

## تعیین فراوانی فاکتورهای پیش آگهی دهنده در سرطان پستان و بررسی ارتباط آنها با یکدیگر، سن و وضعیت منوپوز بیماران

دکتر فریدون سیرتی\*، دکتر آزاده قهاری\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** سرطان پستان، سر دسته علل مرگ ناشی از سرطان در زنان ۴۰ تا ۴۴ سال می‌باشد و شایعترین سرطان با محل مشخص در زنان است. احتمال بروز این بیماری ۱ نفر به ازاء هر ۸ زن می‌باشد. بعضی فاکتورها مانند اندازه تومور، مرحله پاتولوژیک تومور، نوع تومور، وضعیت غدد لنفاوی زیر بغل، ریسپورهای هورمونی استروژن و پروژسترون و P53 و HER-2-NEU در تعیین پیش آگهی تومور و تعیین خط مشی درمان، مؤثر هستند. در این تحقیق به بررسی فراوانی چهار فاکتور آخر و ارزیابی ارتباط آنها با یکدیگر و با منوپوز و سن پرداخته می‌شود.

**مواد و روش‌ها:** طی یک دوره سه ساله، ۲۰۰ بیمار که تشخیص پاتولوژیک سرطان پستان داکتال یا لوبولار داشتند، به روش ایمونوهیستوشیمیایی تحت بررسی از نظر ER, PR, P53 و HER-2-NEU قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** همه بیماران، در این بررسی، جنسیت مؤنث داشتند و میانگین سنی آنها ۴۹/۶+۱۱/۳۶ سال بوده، در محدوده سنی ۲۶ تا ۸۱ سال قرار داشتند. گیرنده استروژن در ۱۴۲ مورد (۷۱ درصد)، گیرنده پروژسترون در ۱۳۱ مورد (۶۵/۵ درصد)، P53 در ۶۳ مورد (۳۱/۵ درصد) و HER-2-NEU در ۱۴۳ مورد (۷۱/۵ درصد) مشاهده شد.

بین وجود گیرنده استروژن و وجود گیرنده پروژسترون رابطه مستقیم معنی داری وجود داشت ( $P < 0.05$ ) که کاملاً با مکانیسم عملکرد این گیرنده‌ها قابل توجیه است. بین وجود P53 - گیرنده استروژن و P53 - گیرنده پروژسترون نیز رابطه معکوس معنی دار وجود داشت. در مورد سن، فقط بین وجود ER و سن بیماران رابطه مستقیم معنی دار دیده شد. بین هیچ کدام از این مارکرها و منوپوز رابطه معنی داری مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** وجود HER-2-NEU نشانه پروگنوز بدتر و پاسخ بهتر به شیمی درمانی می‌باشد. تفاوت بارزی که نتایج این مطالعه با کتب مرجع داشت، در زمینه فراوانی HER-2-NEU بود، به طوری که در این بررسی شیوع آن معادل ۷۱/۵ درصد بود در حالیکه کتب مرجع شیوع حدود ۲۵ درصد و بعضی مطالعات شیوع ۳۷ درصد را ذکر نموده‌اند که می‌تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی باشد.

### واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، فاکتورهای پیش آگهی دهنده، سن

نویسنده پاسخگو: دکتر فریدون سیرتی

تلفن: ۸۸۷۵۱۴۰۱

Email: Eshtiagh\_gh @Yahoo.com

\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، انستیتو کانسر

\*\* پزشک عمومی، دانشکده علوم پزشکی تهران

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۰۲/۰۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۰۸/۲۰

## زمینه و هدف

سرطان پستان شایعترین سرطان با محل مشخص (Site Specific) در زنان بوده، سر دستۀ علل مرگ ناشی از سرطان در زنان ۴۰ تا ۴۴ سال و دومین علت مرگ ناشی از سرطان، پس از سرطان ریه در زنان محسوب می‌شود. سرطان پستان به تنهایی ۳۳٪ از کل سرطان‌های زنان را به خود اختصاص می‌دهد.<sup>۱</sup>

باتوجه به شیوع بالا و پیامدهای جسمی - روانی و اقتصادی - اجتماعی این بیماری در جمعیت زنان و خانواده‌های آنها، لزوم بررسی هر چه بیشتر در مورد جنبه‌های مختلف این بیماری، در جهت بهبود پیامدها و افزایش طول عمر و کیفیت زندگی مبتلایان، به وضوح نمایان می‌گردد. امروزه جهت تسهیل در تخمین و پیشگویی پیامدها در بیماران مبتلا به سرطان پستان و تعیین میزان پاسخ‌دهی به درمان، اقدام به بررسی عوامل متعددی تحت عنوان عوامل پیش‌آگهی دهنده (Prognostic Factors) و عوامل تعیین‌کننده خط‌مشی درمان (Predictive Factors) شده است. عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی، نشانگرهای مولکولی بافتی هستند که با کمک آنها حیات فارغ از بیماری (Disease Free Survival) و حیات کلی بیمار (Overall Survival) را تخمین می‌زنند. هدف از تعیین نشانگرهای پیش‌آگهی دهنده، به دست آوردن اطلاعاتی است که با کمک آنها بتوان به خصوصیات علاقه‌بر خصوصیات بالینی تومور دست یافت و مستقل از این خصوصیات، بیماران را به زیر گروه‌های پرخطر و کم‌خطر تقسیم کرد. همچنین با کمک این نشانگرها باید بتوان تشخیص داد که کدام بیمار از درمان کمکی (Adjuvant) بیشتر سود خواهد برد. از عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی که در این مقاله به آنها اشاره شده است، می‌توان به رسپتور استروژن (ER)، رسپتور پروژسترون Her-2/neu, P53, (PR) اشاره کرد.

Her-2، یک گیرنده‌ی عوامل رشد اپیدرمی است که اگر با تولید بیش از حد (Over Expression) روبرو گردد، باعث پیدایش خصوصیات تهاجمی تومور، کوتاه بودن دوره فراغت از بیماری و کوتاه بودن طول عمر کلی بیمار می‌گردد.<sup>۱-۸</sup>

ژن P53، نقشی اصلی در توقف چرخه سلولی، ترمیم DNA و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی ایفا می‌نماید. جهش در ژن تولیدکننده پروتئین P53 با افزایش فعالیت تزایدی و گرید هسته‌ای و نیز با تولید بیشتر Her-2، در پروگنوز و پاسخ به

درمان سرطان پستان نقش دارد. در واقع P53 مثبت در سرطان پستان، پیش‌آگهی بدتری برای این بیماران تخمین می‌زند.<sup>۱۱-۱۴</sup> رسپتورهای استروئیدی ER, PR، پروتئین‌های رسپتوری مخصوص هورمون‌های استروژن و پروژسترون هستند. حضور رسپتور استروژن موجب پاسخ به درمان با همه انواع درمان‌های اندوکروئیدی می‌گردد. علاوه بر این چون تولید رسپتور با اتصال استروژن به رسپتورش فعال می‌گردد، حضور این رسپتور نیز با پاسخ به درمان‌های هورمونال در ارتباط است.

