Iranian Journal of Breast Diseases. 2023; 15(4):4-16.

Original Article

Evaluation of Receptor Conversion and HER2 Discordance between Primary and Metastatic Breast Cancer and Predictive Factors

Arefeh Saeedian[1,2], Marzieh Lahkari[1,2], Sahar Naderinasab[1,2], Reza Ghalehtaki[1,2], Ali Kazemian[1,2], Abbas Rahimi Foroushan[3], Vajiheh Hadavi[4]

[1]Radiation Oncology Research Center, Cancer Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2]Department of Radiation Oncology, Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
[4]School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Receive: 2022/07/02
Accepted: 2022/10/17

*Corresponding Author:
m-lashkari@tums.ac.ir

Ethics Approval:
IR.TUMS.IKHC.REC.1398.297

Abstract

Introduction: The majority of treatment decisions of breast cancer are currently determined primarily based on the state of the primary tumor receptors and the patient's functional status. However, changes in the status of hormone receptors at the site of metastasis have been observed with a high frequency in metastatic breast cancer; this study aimed to investigate the rate of receptor conversion and its impact on survival outcomes.

Method: The records of patients diagnosed with metastatic breast cancer who had been treated between 2013 and 2018 at the Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, were retrieved. Demographic and clinical information of patients and the prevalence of receptors in primary and metastatic masses were collected and analyzed using appropriate statistical tests.

Results: Of the 150 women with breast cancer, 31 (20.66%) had changes in ER, with 13 (41.93%) patients having a positive alteration and 18 (58.7%) having a negative change in metastatic compared with primary tumors. In 41 patients (27.33%) PR conversion had occurred, with gain of expression in 19 patients (46.34%) and loss of expression in 22 patients (53.66%). Finally, discordance in HER2 expression was observed in 23 cases (15.33%), of whom 12 (52.17%) showed positive conversion, while 11 patients (47.83%) had a negative conversion. The conversion of hormone receptors was mostly negative, whereas the change in HER2 was mostly positive. Receptor discordance was significantly higher in patients who had lymphovascular invasion compared with those who did not have lymphovascular invasion ($P = 0.023$). No significant relationship was observed between receptor conversion and the stage of the disease or the age of the patients.

Conclusion: It seems that patients with lymphovascular invasion are good candidates for re-evaluation of hormone receptor status in metastatic lesions. To determine which patients would benefit most from a biopsy of the metastatic tumor, more studies are required.

Keywords
Breast Cancer, Receptor Conversion, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER2

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]

[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women in Iran and around the world (1). Although there have been advances in the fields of diagnosis, screening, and treatment of breast cancer in the past decades, the overall survival of patients with metastatic cancer is still low(1). Since the presence or absence of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression have been shown to influence treatment plans, we should take a closer look at the phenotype and molecular structure of metastatic tumors to use a more efficient treatment plan.

Method and Materials

In this study, the records of all patients diagnosed with metastatic breast cancer at presentation or with a progressive disease treated between 2013 and 2018 were extracted from the archives of the Cancer Institute and analyzed. Demographic information, time of onset of disease symptoms, the presence of metastatic foci at the time of occurrence, time of occurrence of metastasis, hormone receptors status of the primary mass, and hormone receptors status of metastatic masses (tumors were considered hormone-receptor positive if at least 1% of the cells tested expressed a specific hormone) were extracted. Considering that the study was retrospective, only patients with available samples were included in the study.

Results

Of the 150 women with breast cancer whose medical records were retrieved, 31 (20.66%) had changes in ER, with 13 (41.93%) patients having a positive alteration and 18 (58.7%) having a negative change in metastatic compared with primary tumors. In 41 patients (27.33%) PR conversion had occurred, with gain of expression in 19 patients (46.34%) and loss of expression in 22 patients (53.66%). Finally, discordance in HER2 expression was observed in 23 cases (15.33%), of whom 12 (52.17%) showed positive conversion, while 11 patients (47.83%) had a negative conversion.

The mean age of the patients who did not have a change in the receptor status from primary to metastatic tumors was 48 y (range: 41-58 y), and in the patients with discordance in the receptor status, it was 47 y (range: 42-55 y) ($P = 0.374$). There was no significant difference in the number of cases with receptor status discordance across different stages of the disease ($P = 0.989$).

Table 1. Patients and tumor characteristics

variations	classification	n (%)
Age	20-30	8(5.33)
	31-40	26(17.33)
	41-50	52(34.66)
	51-60	37(25.66)
	61-70	18(12)
	71-80	8(5.33)
	81 and older	1(0.66)
Stage	Stage2	14(9.33)
	Stage3	55(36.66)
	Stage4	81(54)
Lymphovascular invasion	Positive	130(86.66)
	Negative	20(13.33)
Type of surgery	No surgery	36(24)
	Breast conservative surgery	17(11.33)
	Modified radical mastectomy	97(64)
Type of systemic therapy	Chemotherapy with hormone therapy	109(72.66)
	Chemotherapy without hormone therapy	41(27.33)

The distribution of receptor changes based on the presence or absence of lymphovascular involvement can be seen in Figure 5. A significantly greater number of patients with lymphovascular invasion had receptor conversion compared with the patients who did not have lymphovascular invasion ($P = 0.023$). Regarding hormone receptor conversion, receptor negativity and HER2 positivity occurred in metastatic tumors more frequently. Discordance in ER, PR, and HER2 between the primary and metastatic sites of breast cancer has been observed at different percentages in different studies. The percentage of change in receptors can be different because of the time interval between the occurrence of metastasis, the sampling error, and the limitations related to the immunohistochemistry technique (2, 3).

Evidence suggests that receptor status changes whereby all three receptors become negative or hormone receptors become negative and HER2 becomes positive occur with higher prevalence (2, 4). Changes in hormone receptors and HER2 have caused treatment plan modification in 14% to 62% of patients (5). From a clinical point of view, the negativity of hormone receptors shifts the treatment of patients toward chemotherapy, while hormone therapy can be enough for some patients with positive receptors.

More studies are needed regarding the role of lymphovascular invasion as a predictive factor for receptor conversion. Regarding the association between receptor conversion and demographic factors in our study, receptor conversion was not significantly correlated to age, initial stage, prior hormone therapy, or type of surgery. However, receptor conversion in patients with lymphovascular invasion was significantly greater than in patients without lymphovascular invasion. Similar studies have also investigated age, initial stage, prior hormone therapy, and receptor conversion but have not been able to show a significant association, although more studies are needed to investigate the predictive factors (5).

