشترین میزان بدخیمی قبل از سن ۵۰ سالگی و بعد از ۵۰ سالگی کارسینوم مهاجم داکتال بود (ملاک انتخاب سن ۵۰ سالگی توزیع سنی متفاوت و زیر ۵۰ سال در ایران است) و بعد از این در این دو گروه سنی کارسینوم مهاجم لوبولار و کارسینوم مدولاری بود. کمترین شیوع سنی بدخیمی قبل از ۵۰ سالگی و بعد از ۵۰ سالگی مربوط به Invasive with extensive intraductal component بود. بیشترین شیوع در تمامی سنین مربوط به به داکتال کارسینومای مهاجم (NOS) بود. بیشترین شیوع سرطان‌های داکتال کارسینوم مهاجم، موسینوس و توبولار در سنین ۴۰ تا ۵۰ سالگی بود.

جدول ۱: فراوانی سنی انواع سرطان پستان در بیماران

گروه سنی	تا ۳۰ سال تعداد(درصد)	۳۱ تا ۴۰ سال تعداد(درصد)	۴۱ تا ۵۰ سال تعداد(درصد)	۵۱ تا ۶۰ سال تعداد(درصد)	۶۱ تا ۷۰ سال تعداد(درصد)	بالای ۷۰ سال تعداد(درصد)
کارسینوم درجا	۰	۰	۰	۱ (۰/۰۴)	۰	۰
کارسینوم لوبولار	۰	۰	۰	۰	۰	۰
کارسینوم درجای داکتال	۰	۰	۰	۰	۰	۱ (۰/۰۴)
کارسینوم درجای پاپیلاری	۰	۰	۰	۰	۱ (۰/۰۴)	۰
کارسینوم مهاجم داکتال	۳ (۱/۳)	۴۵ (۱۹/۶)	۶۰ (۲۶/۲)	۴۵ (۱۹/۷)	۲۵ (۱۰/۹)	۹ (۳/۹)
کارسینوم مدولاری	۳ (۱/۳)	۲ (۰/۹)	۴ (۱/۷)	۲ (۰/۹)	۱ (۰/۹)	۰
کارسینوم موسینوس	۰	۰	۴ (۱/۷)	۱ (۰/۰۴)	۰	۱ (۰/۰۴)
کارسینوم پاپیلاری	۰	۲ (۰/۹)	۱ (۰/۰۴)	۱ (۰/۰۴)	۰	۰
کارسینوم توبولار	۰	۰	۳ (۱/۳)	۰	۲ (۰/۹)	۰
کارسینوم مهاجم لوبولار	۰	۵ (۲/۲)	۲ (۰/۹)	۴ (۱/۸)	۰	۱ (۰/۹)

بیشترین میزان مثبت شدن تومورمارکرها قبل از سن ۵۰ سالگی و مربوط به کارسینوم مهاجم داکتال بود که البته در مورد سن بالای ۵۰ سال نیز صادق بود، بیشترین بروز تومورمارکر در کارسینوم مهاجم داکتال گیرنده HER-2/neu بود. گیرنده استروژن بیشترین بروز را در

کارسینوم توبولار و کارسینوم مهاجم لوبولار داشت. بیشترین بیان گیرنده پروژسترون در کارسینوم پاپیلاری بود. بیشترین بیان تومور مارکهای استروژن و پروژسترون نیز در کارسینوم مهاجم داکتال دیده شد.