اگر هر دوی این رسپتورها در تومور وجود داشته باشند احتمال پاسخ در Hormone Addition or Blockade، ۸۰٪ می‌باشد، احتمال اینکه تومور به درمان هورمونی حساس باشد، با افزایش سن و زمان تشخیص افزایش می‌یابد، به طوری که شیوع ER مثبت در افراد قبل از منوپوز، ۵۷٪ و در افراد پس از منوپوز ۷۸٪ است. بنابراین شیوع تومورهای ER منفی در افراد جوان بیشتر است و این افراد نیاز بیشتری به شیمی‌درمانی دارند. اما ارتباط بین سن و پروژسترون چندان معنی‌دار نبوده است.<sup>۲</sup>

همان‌طور که گفته شد یک فاکتور پیش‌آگهی دهنده یک معیار بیولوژیکی یا بالینی است که با بقاء کلی یا فارغ از بیماری در غیاب درمان سیستمیک و کمکی در ارتباط است.<sup>۴</sup> فاکتورهای جدید زیادی برای تعیین پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان کشف شده است. Her-2, P53, ER, PR از جمله عواملی هستند که در کشور ما به طور معمول سنجیده می‌شوند. سن نیز یک عامل مهم است. شیوع سرطان پستان با افزایش سن افزایش می‌یابد و نیز همان‌طور که می‌دانیم سرطان پستان در خانم‌های جوانتر، پروگنوز بدتری دارد. یائسگی نیز به عنوان یک عامل مؤثر بر روی سرطان پستان، با تغییراتی که در سطوح استروژن ایجاد می‌نماید، بر روی این بیماری تأثیر می‌گذارد. ایجاد یائسگی در سنین بالاتر با افزایش خطر سرطان پستان همراه بوده است. لذا با توجه به اطلاعات مختلف و گاهی ضد و نقیض که در تحقیقات گذشته در مورد این فاکتورها، ارائه شده بود و فقدان یک تحقیق جامع که بر روی همه این عوامل که در کشور ما به طور معمول سنجیده می‌شوند، انجام شده باشد بر آن شدیم تا رابطه این چهار فاکتور را با سن و منوپوز که از عوامل مؤثر در ایجاد سرطان پستان هستند ارزیابی کنیم. از طرف دیگر دانستن هم‌سویی بین این عوامل و رابطه این عوامل با سایر علت‌ها به تخمین دقیق‌تر و آسان‌تر عاقبت

تشخیص توده پستان در دو مرکز ذکر شده تحت بیوپسی یا عمل جراحی قرار گرفته بودند. گزارش پاتولوژی توده، سرطان پستان داکتال یا لوبولر بوده است.

از ۲۰۰ نفر خانمی که مورد بررسی قرار گرفتند، ۱۱۰ نفر (۵۵٪) قبل از منوپوز و ۹۰ نفر (۴۵٪) پس از منوپوز بودند. فراوانی موارد ER مثبت ۱۴۲ نفر (۷۱٪) و ER منفی ۵۸ نفر (۲۹٪) بوده است. موارد PR مثبت ۱۳۱ نفر (۶۵/۵٪) و PR منفی ۶۹ نفر (۳۴/۵٪) بود. فراوانی موارد P53 مثبت ۶۳ نفر (۳۱/۵٪) و موارد P53 منفی ۱۳۷ نفر (۶۸/۵٪) بوده است. فراوانی Her-2 مثبت ۱۴۳ نفر (۷۱/۵٪) و Her-2 منفی ۵۷ نفر (۲۸/۵٪) بود. ارتباط بین وضعیت Her-2 و منوپوز بیماران با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square بررسی شد که ارتباط معنی داری بین وضعیت Her-2 و منوپوز دیده نشد ( $P=0/۸۳۸$ ). از موارد Her-2 مثبت، ۷۸ نفر (۵۴/۵٪) قبل از منوپوز و ۶۵ نفر (۴۵/۵٪) پس از منوپوز بودند (جدول ۱). از موارد Her-2 منفی ۳۲ نفر (۵۶/۱٪) قبل از منوپوز و ۲۵ نفر (۴۳/۹٪) پس از منوپوز بودند.

ارتباط بین وضعیت ER و منوپوز، با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square، ارتباط معنی داری را بین وضعیت ER و منوپوز نشان نداد ( $P=0/۰۵۶$ ). از موارد ER مثبت، ۷۲ نفر (۵۰/۷٪) قبل از منوپوز و ۷۰ نفر (۴۹/۳٪) پس از منوپوز بودند (جدول ۱). از موارد ER منفی، ۳۸ نفر (۶۵/۵٪) در دوره پره منوپوز و ۲۰ نفر (۳۴/۵٪) در دوره پست منوپوز قرار داشتند.

جدول ۱- بررسی رابطه بین عوامل پیش آگهی و منوپوز

مقدار P	پس از منوپوز	قبل از منوپوز	
۰/۰۵۶	٪۴۹/۳	٪۵۰/۷	ER مثبت
۰/۹۸۸	٪۴۵/۰	٪۵۵/۰	PR مثبت
۰/۳۰۵	٪۳۹/۷	٪۶۰/۳	P53 مثبت
۰/۸۳۸	٪۴۵/۵	٪۵۴/۵	Her-2 مثبت

ارتباط بین وضعیت PR و منوپوز، با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square سنجیده شد که ارتباط معنی داری بین این دو متغیر دیده نشد ( $P=0/۹۸۸$ ). از موارد PR مثبت، ۷۲ نفر (۵۵٪) قبل از منوپوز و ۵۹ نفر (۴۵٪) پس از منوپوز بودند (جدول ۱). از موارد PR منفی، ۳۸ نفر (۵۵/۱٪) پیش از منوپوز و ۳۱ نفر (۴۴/۹٪) پس از منوپوز بودند.