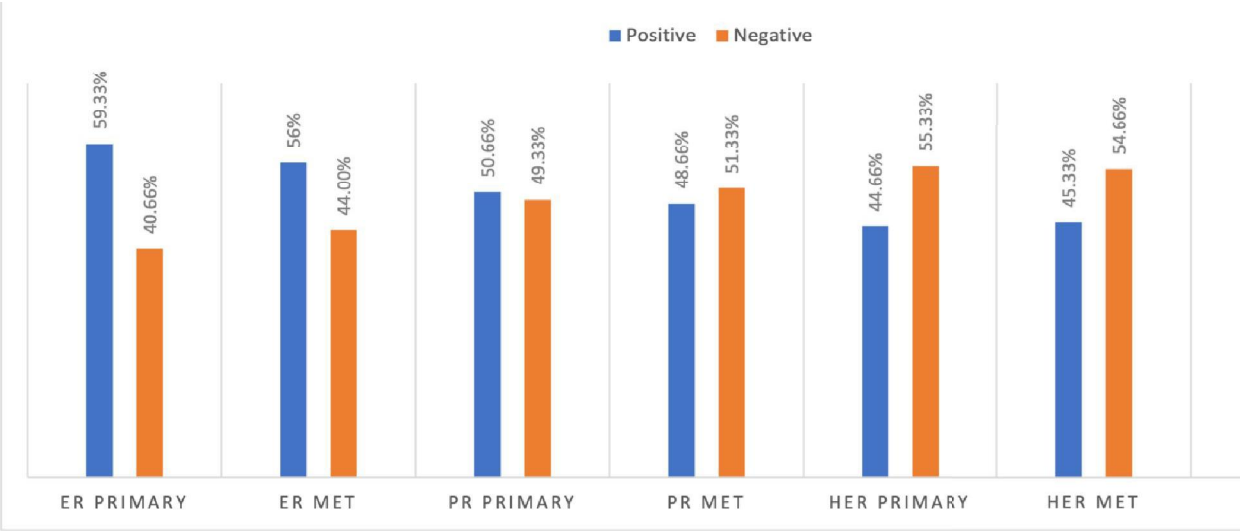


Figure 1. HER2 and Hormone Receptor frequency in primary and metastatic site

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

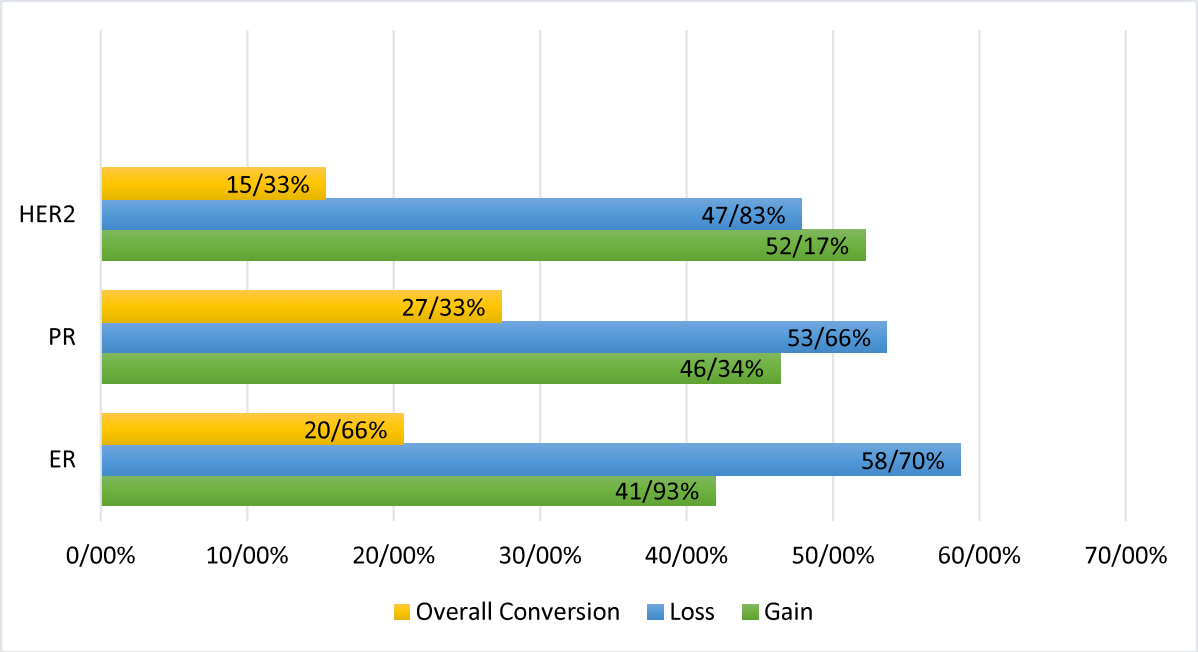


Figure 2. Frequency of Receptor conversion

Understanding predictive factors and their effects can be useful in cases where patients are concerned about rising treatment costs and in the doctor's decision to select patients for additional diagnostic evaluations such as immunohistochemical staining. Our study had limitations. Missing information in patients' files led to the small number of patients under investigation in this study. According to the available evidence, this is the first study that deals with the receptor expression discordance between the primary and metastatic sites in breast cancer and its related factors in Iran, which can be a sign of the heterogeneity of cancer biology. However, errors due to pathological staining should not be ignored as a confounding factor

Conclusion

More investigations on receptor conversion between primary and metastatic breast cancer and predictive factors, especially lymphovascular invasion, are needed to discover which patients would benefit most from additional diagnostic evaluations such as immunohistochemistry. Until further findings, patients with lymphovascular invasion should be considered for hormone receptor status re-evaluation in metastatic lesions.

Reffrences

1. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2016; 17(sup3):43-6.
2. Grinda T, Joyon N, Lusque A, Lefèvre S, Arnould L, Penault-Llorca F, et al. Phenotypic

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort. NPJ Breast Cancer. 2021; 7(1):41.