جدول ۲: فراوانی گیرنده‌های توموری در انواع سرطان پستان در بیماران

گروه سنی	Ki 67 تعداد(درصد)	P 53 تعداد(درصد)	HER-2/neu تعداد(درصد)	ER تعداد(درصد)	PR تعداد(درصد)
کارسینوم درجا	۰	۱ (۱/۲)	۱ (۰/۷)	۰	۰
کارسینوم لوبولار	۰	۰	۰	۰	۰
کارسینوم درجای داکتال	۰	۰	۰	۱ (۰/۷)	۱ (۰/۸)
کارسینوم درجای پاپیلاری	۰	۰	۱ (۰/۷)	۱ (۰/۷)	۱ (۰/۸)
کارسینوم مهاجم داکتال	۴۵ (۹۰/۲)	۷۰ (۸۰/۵)	۱۳۱ (۸۶/۶)	۱۲۹ (۸۵/۱)	۱۰۴ (۸۴/۵)
کارسینوم مدولاری	۲ (۳/۹)	۵ (۵/۷)	۴ (۲/۷)	۰	۰
کارسینوم موسینوس	۰	۴ (۴/۶)	۰	۴ (۲/۷)	۴ (۳/۳)
کارسینوم پاپیلاری	۰	۲ (۲/۳)	۲ (۱/۳)	۳ (۱/۹)	۳ (۲/۴)
کارسینوم توبولار	۲ (۳/۹)	۱ (۱/۱)	۳ (۲)	۵ (۳/۲)	۴ (۲/۴)
کارسینوم مهاجم لوبولار	۲ (۳/۹)	۴ (۴/۶)	۷ (۴/۷)	۱۱ (۷/۱)	۶ (۴/۹)
P.value	۰/۰۳۸	۰/۰۵>	۰/۰۵>	۰/۰۰	۰/۰۱۵

گیرنده‌های استروژن و پروژسترون توزیع سنی ناهمگونی داشتند ($P=۰/۰۳۳$ و $P=۰/۰۳۱$) بیشترین میزان بیان این ریسپتورها در سنین ۴۰ تا ۵۰ سال بود.

سایر تومورمارکرها در سنین مختلف با توجه به شیوع، دارای توزیع نرمالی بودند و در سن ۴۰ تا ۵۰ سال توزیع بالاتری دیده شد ($P>۰/۰۵$).

جدول ۳: جدول فراوانی سنی انواع گیرنده‌های توموری در انواع سرطان پستان در بیماران

گروه سنی	تا ۳۰ سال تعداد(درصد)	۳۱ تا ۴۰ سال تعداد(درصد)	۴۱ تا ۵۰ سال تعداد(درصد)	۵۱ تا ۶۰ سال تعداد(درصد)	۶۱ تا ۷۰ سال تعداد(درصد)	بالای ۷۰ سال تعداد(درصد)	P.value
Ki 67	۰	۱۰ (۲۱/۳)	۱۴ (۲۹/۸)	۱۱ (۲۳/۴)	۷ (۱۴/۹)	۵ (۱۰/۶)	$> ۰/۰۵$
P 53	۲ (۲/۴)	۱۷ (۲۰/۵)	۲۴ (۲۸/۹)	۲۷ (۳۲/۵)	۸ (۹/۶)	۵ (۶)	$> ۰/۰۵$
HER-2/neu	۲ (۱/۵)	۲۹ (۳۱/۵)	۴۲ (۳۱/۱)	۲۷ (۲۶/۷)	۱۸ (۱۳/۳)	۸ (۵/۹)	$> ۰/۰۵$
ER	۱ (۰/۷)	۲۹ (۲۰/۳)	۴۶ (۳۲/۲)	۴۱ (۲۸/۷)	۱۷ (۱۱/۹)	۹ (۶/۳)	$۰/۰۳۱$
PR	۱ (۰/۹)	۲۰ (۱۷/۲)	۳۹ (۳۳/۶)	۳۴ (۲۹/۳)	۱۴ (۱۲/۱)	۸ (۶/۹)	$۰/۰۳۳$

بحث و نتیجه‌گیری

میانگین سنی مبتلایان به سرطان پستان در مطالعه حاضر ۴۹/۵ سال بود که با بسیاری از مطالعات داخلی مشابه و با مطالعات خارجی متفاوت بود. به‌عنوان مثال در یک مطالعه ۴ ساله در سندنجان [۱۶]، گیلان [۱] و مشهد مشابه

بود [۱۸] ولی به طور واضحی با چندین متآنالیز در کشورهای دیگر [۱۹] متفاوت بود. مطالعات بیانگر این نکته است که میانگین سنی زنان مبتلا حدود ۴۸/۵ سال است که نسبت به آمار کشورهای غربی حدود ۱ دهه جوان‌تر است [۴]. این اطلاعات نشان‌دهنده امکان تفاوت رفتار بیولوژیک این تومور در بیماران ما نسبت به دیگر مناطق

ایرانی [۲۳] می‌باشد و این درحالی است که این مطالعه بیشترین میزان را از لحاظ حجم نمونه در میان مطالعات مشابه ایرانی دارد. [۴-۱، ۱۷، ۱۸ و ۲۳].