بیماری کمک می‌کند. امروزه عوامل متعددی در زمینه تعیین پیش آگهی و تخمین خط مشی درمان مطرح شده‌اند که همه آنها با هم همسو نیستند، برخی مطلوب و برخی نامطلوبند، بدین ترتیب با توجه به تعدد علل، ابهام در تعیین پیش آگهی بیماران به وجود آمده است. به همین علت شناختن دو یا چند عامل که به صورت هم جهت عمل می‌کنند کمک شایانی به تعیین عاقبت این بیماران می‌کند.

انجام این مطالعه می‌تواند زمینه‌ساز پژوهش‌های آینده در مورد ارتباط فاکتورهای مربوط به منوپوز با پیش آگهی سرطان پستان و همچنین پژوهش در زمینه اثر بخشی درمان‌های مختلف با توجه به این عوامل باشد.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش به صورت یک مطالعه توصیفی - تحلیلی بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان که با شکایت توده پستان به درمانگاه جراحی مرکز سرطان بیمارستان امام خمینی و یک مطب خصوصی در شهر تهران، در طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۳ مراجعه کرده بودند، انجام شده است. در این بیماران، تشخیص سرطان پستان، براساس گزارش آسیب‌شناسی اثبات شده بود. بیماران این پژوهش از نظر ER, PR, P53 و Her-2 تحت بررسی ایمونوهیستوشیمیایی قرار گرفتند. سن بیماران از پرونده آنان استخراج گردید و گروه‌بندی بیماران براساس دو شیوه تقسیم‌بندی سنی به صورت (۱) سن کمتر یا مساوی ۴۵ سال، سن ۴۵ تا ۵۵ و سن بیشتر از ۵۵ سال، و نیز (۲) سن کمتر از یا مساوی ۵۰ سال و سن بالای ۵۰ سال، انجام پذیرفت.

فرم‌های اطلاعاتی مربوط به هر متغیر برای هر یک از بیماران تکمیل گردید. در نهایت این گروه از بیماران به کمک نرم‌افزار SPSS 11.5 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. فراوانی ER, PR, P53 و Her-2 و همچنین ارتباط بین هر کدام از چهار عامل ذکر شده؛ سن و وضعیت منوپوز بیماران با روش تک متغیره و استفاده از آزمون‌های Chi-Square و t-test از لحاظ آماری بررسی شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان حد معنی دار آماری و فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ تعیین گردید.

## یافته‌ها

بیماران مورد مطالعه ۲۰۰ خانم با متوسط سنی ۴۹/۶۵، انحراف معیار ۱۱/۳۶ و محدوده سنی ۲۶ تا ۸۱ سال بودند که با

آماري معنی داری را بین این دو متغیر نشان نداد ( $P=0/456$ ). تعداد ۶۳ نفر P53 مثبت، با میانگین سنی  $47/74 \pm 11/89$  و ۱۳۷ نفر P53 منفی، با میانگین سنی  $50/07 \pm 11/12$  بودند (جدول ۲). با توجه به مطالعات قبلی که در آنها افراد تحت مطالعه به گروه‌های سنی مختلف تقسیم شده بودند سن را به دو صورت تقسیم‌بندی کردیم و در هر گروه سنی به مطالعه روابط بین فاکتورها با سن پرداختیم که نتایج به شرح زیر شد:

#### تقسیم‌بندی سنی اول

در این تقسیم‌بندی افراد به سه گروه تقسیم شدند:

(الف) سن کمتر یا مساوی ۴۵: ۷۶ نفر (۳۸٪) در این گروه قرار داشتند؛ (ب) سنین بین ۴۶ تا ۵۵ سالگی: ۷۰ نفر (۳۵٪) در این گروه قرار داشتند؛ (ج) سنین بیش از ۵۵ سالگی: ۵۴ نفر (۲۷٪) در این گروه قرار داشتند.

رابطه بین ER و سن، با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** بررسی شد که ارتباط معنی داری بین سن و ER دیده نشد ( $P=0/171$ ). در گروه سنی الف، ۴۹ نفر (۶۴/۵٪) ER مثبت و ۲۷ نفر (۳۵/۵٪) ER منفی بودند. در گروه سنی ب، ۵۰ نفر (۷۱/۴٪) ER مثبت و ۲۰ نفر (۲۸/۶٪) ER منفی را شامل می‌شد. در گروه سنی ج، ۴۳ نفر (۷۹/۶٪) ER مثبت، و ۱۱ نفر (۲۰/۴٪) ER منفی، قرار داشتند.

بررسی رابطه بین PR و سن، با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** انجام گرفت که ارتباط معنی داری بین سن و وضعیت PR مشاهده نشد ( $P=0/293$ ). در گروه سنی الف، ۴۸ نفر (۶۳/۲٪) PR مثبت و ۲۸ نفر (۳۶/۸٪) PR منفی بودند. در گروه سنی ب، ۴۳ نفر (۶۱/۴٪) PR مثبت و ۲۷ نفر (۳۸/۶٪) PR منفی بودند. در گروه سنی ج، ۴۰ نفر (۷۴/۱٪) PR مثبت و ۱۴ نفر (۲۵/۹٪) PR منفی بودند.

رابطه بین P53 و سن، با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** بررسی شده که ارتباط معنی داری بین سن و وضعیت P53 رؤیت نشد ( $P=0/741$ ). در گروه سنی الف، ۲۴ نفر (۳۱/۶٪) P53 مثبت، و ۵۲ نفر (۶۸/۴٪) P53 منفی، بودند. در گروه سنی ب ۲۴ نفر (۳۴/۳٪) P53 مثبت، و ۴۶ نفر (۶۵/۷٪) P53 منفی بودند. در گروه سنی ج ۱۵ نفر (۲۷/۸٪) P53 مثبت، و ۳۹ نفر (۷۲/۷٪) P53 منفی، بودند.

بررسی رابطه بین Her-2 و سن، با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** رابطه معنی داری بین سن و وضعیت

ارتباط بین وضعیت P53 و منوپوز، با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** ارتباط معنی داری بین وضعیت P53 و منوپوز نشان نداد ( $P=0/305$ ). از موارد P53 مثبت، ۳۸ نفر (۶۰/۳٪) قبل از منوپوز و ۲۵ نفر (۳۹/۷٪) پس از منوپوز بودند (جدول ۱). از موارد P53 منفی، ۷۲ نفر (۵۲/۶٪) قبل از منوپوز و ۶۵ نفر (۴۷/۴٪) پس از منوپوز بودند.