3. O'Hurley G, Sjöstedt E, Rahman A, Li B, Kampf C, Pontén F, et al. Garbage in, garbage out: A critical evaluation of strategies used for validation of immunohistochemical biomarkers. Mol Oncol. 2014; 8(4):783-98.
4. Yeung C, Hilton J, Clemons M, Mazzarello S, Hutton B, Haggar F, et al. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours-a review. Cancer and Metastasis Reviews. 2016; 35(3):427-37.
5. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, Gils CH van, Wall E van der, Moelans CB, Diest PJ van. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018; 110(6):568-80.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]

[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۱۶-٤ :(٤)۱۵؛ ۱٤۰۱

مقاله پژوهشی

بررسی فراوانی تغییر رسپتورهای هورمونی بین تومور اولیه و متاستازهای احشایی یا استخوانی در بیماران سرطان متاستاتیک پستان و ارتباط آن با عوامل دموگرافیک و بالینی

عارفه سعیدیان[۲،۱]، مرضیه لشکری[۲،۱]، سحر نادری نسب[۲،۱]، رضا قلعه تکی[۲،۱]، علـی کاظمیـان[۲،۱]، عباس رحیمی فروشان[۴]، وجیهه هادوی[۳]

[۱] مرکز تحقیقات پرتودرمانی سرطان، انستیتو کانسر امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۲] دپارتمان رادیوانکولوژی، انستیتو کانسر امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۳] دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۴] گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۴/۱۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۷/۲۵

* نویسنده مسئول:
m-lashkari@tums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: در سرتاسر جهان، شایع‌ترین بدخیمی و نخستین علت مرگ بر اثر سرطان در جامعه‌ی زنان، سرطان پستان است. ویژگی‌های بافتی تومور (وجود رسپتورهای استروژن، پروژسترون، HER2 و مرحله بیماری) از عوامل تعیین کننده برنامه درمانی است. در حال حاضر تصمیم‌گیری درمانی بیشتر براساس وضعیت رسپتورهای تومور اولیه و وضعیت عملکردی بیمار (توانایی جسمانی بیمار براساس معیارهای کارنوفسکی انجام می‌شود؛ اما در سرطان‌های متاستاتیک تغییر وضعیت رسپتورهای هورمونی در محل متاستاز با شیوع قابل‌توجهی گزارش شده است؛ با توجه به این‌که تاکنون در کشور ما مطالعه جامع و کاملی با هدف تعیین میزان شیوع این رخداد انجام نشده است، این مطالعه به بررسی این موارد می‌پردازد.

روش اجرا: پرونده‌های بیماران با تشخیص سرطان پستان متاستاتیک، که در بین سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۷ تحت درمان قرار گرفته بودند در بایگانی انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی دریافت و بررسی شدند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران و شیوع رسپتورها در توده اولیه و متاستاتیک از پرونده‌ها استخراج شد و با استفاده از آزمون‌های آماری مناسب تحلیل شدند.

یافته‌ها: ۱۵۰ خانم مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک وارد مطالعه شدند. رسپتور استروژن در۲۰/۶۶ درصد (۳۱نفر) موارد تغییر کرده است که از این بین در ۴۱/۹۳ درصد (۱۳نفر) بیماران تغییر به سمت مثبت شدن رسپتور و در ۵۸/۷ درصد (۱۸نفر) موارد به سمت منفی شدن بوده است. رسپتور پروژسترون، ۲۷/۳۳ درصد (۴۱نفر) تغییر کرده است که در ۴۶/۳۴ درصد (۱۹نفر) موارد مثبت و ۵۳/۶۶ درصد (۲۲نفر) منفی شده است و HER2 در ۱۵/۳۳درصد (۲۳نفر) در توده متاستاتیک نسبت به توده اولیه تغییر کرده است که در ۵۲/۱۷ درصد (۱۲نفر) مثبت و در ۴۷/۸۳ درصد (۱۱نفر) منفی شده است. تغییر رسپتورهای هورمونی بیشتر به‌صورت منفی شدن بیان رسپتور بوده است درحالی‌که تغییر HER2 به‌صورت افزایش بیان رسپتور پدیدار شده است. تغییر رسپتورها در بیمارانی که تهاجم لنفی عروقی داشتند به‌طور معناداری بیشتر از بیمارانی بود که تهاجم لنفی عروقی نداشتند (p-value = ۰/۰۲۵). همچنین ارتباط معنی‌داری بین تغییر رسپتور با مرحله بیماری اولیه و سن بیماران مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: مطالعات بیشتری در زمینه‌ی تغییرات رسپتوری و فاکتورهای مؤثر بر آن بین توده اولیه و متاستاتیک، به‌ویژه تهاجم لنفی عروقی موردنیاز است تا بیمارانی که بیشتر از بیوپسی مجدد از متاستاز سود می‌برند مشخص شود. از آنجا که تفاوت بین رسپتورها بین توده اولیه و متاستاتیک می‌تواند در تعیین نوع درمان بیماران بسیار مؤثر باشد، لذا توصیه می‌شود، تا انجام مطالعات بیشتر، در انتخاب بیماران جهت نمونه‌برداری مجدد ازنظر بررسی هورمونی در ضایعات متاستاتیک، بیماران با درگیری لنفی عروقی مدنظر قرار بگیرند.

کلید واژه‌ها: سرطان پستان، رسپتورهای هورمونی، رسپتور استروژنی، رسپتور پروژسترونی HER2

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

مقدمه

سرطان پستان در زنان گسترده‌ترین (شایع‌ترین) بدخیمی و عامل مرگ‌ومیر آن‌ها در ایران و سرتاسر جهان است (۱). آمارها نشان می‌دهد میزان مرگ‌ومیر در کشورهای درحال توسعه بیشتر از کشورهای توسعه‌یافته است. نارسایی در روش‌های غربالگری و روزآمد نبودن روش‌های درمانی می‌تواند در این زمینه مؤثر باشد (۱) گرچه در دهه‌های گذشته پیشرفت‌هایی در زمینه‌های تشخیص، غربالگری و درمان سرطان پستان به وجود آمده است اما همچنان امید به زندگی در بیماران با سرطان متاستاتیک، اندک است (۱). متاستازهای دوردست یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پستان است که تقریباً در میان یک سوم از بیماران رخ می‌دهد (۲). بررسی‌ها نشان داده‌اند که بروز متاستاز در همهٔ ارگان‌های بدن رخ می‌دهد؛ اما بیشترین بروز متاستاز در استخوان‌ها، ریه، کبد، غدد لنفاوی، دیوارهٔ قفسهٔ سینه و مغز دیده می‌شود (۳).