بیشترین میزان بدخیمی قبل از سن ۵۰ سالگی و بعد از ۵۰ سالگی، کارسینوم مهاجم داکتال بود و بعد از این در این دو گروه سنی کارسینوم مدولاری و کارسینوم مهاجم لوبولار بود. بیشترین میزان مثبت شدن تومورمارکرها قبل از سن ۵۰ سالگی و مربوط به کارسینوم مهاجم داکتال بود. پایین‌تر بودن سن ابتلا به این بیماری یک زنگ خطر و یک نکته نگران‌کننده است و نکته نگران‌کننده‌تر این است که بیشتر از ۵۰ درصد سرطان‌ها تا قبل از سن ۵۰ سالگی در مطالعه حاضر دیده شده است و در تمامی گونه‌ها بجز نوع کارسینوم لوبولار مهاجم صادق بود.

در انتها پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های بیشتری در زمینه علل مولکولی خصوصاً بیان زودهنگام دو گیرنده پروژسترون، استروژن و خصوصاً Her-2/neu صورت گیرد شاید به توسعه راه‌های پیشگیری و درمانی جدیدی منجر شود. با توجه به اینکه کارسینوم مهاجم داکتال شایع‌ترین نوع پاتولوژی است و گیرنده Her-2/neu بیشترین نوع گیرنده این تومور است و با توجه به پاسخ خوب آن به Herceptin therapy شاید بتوان از آن در درمان بیماران ایرانی بیشتر استفاده کرد. همچنین آموزش بیشتر معاینات پستان به پزشکان عمومی و از طریق رسانه‌ها به مردم نیز گامی مؤثر در جهت پیشگیری از این بیماری می‌باشد. همچنین بالا بردن استانداردهای تغذیه‌ای و مصرف کمتر اسیدهای چرب اشباع جهت پیشگیری نیز ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

در پژوهش حاضر از زحمات بی‌دریغ خانم‌ها هانیه تیموری و اقدس سعادت‌ی که ما را در مدیریت اطلاعات یاری نمودند، کمال تشکر را ابراز می‌داریم.

است و نیاز به بررسی بیشتر را مطرح می‌کند [۱۷ و ۴]. به نظر می‌رسد برخی بیومارکرها در ایجاد سرطان، شدت آن و پاسخ به درمان نقش اساسی ایفا می‌کنند [۳ و ۴].

نکته جدید مطالعه حاضر توزیع سنی متفاوت تومورمارکرها می‌باشد که با اکثر مطالعات خارجی متفاوت است. در یک مطالعه بزرگ بیان شده است که اکثر تومورمارکرها در سنین بالای ۵۰ سال مثبت هستند [۲۰]. البته در یک مطالعه جدید نیز این نکته تأیید شده است [۲۱] و می‌توان سن پایین سرطان پستان را مرتبط با زمان زودهنگام بیان تومورمارکرها دانست. دو گیرنده استروژن و پروژسترون نیز در این میان دارای توزیع سنی ناهمگونی بودند و هر دو در سن ۴۰ تا ۵۰ سالگی به طور معنی‌داری شیوع بیشتری را نشان می‌دادند یعنی دقیقاً در همان اوج توزیع سنی بیماری و به نظر می‌رسد در نژاد ما که سن پایین‌تری را مبتلا می‌کند بیان تومورمارکرها و خصوصاً این دو تومورمارکر مسئولیت بیشتری را ایفا می‌کنند و نه تنها در این سن بیان بیشتری داشتند بلکه در پاتولوژی‌های مختلف در نوع کارسینوم مهاجم داکتال که بیشترین شیوع را داشت، دومین و سومین تومورمارکر شایع بودند، چنان‌که سایر مطالعات نیز با یافتن پدیده‌ای مشابه این مسئله را بیان نموده‌اند [۲۲] و به نظر می‌رسد زمینه پژوهش در امر بیان زودهنگام ER، PR و Her-2/neu و عوامل خطر این وقوع بتواند مطالب مهمی در مورد علل سن پایین این بیماری در کشور ما را نشان دهد. یکی از علل احتمالی می‌تواند مصرف بالای اسیدهای چرب غیر استاندارد در رژیم تغذیه‌ای افراد باشد [۱۵].