برای بررسی رابطه بین سن و هر کدام از این فاکتورها یک بار بدون گروه‌بندی سنی، سن را به عنوان یک متغیر کمی در نظر گرفتیم و به بررسی روابط پرداختیم که نتایج به شرح زیر ارائه می‌شود:

بررسی رابطه بین Her-2 و سن، با استفاده از آزمون **Independent Samples Test** رابطه معنی داری را بین سن و Her-2 نشان نداد ( $P=0/901$ ). تعداد ۱۴۳ نفر Her-2 مثبت، با میانگین سنی  $49/59 \pm 11/70$  و ۵۷ نفر Her-2 منفی، با میانگین سن  $49/80 \pm 10/55$  بودند. بررسی رابطه بین ER و سن، با استفاده از آزمون **Independent Samples Test** رابطه معنی داری را بین ER و سن نشان داد ( $P=0/018$ ). تعداد ۱۴۲ نفر ER مثبت، با میانگین سنی  $50/80 \pm 11/65$  و ۵۸ نفر ER منفی، با میانگین سنی  $46/82 \pm 10/16$  بودند. بررسی رابطه بین PR و سن، با استفاده از آزمون **Independent Samples Test** نشان دهنده ارتباطی بین PR و سن نبود ( $P=0/139$ ). تعداد ۱۳۱ نفر PR مثبت، با میانگین سنی  $50/45 \pm 12/16$  و ۶۹ نفر PR منفی، با میانگین سنی  $48/13 \pm 9/56$  بودند (جدول ۲).

جدول ۲- بررسی رابطه بین عوامل پیش آگهی و سن به عنوان یک متغیر کمی

مقدار P	انحراف معیار + میانگین سن	
0/018	$50/80 \pm 11/65$	ER مثبت
	$46/82 \pm 10/16$	ER منفی
0/139	$50/45 \pm 12/16$	PR مثبت
	$48/13 \pm 9/56$	PR منفی
0/456	$47/74 \pm 11/89$	P53 مثبت
	$50/07 \pm 11/12$	P53 منفی
0/901	$49/59 \pm 11/70$	Her-2 مثبت
	$49/80 \pm 10/55$	Her-2 منفی

بررسی رابطه بین P53 و سن، با استفاده از آزمون **Independent Samples Test** بررسی شد که نتیجه رابطه

ER و PR با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square**، رابطه مثبت معنی‌داری بین ER و PR دیده شد ( $P=0/0001$ ). به طوری که از بین موارد ER مثبت، ۱۲۰ نفر (۸۴/۵٪) PR مثبت و ۲۲ نفر (۱۵/۵٪) PR منفی بودند. از بین موارد ER منفی، ۱۱ نفر (۱۹٪) PR مثبت و ۴۷ نفر (۸۱٪) PR منفی بودند. از بین افراد PR مثبت، ۱۲۰ نفر (۹۱/۶٪) ER مثبت و ۱۱ نفر (۸/۴٪) ER منفی بودند. از بین افراد PR منفی، ۲۲ نفر (۳۱/۹٪) ER مثبت و ۴۷ نفر (۶۸/۱٪) ER منفی بودند.

بررسی رابطه بین ER و P53 با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** رابطه منفی معنی‌داری بین ER و P53 دیده شد ( $P=0/010$ ). به طوری که از بین موارد ER مثبت، ۳۷ نفر (۲۶/۱٪) P53 مثبت و ۱۰۵ نفر (۷۳/۹٪) P53 منفی بودند. از بین موارد ER منفی، ۲۶ نفر (۴۴/۸٪) P53 مثبت و ۳۲ نفر (۵۵/۲٪) P53 منفی بودند. از بین افراد P53 مثبت، ۳۷ نفر (۵۸/۷٪) ER مثبت و ۲۶ نفر (۴۱/۳٪) ER منفی بودند. از بین افراد P53 منفی، ۱۰۵ نفر (۷۶/۶٪) ER مثبت و ۳۲ نفر (۲۳/۴٪) ER منفی بودند.

بررسی رابطه بین PR و P53 با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** رابطه منفی معنی‌داری بین ER و P53 دیده شد ( $P=0/003$ ). به طوری که از بین موارد PR مثبت، ۳۲ نفر (۲۴/۴٪) P53 مثبت و ۹۹ نفر (۷۵/۶٪) P53 منفی بودند. از بین موارد PR منفی، ۳۱ نفر (۴۴/۹٪) P53 مثبت و ۳۸ نفر (۵۵/۱٪) P53 منفی بودند. از میان افراد P53 مثبت، ۳۲ نفر (۵۰/۸٪) PR مثبت و ۳۱ نفر (۴۹/۲٪) PR منفی بودند. از بین افراد P53 منفی، ۹۹ نفر (۷۲/۳٪) PR مثبت و ۳۸ نفر (۲۷/۷٪) PR منفی بودند.

### بحث و نتیجه‌گیری

شیوع بالای سرطان پستان در خانم‌ها و تبعات عمیق این بیماری روی زندگی فردی و اجتماعی آنان و لطمات اقتصادی فراوانی که در اثر آن به جوامع انسانی وارد می‌شود، این بیماری را موضوع بسیاری از پژوهش‌های امروز دنیا قرار داده است. یکی از جنبه‌های بسیار مهم این بیماری تعیین آینده بیماران و تخمین تقریبی مدت طول عمر آنها است. پزشکان با کمک ابزارهای بالینی و آزمایشگاهی متعدد سعی در حل این معضل و کمک به پاسخ‌دهی به این پرسش معمول و بسیار مهم بیماران که «چقدر زنده خواهم ماند» نموده‌اند.

Her-2 را نشان‌نداد ( $P=0/675$ ). در گروه سنی الف، ۵۷ نفر Her-2 (۷۵٪) مثبت و ۱۹ نفر Her-2 (۲۵٪) منفی بودند. در گروه سنی ب، ۴۸ نفر Her-2 (۶۸/۶٪) مثبت و ۲۲ نفر Her-2 (۳۱/۴٪) منفی بودند. در گروه سنی ج، ۳۸ نفر Her-2 (۷۰/۴٪) مثبت و ۱۶ نفر Her-2 (۲۹/۶٪) منفی بودند.