از آنجا که وضعیت بیان یا عدم بیان رسپتور استروژن، رسپتور پروژسترون و HER2 در تعیین برنامه‌ی درمانی ثابت شده است، به نظر می‌رسد باید نگاه دقیق‌تری به فنوتیپ و ساختار مولکولی تومورهای متاستاتیک داشته باشیم تا بتوانیم برنامه‌ی درمانی کارآمدتری را به کار بگیریم. استروژن یک هورمون استروئیدی است که اثر خود را با اتصال به رسپتورش در هسته آشکار می‌کند و می‌تواند تعداد فراوانی از ژن‌های القای رشد مانند رسپتور پروژسترون را بیان کند. آشکار شدن بیش از حد رسپتور استروژن در ۷۰ درصد (بالای یک درصد مثبت تلقی می‌شود) از سرطان‌های پستان مهاجم دیده می‌شود. سطح بیان این رسپتور می‌تواند به‌خوبی میزان پاسخ درمان ضد استروژن را پیش‌بینی کند (۴).

HER2 یک گیرنده‌ی تیروزین کیناز است؛ افزایش HER2 در ۲۰٪ از سرطان‌های پستان مهاجم دیده می‌شود (۵). افزایش HER2 با رشد و تکثیر سلول‌ها، پیامدهای ناخوشایند درمانی و پاسخ به درمان ضد HER2 همراه است. مطالعات فراوانی تأثیر trastuzumab را در مراحل آغازین، یا در دوره درمان بیماران متاستاتیک نشان داده‌اند (۶). به همین دلیل این دارو در برنامه استاندارد درمان بیماران HER2 مثبت تأیید شده است (۷).

درمان

تاکنون تعداد فراوانی از گایدلاین‌ها بر این باور هستند که در بیماران با متاستازهای در دسترس، باید نمونه‌برداری از توده‌ی متاستاتیک برای تأیید تشخیص متاستاز و بررسی ازنظر وضعیت رسپتور استروژن، رسپتور پروژسترون و HER2 انجام شود. گرچه به دلیل سختی نمونه‌برداری و افزایش هزینه و عوارضی مانند خونریزی و عفونت، در بیشتر موارد نمونه‌گیری انجام نمی‌شود (۸). با اینکه در کشور ما تاکنون مطالعه و بررسی همه‌جانبه‌ای درباره‌ی میزان و گستره‌ی جغرافیایی ابتلا به سرطان پستان انجام نشده است آمارها رشد تعداد بیماران و تفاوت آن در میان گروه‌های سنی مختلف را نشان می‌دهند. برآوردها نشان می‌دهند که متأسفانه میانگین سن ابتلا به سرطان پستان در کشور ما حدود ۱۰ سال کمتر از میانگین جهانی است(۹). به‌دلیل نبود برنامه‌ی جامع و همه‌گیر ملی غربالگری به روش ماموگرافی و ...، شوربختانه بیشتر بیماران زمانی که به مراحل پیشرفته‌ی سرطان می‌رسند برای درمان مراجعه و اقدام می‌کنند. این اقدام دیرهنگام فرد را به درمان‌های سنگین‌تر و تهاجمی‌تر نیازمند می‌کند.

بررسی و آگاهی از رسپتورهای استروژن و پروژسترون و HER2 همچنین میزان و چگونگی تغییر آن‌ها در روند تغییرات توده‌ی آغازین به توده‌ی متاستاتیک نقش تعیین کننده‌ای در زمینه‌ی برنامه‌ریزی درمان و درصد موفقیت‌آمیز بودن فرآیند درمان دارد. هدف این است که به بررسی جوانب گوناگون این بیماری و چگونگی تغییر رسپتورهای هورمونی و بقای بیماران و عوامل مؤثر بر آن‌ها در بین بیماران دارای سرطان پستان متاستاتیک بپردازیم.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

روش اجرای پژوهش

این مطالعه، تحت نظارت دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد اخلاق IR.TUMS.IKHC.REC.1398.297 در بیمارستان امام خمینی تهران انجام شد. در این مطالعه پرونده‌های همه‌ی بیماران با تشخیص سرطان پستان متاستاتیک که بین سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۷ خورشیدی تحت درمان قرارگرفته بودند از بایگانی انستیتو کانسر استخراج شده و مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک، زمان بروز علائم بیماری، وجود کانون‌های متاستاتیک به هنگام بروز، زمان بروز متاستاز، وضعیت رسپتورهای هورمونی توده اولیه، وضعیت رسپتورهای هورمونی متاستازها (رسپتورهای هورمونی بالای یک درصد مثبت تلقی می‌شد)، گردآوری شده در برگه‌های مشخصی ثبت گردید. حجم نمونه ۱۵۰ بیمار بود و باتوجه به اینکه مطالعه گذشته‌نگر بود فقط بیمارانی که نمونه در دسترس داشتند وارد مطالعه شدند و سایر بیماران وارد نشدند. سپس اطلاعات گردآوری شده با کدگذاری وارد نرم‌افزار آماری SPSS ver. 26 شده‌اند. با آزمون‌های $\chi 2$ برای یافتن ارتباط بین متغیرهای کیفی و Multiplevariate logistic/linear regression برای یافتن عوامل مستقل پیشگویی کننده‌ی میزان برگشت بیماری و ادامه‌ی زندگی فرد، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. تراز سطوح معنادار برای آزمون‌های به‌کار گرفته شده کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نمونه جمع‌آوری شده شامل ۱۵۰ خانم مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک است که طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۷ در بیمارستان امام خمینی تحت درمان بوده‌اند. تعداد بیماران براساس بازه سنی stage، بیماری، درگیری لنفی عروقی، نوع جراحی انحام شده و نوع درمان سیستمیک در جدول ۱ نشان داده شده است. لازم به ذکر است که درصد جراحی ماستکتومی کامل به‌دلیل درخواست بیمار و تعداد بیماران با stage بالاتر به‌صورت چشمگیری از جراحی حفظ پستان بیشتر می‌باشد. ۱۳۰ نفر از بیماران (۸۴/۶۶ درصد) در آغاز تشخیص، درگیری لنفی عروقی داشتند. در بررسی توده اولیه پستان رسپتور استروژن در ۵۹/۳۳ درصد موارد مثبت (بالای یک درصد مثبت تلقی می‌شود) و ۴۰/۶۶ درصد موارد منفی، رسپتور پروژسترون در ۵۰/۶۶ درصد موارد مثبت و ۴۹/۳۳ درصد موارد منفی و HER2 در ۴۴/۶۶ درصد موارد مثبت و ۵۵/۳۳ درصد موارد منفی بود. مواردHER2- 2 plus جهت تأیید نهایی تحت تست FISH قرار گرفته بودند. در بررسی توده متاستاتیک رسپتور استروژن در۵۶ درصد موارد مثبت و۴۴ درصد منفی بود. رسپتور پروژسترون در۴۸/۶۶درصد موارد مثبت و در ۵۱,۳۳ درصد موارد منفی و HER2 در۴۵,۳۳ درصد موارد مثبت و در۵۴,۶۶ درصد موارد منفی بود. نمودار ۱ فراوانی رسپتورهای استروژن، پروژسترون و HER2 در توده‌ی اولیه و توده‌ی متاستاتیک را نشان می‌دهد.