در میان توزیع تومورمارکرها در سرطان‌های مختلف نیز گیرنده Her-2/neu به شکل معنی‌داری در کارسینوم مهاجم داکتال بیشتر بود و از آنجایی که شایع‌ترین پاتولوژی در مطالعه حاضر همین کارسینوم است، می‌توان این گیرنده را در ردیف مهم‌تری جهت بررسی‌های عوامل خطر ایرانی آن در مطالعات اپیدمیولوژیک قرار داد زیرا نوع پاتولوژی گزارش شده نیز مشابه با سایر پژوهش‌های

References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 15; 127(12): 2893-917.
2. Center for disease control, ministry of health and medical education, national report of cancer, kelke dirin publication, 2004.
3. Akbari ME, Mirzaei HR, Soori H. 5 year survival of breast cancer in Shohada-e-Tajrish and Jorjani hospitals, Hakim Research Journal 2006; 2(9): 39-44.
4. Najafi B, Fakheri T, FadakarSogheh Gh. Relationship of HER-2 with other clinical-pathological diagnostic criteria in breast cancer patients. *Journal Of Medical Faculty Guilan University Of Medical Sciences* 2006; 57(15): 21-7.
5. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005 10; 23(29): 7350-60.
6. Carey KD, Garton AJ, Romero MS, Kahler J, Thomson S. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res* 2006; 66: 8163-71.
7. Ageno W, Grimwood R, Limbiati S, Dentali F, Steidl L, Wells PS. Home-treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer. *Haematologica* 2005; 90(2): 220-4.
8. Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979; 1: 74-109.
9. Kumer V. Robbins Scortan Robbins Pathology, c basis of disease .6th Edition Ph: Philadelphia Saunders Company. 2005; 1625-60.
10. Duchnowska R, Dziadziuszko R, Czartoryska-Arlukowicz B, Radecka B, Szostakiewicz B, Sosinska-Mielcarek K. Risk factors for brain relapse in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(2): 297-303.
11. Habashy HO, Powe DG, Rakha EA, Ball G, Paish C, Gee J. Forkhead-box A1 (FOXA1) expression in breast cancer and its prognostic significance. *Eur J Cancer* 2008; 44(11): 1541-51.
12. Natowicz R, Incitti R, Horta EG, Charles B, Guinot P, Yan K. Prediction of the outcome of preoperative chemotherapy in breast cancer using DNA probes that provide information on both complete and incomplete responses. *BMC Bioinformatics* 2008; 9: 149.
13. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005; 23(29): 7350-60.
14. Hartman M, Loy EY, Ku CS, Chia KS. Molecular epidemiology and its current clinical use in cancer management. *Lancet Oncol* 2010; 11(4): 383-90.
15. Alquobaili F, Miller S, Muhie S, Day A, Jett M, Hammamieh R. Estrogen receptor-dependent genomic expression profiles in breast cancer cells in response to fatty acids. *Journal of carcinogenesis* 2009; 8(1): 17.
16. Lotfi M, Shahsavari S, FarhadiFar F. Evaluation of the incidence of the breast masses based on the pathological evidences in Sanandaj during 1374-78. *Scientific Journal Of Kurdistan University Of Medical Sciences* 2005; 36(10): 61-4.
17. Sharifi-Systani N, Sadeghian MH, Homaei F, Haghighi F. Immunohistochemical study of cell proliferation marker (Ki-67), estrogen and progesterone receptors expression in breast carcinoma , *Journal Of Birjand University Of Medical Sciences* 2006; 3(13): 38-44.
18. FakhrJou A, Taheri M, AghaZadeh A. The relationship between c-erb B-2 and axillary lymph node involvement in breast cancer, *Medical Journal Of Tabriz University Of Medical Sciences & Health Services* 2005; 3(27): 75-8.
19. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/probability-breast-cancer>.
20. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(22): 1643-8.
21. Bo Z, De-qi Y, Fei X. Biological markers as predictive factors of response to neoadjuvant taxanes and anthracycline chemotherapy in breast carcinoma. *Chinese medical journal* 2008; 121(5): 387-91.
22. Rhee J, Han SW, Oh DY, Kim JH, Im SA, Han W. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity

in node-negative breast cancer. BMC Cancer 2008; 8: 307.

23. 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; 4(8): 64-7.