### تقسیم‌بندی سنی دوم

در این تقسیم‌بندی افراد به دو گروه تقسیم شدند: (۱) سنین کمتر از ۵۰ سال: ۱۰۵ نفر (۵۲/۵٪) در این گروه قرار داشتند. (۲) سنین بیشتر از ۵۰ سال: ۹۵ نفر (۴۷/۵٪) در این گروه قرار داشتند.

در بررسی رابطه بین ER و سن، با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** ارتباط معنی‌دار مثبتی بین سن و وضعیت ER رؤیت شد ( $P=0/043$ ). در گروه سنی ۱، ۶۹ نفر ER (۶۵/۷٪) مثبت و ۳۶ نفر ER (۳۴/۳٪) منفی بودند. در گروه سنی ۲، ۷۳ نفر ER (۷۶/۸٪) مثبت و ۲۲ نفر ER (۲۳/۲٪) منفی بودند.

بررسی رابطه بین سن و وضعیت PR با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** رابطه معنی‌داری بین سن و وضعیت PR رؤیت نشد ( $P=0/947$ ). در گروه سنی ۱، ۶۹ نفر PR (۶۵/۷٪) مثبت و ۳۶ نفر PR (۳۴/۳٪) منفی بودند. در گروه سنی ۲، ۶۲ نفر PR (۶۵/۳٪) مثبت و ۳۳ نفر PR (۳۴/۷٪) منفی بودند.

در بررسی رابطه بین P53 و سن، با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** ارتباط معنی‌داری را بین سن و وضعیت P53 دیده نشد ( $P=0/778$ ). در گروه سنی ۱، ۳۴ نفر P53 (۳۲/۴٪) مثبت و ۷۱ نفر P53 (۶۷/۶٪) منفی بودند. در گروه سنی ۲، ۲۹ نفر P53 (۳۰/۵٪) مثبت و ۶۶ نفر P53 (۶۹/۵٪) منفی بودند.

بررسی رابطه بین Her-2 و سن، با استفاده از آزمون **Pearson Chi-Square** رابطه معنی‌داری بین سن و وضعیت Her-2 دیده نشد ( $P=0/772$ ). در گروه سنی ۱، ۷۶ نفر Her-2 (۷۲/۴٪) مثبت و ۲۹ نفر Her-2 (۲۷/۶٪) منفی بودند. در گروه سنی ۲، ۶۷ نفر Her-2 (۷۰/۶٪) مثبت و ۲۸ نفر Her-2 (۲۹/۵٪) منفی بودند.

سپس در انتهای کار، به بررسی رابطه بین این فاکتورها با هم پرداختیم که فقط در سه مورد رابطه معنی‌دار وجود داشت که در اینجا این سه مورد را ذکر می‌کنیم: بررسی رابطه بین

نیز که به بررسی تأثیر سن و وضعیت منوپوز بر روی خصوصیت پاتولوژیک و بیولوژیک سرطان پستان پرداخته بود، بین Her-2 و وضعیت منوپوز رابطه‌ای وجود نداشته است.<sup>۱۹</sup>

براساس آزمون پیرسون، ارتباط معنی‌داری بین ER و وضعیت منوپوز رؤیت نشد ( $P=0/056$ ) تئوری ما این بود که چون تماس با استروژن یک ریسک فاکتور برای سرطان پستان است و استروژن اثر خود را از طریق ER اعمال می‌کند، ارتباط بین فاکتورهای قاعدگی، که وابسته به استروژن هستند و منوپوز که باعث کاهش میزان استروژن می‌شود، با سرطان پستان می‌تواند برحسب وضعیت ER متفاوت باشد که در مطالعه ما این رابطه دیده نشد. این نتیجه با مطالعه‌ای که در آن ارتباط بین فاکتورهای قاعدگی و وضعیت رسپتور استروژن ارزیابی شد و بین وضعیت ER و منوپوز رابطه وجود داشت مغایرت دارد. به عبارت دیگر در آن مطالعه گفته شده بود که در موارد پست منوپوز، ریسک سرطان پستان در ER مثبت‌ها بیشتر از ER منفی‌ها است.<sup>۲۰</sup>

همچنین در مطالعه دیگری گفته شد که ER از وضعیت منوپوز تأثیر می‌پذیرد.<sup>۱۹</sup> در یک مطالعه نیز که به بررسی اثرات سن پری منوپوزال بر روی وضعیت ER پرداخته بود، بروز بالای موارد ER منفی (۶۴٪) در بیماران پره منوپوز مشاهده شد.<sup>۷</sup>

از آنجا که  $P$  ما با فاصله اندکی از ۰/۰۵ قرار دارد به نظر می‌رسد اگر تعداد حجم نمونه بیشتر باشد، این رابطه وجود داشته باشد. بین وضعیت PR و منوپوز نیز با استفاده از آزمون پیرسون ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ( $P=0/988$ ) که در مطالعات دیگری نیز عدم رابطه بین این دو متغیر دیده شد.<sup>۲۱-۲۳</sup> بین وضعیت P53 و منوپوز نیز رابطه‌ای دیده نشد ( $P=0/359$ ). در مطالعات قبلی، مطالعه‌ای که در مورد رابطه این دو متغیر با هم باشد، یافته نشد.

بین سن و وضعیت Her-2 در هر سه گروه آنالیزی که انجام شد رابطه‌ای وجود نداشت ( $P>0/05$ ) نتایج مطالعات قبلی نیز در این مورد، با هم مغایرت داشت. به طوری که در چندین مطالعه ذکر شده بود که موارد Her-2 مثبت در سنین پائین‌تر، بیشتر است.<sup>۲۴-۲۷</sup>

اما در برخی مطالعات نیز بیان Her-2 با سن ارتباط نداشته است.<sup>۱۹</sup> آنچه که در تمامی این مطالعات مشترک بود این بود که Her-2 مثبت با افزایش تهاجم عروقی، نکروز، گرید بالاتر و عود سریعتر در این بیماران همراه است.<sup>۲۸-۳۰</sup>

یکی از ابزارهای پیشرفته و دقیق در این زمینه، تعیین نشانگرهای زیستی (Biomarkers) است که به عنوان عامل تعیین پیش‌آگهی مطرح می‌شوند، با کمک این عوامل می‌توان با حدس قریب به یقین، آینده بیمار را پیشگویی کرد و امروزه مراکز تحقیقاتی دنیا در صدد یافتن هرچه بیشتر این نشانگرها و معرفی آنها به جامعه پزشکی هستند.