رسپتور استروژن در توده‌ی متاستاتیک در ۲۰/۶۶درصد موارد تغییر کرده بود که از این بین در ۴۱/۹۳ درصد بیماران تغییر به سمت مثبت شدن رسپتور (gain) و در ۵۸/۷ درصد موارد به سمت منفی شدن رسپتور (loss) بوده است. رسپتور پروژسترون در ۲۷/۳۳ درصد بیماران تغییر کرده است و HER2 در ۱۵/۳۳ درصد بیماران در توده متاستاتیک نسبت به توده اولیه پستان تغییر کرده است که در ۵۲/۱۷ درصد مثبت و در ۴۷/۸۳ درصد منفی شده است. نمودار ۲، فراوانی تغییر رسپتورها را نشان می‌دهد.

توزیع فراوانی تغییر رسپتورها در گروه‌های سنی مختلف در نمودار ۳ نشان داده شده است. میانگین سن در بیمارانی که تغییر در رسپتور نداشتند (۴۱-۵۸) ۴۸ سال و در بیمارانی که تغییر رسپتور داشتند (۴۲-۵۵) ۴۷ سال بوده است که تفاوت معناداری نداشتند (p-value= ۰/۳۷۴). تغییرات ۱رسپتور به مفهوم تغییر یکی از رسپتورهای ER,PR,HER2 می‌باشد و تغییر۲

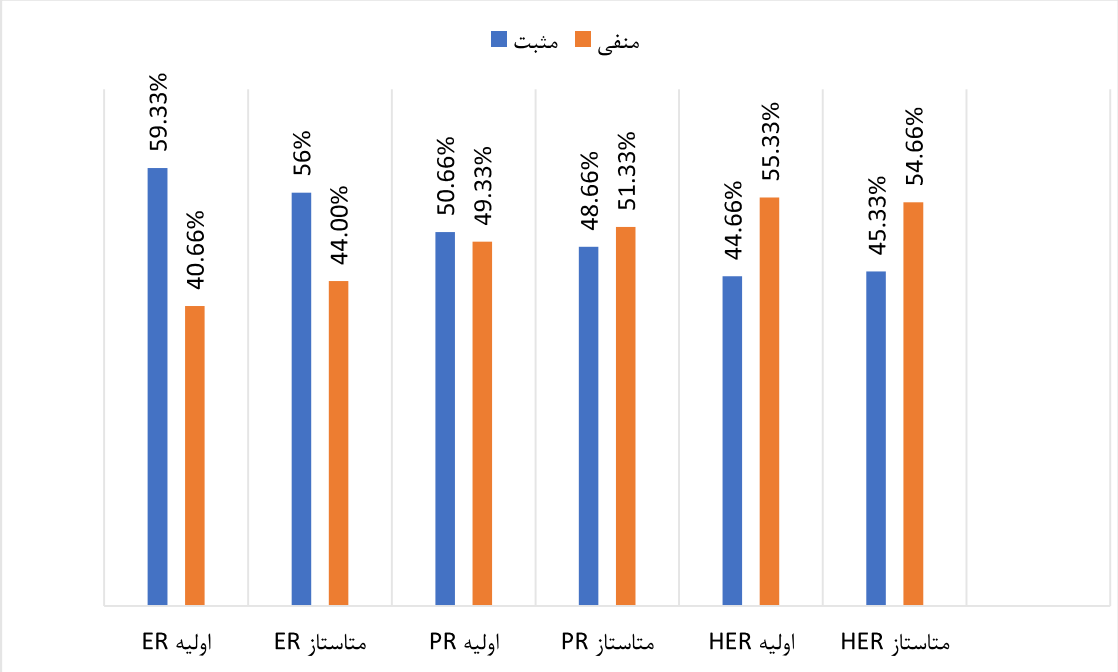
[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

رسپتور دو عدد از این ۳رسپتور و تغییر ۳ رسپتور به مفهوم تغییر هر ۳ می‌باشد)

فراوانی تغییر رسپتور در مراحل مختلف تفاوت معناداری ندارند (p-value= ۰/۹۸۹). توزیع تغییر رسپتور براساس وجود یا عدم وجود درگیری لنفی عروقی در نمودار ۵ دیده می‌شود. تغییر رسپتورها در بیمارانی که تهاجم لنفی عروقی داشتند به‌طور معناداری بیشتر از بیمارانی است که تهاجم لنفی عروقی نداشتند. (p-value = ۰/۰۲۳)

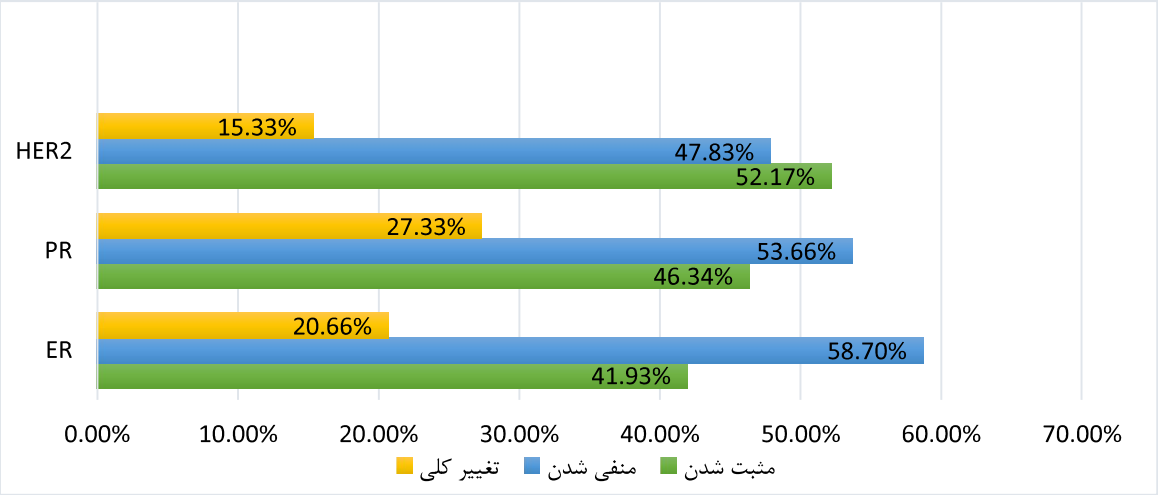
جدول۱- تعداد و درصد بیماران براساس متغیرهای سن، مرحله بیماری، درگیری لنفی عروقی، نوع جراحی و درمان سیستمیک