در این مقاله، به بررسی چهار عامل از مهمترین این عوامل (Her-2, P53, ER, PR) پرداختیم و سعی کردیم رابطه بین این عوامل را با یکدیگر و با سن و وضعیت منوپوز که دو ریسک فاکتور مهم هستند، بسنجیم.

در مقاله حاضر، فراوانی ER مثبت، ۷۱٪ بوده است (شیوع ER مثبت در کتب مرجع ۶۰٪ ذکر شده است<sup>۴</sup> و در مطالعات دیگر به ترتیب ۶۵/۹٪، ۵۳/۷٪ و ۷۲٪ بوده است).<sup>۱۵-</sup> فراوانی PR مثبت ۶۵٪ بوده است (شیوع PR مثبت در کتب مرجع ۵۰٪ ذکر شده است<sup>۱۶</sup> و در مطالعات دیگر به ترتیب ۵۱/۸٪ و ۶۳٪ بوده است).<sup>۱۷</sup> فراوانی Her-2 مثبت ۷۱٪ بوده است (شیوع Her-2 مثبت در کتب مرجع به ترتیب ۲۵٪ و نیز ۲۰-۳۰٪ ذکر شده است)<sup>۱۸</sup> و در مطالعات دیگر ۲۷/۸٪ و ۳۷٪ بوده است.<sup>۱۵</sup> این تفاوت که در فراوانی موارد Her-2 مثبت در جمعیت مورد مطالعه ما به دست آمد نتیجه قابل توجهی می‌باشد که می‌تواند به دلیل تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی باشد و از آنجا که موارد Her-2 مثبت پاسخ بهتری به کموتراپی نشان می‌دهند، شاید نژاد ایرانی باتوجه به این یافته، به کموتراپی پاسخ بیشتری بدهد.

فراوانی P53 مثبت ۳۱/۵٪ بوده است (شیوع P53 مثبت در کتب مرجع ۳۰٪ و ۱۵-۳۴٪ ذکر شده است).<sup>۱۹</sup> شیوع ER مثبت در افراد پره منوپوز ۶۵/۵٪ و در افراد پست منوپوز ۷۸٪ بوده است یعنی شیوع ER مثبت در مطالعه ما در افراد پره منوپوز و پست منوپوز تفاوت چندانی نداشته است. شیوع ER مثبت در کتب مرجع در افراد قبل از منوپوز ۵۷٪ و در افراد پس از منوپوز ۷۸٪ ذکر شده است.<sup>۲</sup> شیوع PR مثبت در مطالعه ما در افراد قبل از منوپوز ۶۵/۵٪ و در افراد پست منوپوز ۶۵/۶٪ بوده است و تفاوت چندانی در موارد PR مثبت بین گروه پره منوپوز و پست منوپوز وجود نداشته است. در کتب مرجع شیوع PR مثبت در افراد پره منوپوز ۶۰٪ و در افراد پست منوپوز ۶۸٪ ذکر شده است.<sup>۲</sup>

براساس آزمون پیرسون، ارتباط معنی‌داری بین وضعیت Her-2 و منوپوز دیده نشد ( $P=0/838$ ) در مطالعه دیگری

بنابراین با توجه به نتیجه این مطالعه و وجود نداشتن رابطه بین PR و سن، و از آنجا که در تومورهای ER مثبت اگر PR هم مثبت باشد پاسخ به هورمون درمانی بهتر است، شاید در موارد ER منفی در سنین پایین تر برای درمان هورمونال و بهبود دادن پروگنوز بیماران، وضعیت PR نقش بسزایی داشته باشد.

بین سن و وضعیت P53 نیز با استفاده از آزمون پیرسون رابطه معنی داری در هر سه گروه آنالیز انجام شده دیده نشد. که این نتیجه با نتیجه مطالعه‌ای که به بررسی تفاوت‌های خصوصیات پاتولوژیک و مولکولی کارسینوم اینتراداکتال پستان بین خانم‌های جوانتر و مسنتر پرداخته بود، همخوانی دارد.<sup>۲۵</sup> اما در برخی مطالعات دیگر و نیز در کتب پزشکی ذکر شده است که میزان P53 مثبت در افراد جوانتر بیشتر است.<sup>۱۰-۱۲ و ۲۷ و ۲۹</sup>

یافته‌های ما تئوری‌های گفته شده در مورد رابطه بین سن و خطر ایجاد کانسر را تأیید نمی‌کند. کانسرها وابسته به سن در اثر افزایش تجمع موتاسیون‌های ژنومی بر اثر گذشت زمان ایجاد می‌شوند. این موتاسیون‌ها می‌تواند در اثر فقدان عملکرد P53 و فقدان کنترل آن بر روی چرخه سلولی و ترمیم DNA ایجاد شود که باعث رشد سریعتر تومور و تکثیر و ناپایداری ژنتیکی بیشتر می‌گردد. در مطالعه ما نتیجه‌گیری شد که P53 به عنوان یک متغیر مستقل از سن عمل می‌کند. همچنین Her-2 نیز در اصلاح Genomic Instability نقش دارد که آن نیز رابطه‌ای با سن در این مطالعه نداشت. لذا این یافته‌ها می‌تواند عقیده فعلی در مورد سرطان‌های وابسته به سن در نتیجه افزایش Mutation Load به علاوه فقدان کنترل چرخه سلولی و ترمیم DNA را رد کند. بنابراین شاید مکانیسم‌های ایجاد کانسر در اثر Aging که در مورد سایر سرطان‌ها صادق می‌کند در مورد سرطان پستان صادق نباشد و مطالعات پایه‌ای و بالینی بیشتری برای فهم ارتباط بیولوژیکی بین سرطان و افزایش سن لازم باشد.

در انتها همان طور که قبلاً نیز گفته شد به بررسی رابطه این فاکتورها با یکدیگر پرداختیم که فقط در سه مورد زیر رابطه معنی دار آماری با  $P < 0.05$  وجود داشت.

بین ER و PR با استفاده از آزمون پیرسون رابطه مستقیم معنی داری دیده شد.  $P = 0.000$  که این نتیجه با نتایج مطالعات دیگر همخوانی دارد<sup>۱۸ و ۳۲ و ۴۰</sup> و بر طبق برخی تحقیقات این رابطه از محکمترین و کارآمدترین ارتباطات بین عوامل تعیین پیش‌آگهی در سرطان پستان است که

اما با توجه به درصد فراوانی بالاتر Her-2 در مطالعه ما که می‌تواند متناسب به مسائل ژنتیکی و نژادی بیماران تحت مطالعه باشد، احتمال تأثیرگذاری این فاکتورهای نژادی و ژنتیکی و همچنین فراوانی بالای Her-2 می‌تواند دلیلی برای عدم وجود این ارتباط در مطالعه ما باشد.

بین سن و وضعیت ER در دو مورد از سه آنالیزی که انجام شد رابطه آماری معنی دار به صورت رابطه مثبت یافته شد (سن به عنوان متغیر کمی  $P = 0.018$ ، سن در گروه بندی سنی ۲،  $P = 0.047$ ) که این نتیجه با نتایج مطالعات دیگر نیز هم سویه دارد و در کتب مرجع نیز به آن اشاره شده است.<sup>۲ و ۱۷ و ۱۹ و ۲۴ و ۲۶ و ۲۷ و ۳۱ و ۳۷</sup>

به این صورت که با افزایش سن و در گروه سنی بالاتر از ۵۰ سال در آنالیز ما، میزان موارد ER مثبت افزایش می‌یابد ( $0.76/1$ ) و یکی از دلایلی که داشتن سرطان پستان در سنین جوانی با پروگنوز ضعیف تر همراه می‌باشد، همین موضوع است. زیرا با افزایش سن موارد ER مثبت نیز افزایش می‌یابد و تومورهای ER مثبت رشد آهسته‌تری دارند، بیشتر تمایز یافته‌اند و Disease Free Survival طولانی تری را برای بیماران تخمین می‌زنند. همچنین موارد ER مثبت به هورمون تراپی پاسخ بهتری می‌دهند که در افراد مسن تر بیشتر است. به این ترتیب می‌توان گفت افزایش سن با بیولوژی مطلوب تر سرطان پستان همراه است و افراد مسن تر پیش‌آگهی بهتری نیز دارند.

بین سن و وضعیت PR با استفاده از آزمون پیرسون در هر سه گروه آنالیز آماری رابطه معنی داری رؤیت نشد. در این مورد نیز نتایج مطالعات قبلی با یکدیگر مغایرت دارد.

در برخی مطالعات ذکر شده بود که بین PR و سن رابطه مستقیم معنی داری وجود دارد.<sup>۲۴ و ۲۶ و ۳۲ و ۳۸</sup> در یک مطالعه که به بررسی رسپتورهای استروژن و پروژسترون در بیش از ۴۰۰۰ سرطان پستان پرداخته بود نتیجه این شده بود که فقط در سنین ۵۰ تا ۵۹ سال رابطه معکوس بین سن و PR وجود دارد و در سایر سنین این رابطه مستقیم است.<sup>۳۲</sup>

در مطالعه‌ای که به تعیین فراوانی ER، PR، به وسیله روش IHC در ۷۰۱۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان پرداخته بود بیشترین فراوانی PR مثبت در سنین ۴۱ - ۵۰ سال بوده است.<sup>۱۷</sup>

البته در برخی مطالعات و کتب پزشکی نیز بیان شده است که بین PR و سن ارتباطی وجود ندارد.<sup>۱۹ و ۲۵ و ۲۷</sup>

مرجع و در مطالعات دیگری نیز ارتباط منفی بین ER و P53 تأیید شده است.<sup>۱۱و۱۳و۱۸</sup> موارد ER مثبت با پیش‌آگهی خوب و پاسخ به هورمون‌تراپی و موارد P53 مثبت با تهاجم بیشتر سرطان پستان و گرید بالاتر، پیش‌آگهی بدتری را برای بیماران تخمین می‌زنند.

بین PR و P53 نیز در آزمون پیرسون رابطه منفی معنی‌داری یافته شد ( $P=۰/۰۰۳$ ) که این رابطه نیز در کتب مرجع و مطالعات دیگر ذکر شده است.<sup>۱۱و۱۳و۱۸</sup>

کاملاً با مکانیسم عملکرد ER و PR (تولید پروتئین PR با اتصال استروژن به رسپتورش، فعال می‌شود) قابل توجیه است.<sup>۲</sup> به دست آوردن این ارتباط به عنوان یکی از اهداف این مطالعه می‌تواند کمک فراوانی در روند تخمین پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان بنماید. یعنی موارد ER مثبت با احتمال بیشتری PR مثبت نیز می‌باشند که نشانه پروگنوز خوب و پاسخ به درمان می‌باشد.

بین ER و P53 نیز با استفاده از آزمون پیرسون رابطه منفی معنی‌داری دیده شد ( $P=۰/۰۱۰$ ) در کتب



**Abstract:**

## **Detection of Prognostic Factors in Breast Cancer and their Relation with Menopause and Age**

*Sirati F. MD<sup>\*</sup>, Ghahari A. MD<sup>\*\*</sup>*

**Introduction & Objective:** Breast cancer is the major cause of death in 40-44 years old females and is the most common site specific cancer in them. The incidence of breast cancer is 1 of 8 female person. Some of prognostic factors are tumor size, pathologic grade, axillary lymph nodes, ER, PR, P53 and HER-2-neu that are effective in prognosis and therapeutic plan. Frequency and relationship of the last four markers with each other and with menopause and age are discussed in this article.

**Materials & Methods:** Two hundred female patients with pathology documented ductal or lobular breast cancer were studied in a 3 years period by IHC method for ER, PR, P53 and HER-2-neu.

**Results:** All the patients were female with the mean age of 49.6 years (SD=+11.36) and the range of 26 to 81 years old.

ER was positive in 142 cases (71%), PR was positive in 131 cases (65.5%), P53 was positive in 63 cases (31.5%), and HER-2-neu was positive in 143 cases (71.5%).

There was a significant positive correlation between ER and PR ( $P<0.05$ ). There was a significant negative correlation between P53 and ER or PR. There was a significant positive correlation only between ER and age. There were not any correlations between each marker and menopause.

**Conclusion:** HER-2-neu indicates the worst prognosis and better response to chemotherapy. There was a significant difference of HER-2-neu in the reference texts (25%-37%) and this research (71.5%), which may be caused by genetic differences.