نوع متغیر	طبقه بندی	تعداد(درصد)
سن	۲۰-۳۰ سال	۸ نفر(۵,۳۳درصد)
	۳۰-۴۰ سال	۲۶ نفر(۱۷,۳۳درصد)
	۴۰-۵۰ سال	۵۲ نفر(۳۴,۶۶درصد)
	۵۰-۶۰ سال	۳۷ نفر(۲۵,۶۶درصد)
	۶۰-۷۰ سال	۱۸نفر(۱۲درصد)
	۷۰-۸۰	۸ نفر(۵,۳۳درصد)
	بالای ۸۰ سال	۱ نفر(۰,۶۶درصد)
مرحله بیماری	Stage 2	۱۴ نفر(۹,۳۳درصد)
	Stage 3	۵۵ نفر(۳۶,۶۶درصد)
	Stage 4	۸۱ نفر(۵۴درصد)
درگیری لنفی عروقی	وجود درگیری لنفی عروقی	۱۳۰ نفر(۸۶,۶۶درصد)
	عدم وجود درگیری لنفی عروقی	۲۰ نفر(۱۳,۳۳درصد)
نوع جراحی انجام شده	عدم انجام جراحی	۳۶ نفر(۲۴درصد)
	جراحی حفظ پستان	۱۷ نفر(۱۱,۳۳درصد)
	جراحی ماستکتومی کامل	۹۷ نفر(۶۴درصد)
نوع درمان سیستمیک	شیمی درمانی به همراه هورمون درمانی	۱۰۹ نفر(۷۲,۶۶درصد)
	شیمی درمانی بدون هورمون درمانی	۴۱ نفر(۲۷,۳۳درصد)

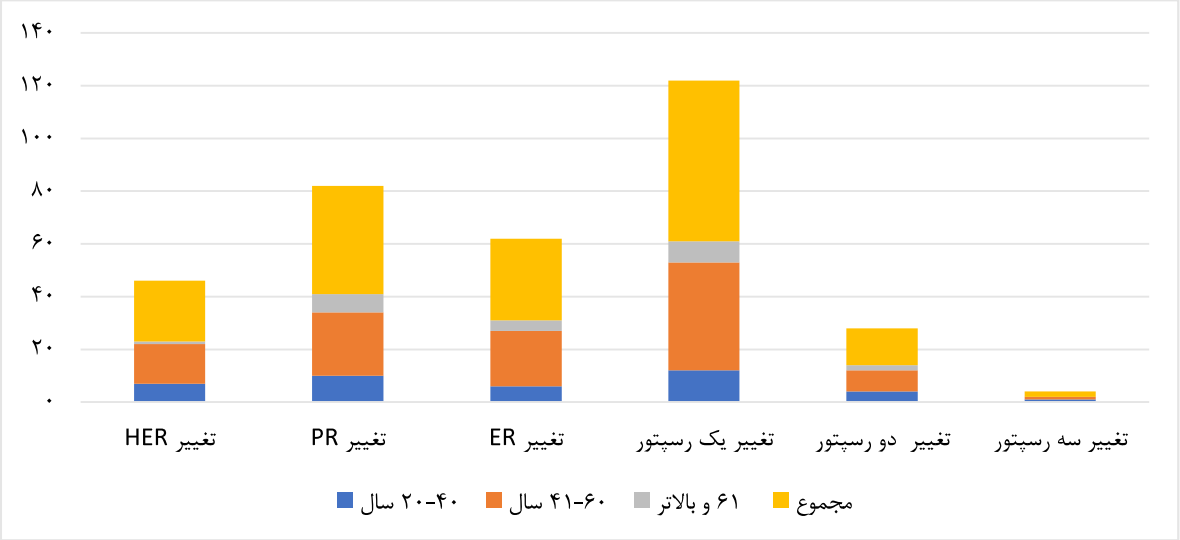


نمودار ۱- فراوانی رسپتورهای استروژن، پروژسترون و HER2 در توده اولیه و توده متاستاتیک

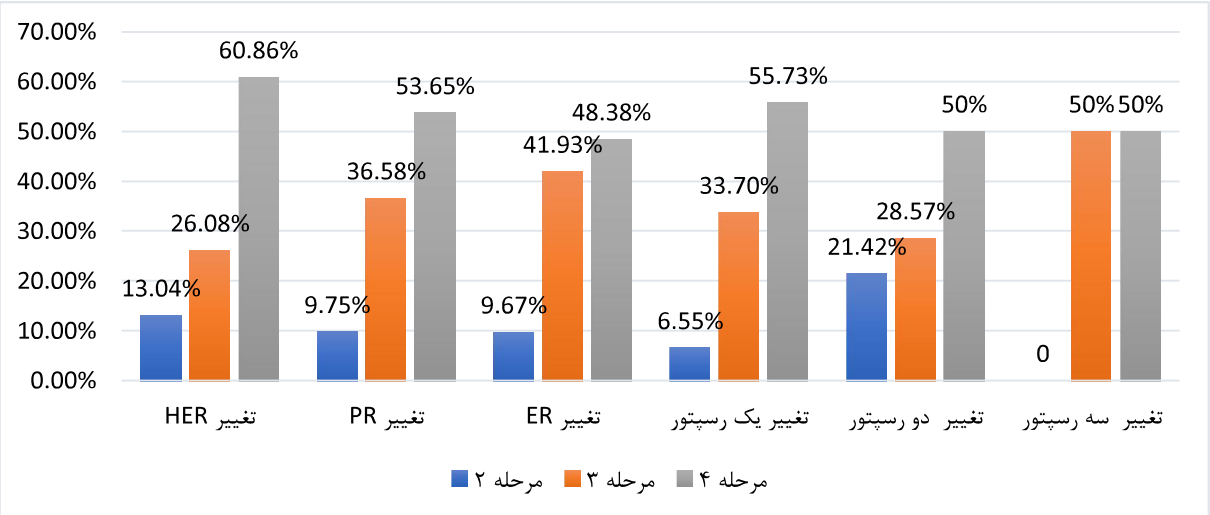
[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]



نمودار۲- فراوانی تغییر رسپتورها و HER2 در تومور اولیه و متاستاتیک بر اساس نحوه تغییر

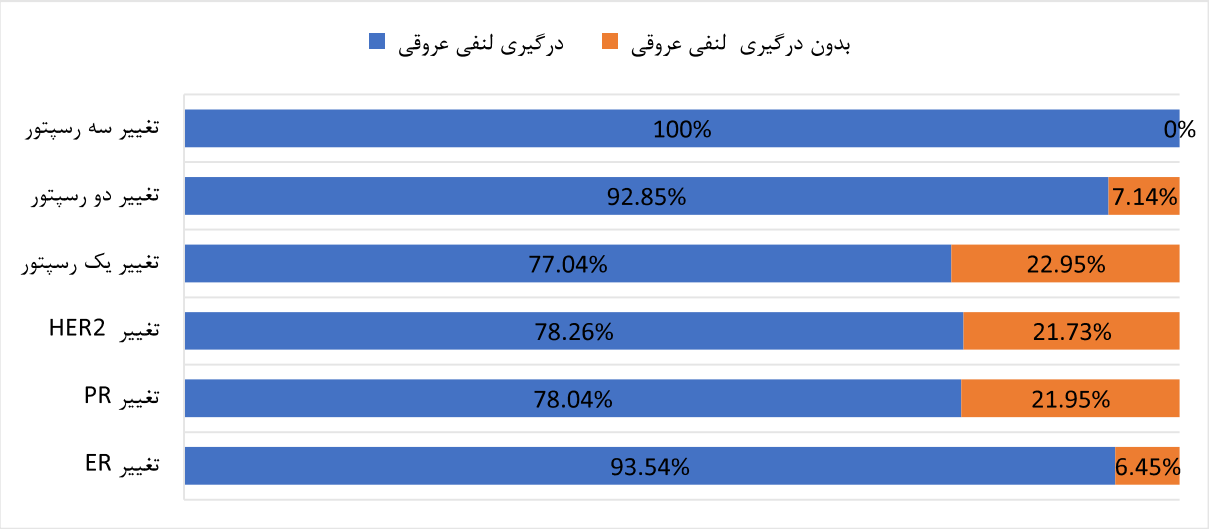


نمودار۳- تغییر رسپتورها در گروه‌های سنی مختلف



نمودار ۴ تغییر رسپتور براساس مرحله بیماری

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]



نمودار ۵- تغییر رسپتور براساس وجود تهاجم لنفی عروقی

بحث

در این مطالعه، رسپتور استروژن در توده‌ی متاستاتیک در ۲۰/۶۶ درصد موارد تغییر کرده بود که از این بین در ۴۱/۹۳ درصد بیماران تغییر به سمت مثبت شدن رسپتور (gain) و در ۵۸/۷ درصد موارد به سمت منفی شدن رسپتور (loss) بوده است. رسپتور پروژسترون در ۲۷/۳۳ درصد بیماران تغییر کرده است و HER2 در ۱۵/۳۳ درصد بیماران در توده متاستاتیک نسبت به توده اولیه پستان تغییر کرده است که در ۵۲/۱۷ درصد مثبت و در ۴۷/۸۳ درصد منفی شده است.

عدم تطابق رسپتور استروژن، رسپتور پروژسترون و HER2 بین توده پستان و توده متاستاتیک در مطالعات مختلف با درصدهای مختلف مطرح شده است. میزان تغییر رسپتورها می‌تواند به‌علت متفاوت بودن فاصله زمانی بین بروز متاستاز تا نمونه‌برداری و محدودیت‌های مربوط به اجرای IHC متفاوت باشد (۱۰, ۱۱). برای مثال Schrijver WAME و همکارانش در یک مطالعه سیستماتیک با بررسی داده‌های تلفیقی ۱۹/۳ درصد تغییر در رسپتور استروژن، ۳۰/۹ درصد تغییر در رسپتور پروژسترون و ۱۰/۳ درصد نیز تغییر HER2 را مطرح می‌کنند(۸). در مطالعه ما رسپتور استروژن در ۲۰/۶۶ درصد موارد، رسپتور پروژسترون ۲۷/۳۳ درصد موارد و HER2 در ۱۵/۳۳ درصد در توده متاستاتیک نسبت به توده اولیه پستان تغییر کرده است. در مورد رسپتورهای هورمونی، منفی شدن رسپتور در توده متاستاتیک و در مورد HER2 مثبت شدن آن با شیوع بیشتری رخ داد. در مطالعات مختلف هم تغییر رسپتور به صورت منفی شدن هر سه رسپتور و یا منفی شدن رسپتورهای هورمونی و مثبت شدن HER2 با شیوع بیشتری گزارش شده است (۱۰, ۱۲). تغییر رسپتور هورمونی و HER2، باعث تغییر برنامه درمانی در ۱۴ تا ۶۲ درصد از بیماران شده است (۸). از نظر کلینیکی، منفی شدن رسپتورهای هورمونی، درمان بیماران را بیشتر به سمت کموتراپی سوق می‌دهد. حال آنکه در رسپتورهای مثبت، درمان هورمونی تنها می‌تواند برای برخی بیماران کافی باشد. در مورد اثر تهاجم لنفی عروقی به‌عنوان فاکتور پیش‌گویی کننده تغییر رسپتوری نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

در بررسی ارتباط میزان تغییر رسپتور و عوامل دموگرافیک در این مطالعه، تغییر رسپتور با سن، مرحله اولیه، درمان هورمونی و نوع عمل جراحی ارتباط معناداری نداشت اما در بیمارانی که تهاجم لنفی عروقی داشتند تغییر رسپتور به‌طور معناداری از بیماران بدون تهاجم لنفی عروقی بیشتر بود. مطالعات مشابه نیز بررسی سن، مرحله بیماری و درمان هورمونی و تغییر رسپتور بررسی شده است که

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

ارتباط معناداری نشان نداده است، هرچند مطالعات بیشتری جهت بررسی فاکتورهای تأثیرگذار نیاز است (۸, ۱۳). این ارتباط می‌تواند در موارد عدم رضایت بیمار به انجام بیوپسی تهاجمی مجدد یا نگرانی از بالارفتن هزینه‌های درمانی بیماران، در تصمیم‌گیری پزشک جهت انتخاب بیماران برای بیوپسی مجدد، کمک کننده باشد.