***Key Words: Breast Cancer, Prognostic Factors, Age***

\* *Assistant Professor of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Imam Khomani Hospital, Tehran, Iran*

\*\* *General Practitioner, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

## References:

1. Brunicaudi FCH et al. SCHWARTZ'S PRINCIPLE OF SURGERY. 8<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill; 2005.
2. Townsend CM, Beauchamp RD et al. SABISTON TEXTBOOK OF SURGERY. 17<sup>th</sup> ed. USA: SAUNDERS; 2004.
3. Devita VT, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principles and Practice of Oncology. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
4. Devita VT, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principle and practice of oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
5. Horiguchi J et al. C-erbB2 Status is an independent predictor of survival after first recurrence. International Journal of oncology 1998 Jan; 12(1): 123-8.
6. Fehm T et al. Clinical utility of serum C-erbB2 determinations in the follow up of breast cancer patients. Breast Cancer Research and Treatment 2002 Sep; 75(2): 97-106.
7. Nofech - Mozes SH, Spayne J, Rakovitch E, Hanna W. Prognostic and Predictive Molecular Markers in DCIS. Advanced Anta Pathology 2005; 12: 256-264.-
8. Wilters L et al. Restoration of estrogen responsiveness by blocking the HER-2/neu Pathway. Oncology Report 2002 Nov; 9(6): 1163- 6.
9. میرمالک ع، کنی ف.ا، محمودزاده ح. مروری بر نقش HER-2 در پیش آگهی و درمان سرطان پستان، نشریه جراحی ایران، ۱۳۸۴، ۳۵، ۲۱-۷.
10. Donegan and Spratt. CANCER OF THE BREAST. 5th ed. USA: Saunders; 2002.
11. Cameron JL. CURRENT SURGICAL THERAPY. 8th ed. USA: Mc Graw - Hill; 2004.
12. Lacroix M et al. P53 and Breast Cancer, an update. Endocrine Related Cancer 2006 Jun; 13(2): 293-325.
13. Tsutsui et al. Prognostic significance of the co expression of P53 Protein and C-erbB2 in breast cancer. American Journal of Surgery 2003 Feb; 185(2): 165-7.
14. Richard M et al. Prognostic and predictive value of P53 and P21 in breast cancer. Breast cancer Research and Treatment 1998 Nov; 52(1-3): 79-98.
15. Colon E et al. Prevalence of steroid receptor and Her-2 /Neu in Breast Biopsies of women living in puertorico. Puerto Rico Health Science Journal 2002; 21(4): 299-303.
16. Xu L et al. Expressions of Her-2, EGFR, PS-2 and ER in breast cancer and their clinical implications. Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao 2006 Feb; 26(2): 231-233.
17. Rhodes A et al. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: Correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value and mamographic screening. Journal of clinical pathology 2002; 53: 688-69.
18. Zaslowski R et al. Differences in Oestrogen and progesterone receptors, HER-2, P53 expression and proliferation in ductal breast cancers in relation to histopathological grade. Folia Morphol (Warsz) 2005 Feb; 64(1): 9-15.
19. Zavagno G et al. Influence of age and menopausal status on pathologic and biologic features of breast cancer. Breast 2002 Dec; 9(6): 320-8.
20. Zhu K et al. The relationship between menstrual factors and breast cancer according to estrogen receptor status of tumor: A case - control study in African - American Women. Ethn Disease 2002 Feb; 12(4): 23-29.
21. Collett K et al. Prognostic role of oestrogen and progesterone receptors in patients with breast cancer: relation to age and lymph node status. Journal clinical Pathology 1996 Nov; 49(11): 920-925.
22. Fukutomi T, Akashi - Tanaka S. Differences in the progesterone receptor contents between familial breast cancers and sporadic breast cancers stratified by patient age. Surg Today 2001; 31(11): 963-7.
23. Rusiecki JA et al. Breast cancer risk factors according to joint estrogen receptor and progesterone receptor status. Cancer Detect Prev 2005; 29(5): 419-26.
24. Burnadze K et al. Breast cancer immunohistochemical features in different age groups. Georgian Med News 2006 Mar; (132): 27-9.
25. Rodrigues NA et al. Differences in the Pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. Cancer 2003 Mar; 97(6): 1363-1403.
26. Love RR et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. Clinical Breast Cancer 2002 Jan; 2(4): 294-8.
27. Eppenberger - Castori S et al. Age - associated biomarker profiles of human breast cancer. Int Journal Biochem cell Biol 2002 Nov; 34(11): 1318-30.
28. Huang HJ et al. Associated between Her-2/Neu and the progesterone receptor in oestrogen - dependent breast cancer is age - related. Breast Cancer Research and Treatment 2005 May; 91(1): 81-7.
29. Radovic S et al. Correlation of the HER-2 protein - expression and other clinicopathological features of ductal infiltrative breast cancer. Bosn Journal Basic Medical Science 2005 Feb; 5(1): 3-7.
30. Huang HJ et al. Associated between Her-2/Neu and the progesterone receptor in oestrogen - dependent breast cancer is age - related. Breast Cancer Research and Treatment 2005 May; 91(1): 81-7.
31. Lakhani SR et al. The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical

- markers estrogen receptor ,HER-2 and P53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal clinical oncology* 2002 May; 20(9): 2310-8.
32. Alghanem AA, Hussain S. The effect of age on estrogen and progesterone receptor in primary breast cancer. *Journal surg Oncol* 1985 Sep; 30 (1): 29-32.
33. Ferno M et al. Estrogen and Progesterone receptor analysis in more than 4000 human breast cancer samples. A study with special reference to age at diagnosis and stability of analyses. *Acta Oncology* 1990; 29(2): 129-135.
34. Belta PG et al. The influence of perimenopausal age on estrogen receptor status and estradiol and DNA content in human breast cancer. *European Journal Gynaecol Oncol* 1989; 10(2): 157-161.
35. Bonnier P et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *International Journal of cancer* 1995 July; 62(2): 138-144.
36. Maehle Bo et al. Estrogen receptor in breast cancer; its relation to mean nuclear area, age and lymph node status. *European Journal of Surgeon Oncology* 1989+ Oct; 15(5): 463-468.
37. Foulkes WD et al. Estrogen receptor status in BRCA1 and BRCA2 - related breast cancers: The influence of age, grade, and histological type. *Clinical cancer Research* 2004 Mar; 10(6): 2029-2034.
38. Collett K et al. The prognostic role of progesterone receptor status and age in relation to axillary node status in breast cancer patients. *European Journal Cancer Clinical Oncology* 1989 Jun; 25(6): 959-964.
39. Dubsy PC et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patient with breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2002 Apr; 3(1): 65-72.
40. Takeuchi H et al. The time - related changes cancer. A sequential multivariate analysis of 1423 Japanese patients. *Breast cancer Research and Treatment* 2005 Dec; 94(3): 273-8.