در مواردی که وضعیت رسپتور استروژنی و پروژسترونی و HER2 بین تومور اولیه و توده متاستاتیک در سرطان پستان متفاوت است تصمیم‌گیری درمانی به‌شدت تحت تأثیر قرار خواهد گرفت. از این رو، نوع درمان، براساس IHC برای توده اولیه و توده متاستاتیک ازنظر درمان هورمونال، شروع یا عدم شروع کموتراپی مجدد و درمان‌های متنوع Anti-HER2 می‌تواند متفاوت باشد. با توجه به اهمیت وضعیت رسپتورهای استروژن، پروژسترون و HER2 در تعیین برنامه درمانی بیماران سرطان پستان متاستاتیک، بیوپسی از ضایعه متاستاتیک در برخی از گایدلاین‌ها توصیه شده است اما نبود آن در تمامی گایدلاین‌ها و دلایل دیگری چون عدم همکاری بیماران موجب شده تا انجام بیوپسی ضایعه متاستاتیک به‌طور روزمره انجام نشود(۱۲). در برخی مطالعات همانند مطالعه منگ و همکاران وی و مطالعه Grinda T و همکارانش تغییر چندباره رسپتورها مطرح شده و توصیه می‌کند در طول پروسه بیماری متاستاتیک وضعیت رسپتورها چند بار ارزیابی شود(۱۰, ۱۴).

محققان فرض کرده‌اند تفاوت در پیش‌آگهی ممکن است به‌دلیل تفاوت در ویژگی‌های بیولوژیکی تومور اولیه و تومور متاستاتیک باشد و ثابت شده است که سطح بیان گیرنده‌های هورمونی و HER2 با پیش‌آگهی سرطان پستان مرتبط است (۱۵). طبق مطالعه مقدس‌زاده و همکاران که به اثرات متقابل رسپتورهای هورمونی در نمونه اولیه پرداخته است، الگوی بیان رسپتور در ایران با سایر کشورهای منطقه متفاوت بوده است و در تعیین پیش‌آگهی بیماران تأثیرگذار بوده است(۱۶). هرچند، اینکه تغییر رسپتورها در متاستاز سرطان پستان موجب تغییر در پیامدهای بیماری شود همچنان مورد سؤال است(۸).

مطالعه ما از محدودیت‌هایی نیز برخوردار بود. نقص در اطلاعات پرونده‌های بیماران منجر به تعداد کم بیماران تحت بررسی در این مطالعه شد. بر طبق شواهد موجود، این مطالعه، اولین مطالعه‌ای است که به تغییرات الگوی بیان رسپتور بین توده اولیه و متاستاتیک و عوامل مرتبط با آن در ایران می‌پردازد که می‌تواند نشانه هتروژن بودن بیولوژی سرطان باشد، هرچند، اشتباهات ناشی از تشخیص پاتولوژی رنگ‌آمیزی (IHC) را به‌عنوان عامل مخدوش کننده نباید نادیده گرفت. بنابراین توصیه می‌شود مطالعات بیشتری درزمینه‌ی تغییرات رسپتوری و فاکتورهای مؤثر بر آن در کشور انجام پذیرد تا قدرت تعمیم‌پذیری نتایج را بالا ببرد.

نتیجه‌گیری

مطالعات بیشتری درزمینه‌ی تغییرات رسپتوری و فاکتورهای مؤثر بر آن بین توده اولیه و متاستاتیک سرطان سینه، به‌ویژه تهاجم لنفی عروقی موردنیاز است تا بیمارانی که بیشتر از بیوپسی مجدد از متاستاز سود می‌برند مشخص شود. از آنجا که تفاوت بین رسپتورها بین توده اولیه و متاستاتیک می‌تواند در تعیین نوع درمان بیماران بسیار مؤثر باشد، لذا توصیه می‌شود، تا انجام مطالعات بیشتر، در انتخاب بیماران جهت نمونه‌برداری مجدد از نظر بررسی هورمونی در ضایعات متاستاتیک، بیماران با درگیری لنفی عروقی مدنظر قرار بگیرند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافع در پژوهش حاضر وجود ندارد.

تشکر

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتر وجیهه هادوی جهت دریافت مدرک پزشکی عمومی می‌باشد.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]

References

1. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2016; 17(3):43-6.
2. Hoefnagel LD, Vijver MJ van de, Slooten H-J van, Wesseling P, Wesseling J, Westenend PJ, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. Breast Cancer Research. 2010; 12(5):R75.
3. Lin Y, Yin W, Yan T, Zhou L, Di G, Wu J, et al. Site-specific relapse pattern of the triple negative tumors in Chinese breast cancer patients. BMC Cancer. 2009; 9(1):342.
4. Oesterreich S, Davidson NE. The search for ESR1 mutations in breast cancer. Nat Genet. 2013; 45(12):1415-6.
5. Zhang ML, Peng P, Wu CX, Gong YM, Zhang SW, Chen WQ, et al. [Report of breast cancer incidence and mortality in China registry regions, 2008-2012]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2019; 41(4):315-20.
6. Hudis CA. Trastuzumab- Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. New England Journal of Medicine. 2007; 357(1):39-51.
7. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. The Lancet. 2017; 389(10087):2415-29.
8. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, Gils CH van, Wall E van der, Moelans CB, Diest PJ van. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018; 110(6):568-80.
9. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer--a case-control study in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2005; 6(3):370-5.
10. Grinda T, Joyon N, Lusque A, Lefèvre S, Arnould L, Penault-Llorca F, et al. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort. NPJ Breast Cancer. 2021; 7(1):41.
11. O'Hurley G, Sjöstedt E, Rahman A, Li B, Kampf C, Pontén F, et al. Garbage in, garbage out: A critical evaluation of strategies used for validation of immunohistochemical biomarkers. Mol Oncol. 2014; 8(4):783-98.
12. Yeung C, Hilton J, Clemons M, Mazzarello S, Hutton B, Haggar F, et al. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours-a review. Cancer and Metastasis Reviews. 2016; 35(3):427-37.
13. Kotecha R, Tonse R, Rubens M, McDermott MW, Odia Y, Appel H, et al. Systematic review and meta-analysis of breast cancer brain metastasis and primary tumor receptor expression discordance. Neurooncol Adv. 2021; 3(1).
14. Meng X, Song S, Jiang Z-F, Sun B, Wang T, Zhang S, et al. Receptor conversion in metastatic breast cancer: a prognosticator of survival. Oncotarget. 2016; 7(44):71887-903.
15. Walter V, Fischer C, Deutsch TM, Ersing C, Nees J, Schütz F, et al. Estrogen, progesterone, and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary and metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2020; 183(1):137-44.
16. Moghadaszadeh M, Nikanfar A, Hemati M, Moghadaszadeh M. Interaction between HER-2 and Hormone Receptors in Breast Cancer. Iranian Journal of Breast Diseases. 2009; 2(3 and 4):7-11.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.1.1]

[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.4]