

ارتباط HER-2 با دیگر معیارهای تشخیصی پاتولوژی- بالینی در بیماران سرطان پستان

دکتر بهروز نجفی* - دکتر تبسم فاخری* - دکتر غزل فداکار سوقه**

* استادیار گروه خون شناسی و سرطان شناسی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
** پزشک عمومی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۴/۴

تاریخ پذیرش: ۸۴/۱۱/۱۲

چکیده

مقدمه: HER2 پروتئینی غشایی بوده و یکی از فاکتورهای تعیین کننده پیش آگهی سرطان پستان است. هدف: بررسی ارتباط پروتئین غشایی HER2 با دیگر پارامترهای کلینیکوپاتولوژیک مثل اندازه، درجه آسیب شناختی تومور، وجود یا نبود تهاجم لنفی- عروقی و نیز ارتباط آن با وضعیت گیرنده های استروئیدی و P53 در بیماران دچار سرطان پستان. مواد و روش‌ها: تحقیق به روش توصیفی- تحلیلی بر ۶۵ مورد بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به دو مرکز سرطان شناسی استان گیلان از سال ۷۹ تا ۸۴ انجام شد. اطلاعات دموگرافیک، آسیب شناختی و نوع روش درمانی بیماران از پرونده‌هایشان در مطب جمع آوری شد. تمام نمونه‌های بافتی (بیوپسی) در پارافین گذاشته شد و با روش هماتوکسیلین- انوزین رنگ آمیزی شدند. ارزیابی با روش نیمه کمی ایمونوهیستوشیمیایی برای پروتئین HER2 گیرنده P53 و گیرنده های استروئیدی انجام شد. نتایج: ۳۲٪ بیماران دارای پروتئین HER2 مثبت بودند. وجود پروتئین HER2 با وجود P53 به طور معنی داری ارتباط داشت ($P=0/000$). وجود پروتئین HER2 هم‌زمان با نبود گیرنده های استروئیدی با تومورهای با درجه آسیب شناختی بالا (درجه ۳) ارتباط معنی داری داشت (با فاصله اطمینان ۰/۳۰) همچنین نبود پروتئین HER2 در کنار حضور گیرنده‌های استروئیدی، با تومورهای درجه آسیب شناختی پائین (درجه ۱) ارتباط معنی داری داشت (با فاصله اطمینان = ۰/۵۰). هیچ ارتباط معنی داری بین HER2 و تهاجم عروقی- لنفی و اندازه تومور و عود وجود نداشت. نتیجه گیری: در بیماران دچار سرطان پستان، وجود پروتئین HER2 با درجه تمایز تومور ارتباط معنی دار داشت و نیز حضور پروتئین HER2 با دیگر فاکتورهای پیش آگهی بد مثل نبود گیرنده استروئیدی یا وجود P53 همراهی داشت.

کلید واژه‌ها: پروتئین های غشاء/ سرطان‌های پستان/ گیرنده های استروئیدی

مقدمه

آن، برنامه درمانی بیماران طرح کرد. تنها عوامل پیشگویی کننده ثابت شده برای انتخاب بیماران جهت درمان هورمونی کمکی وجود گیرنده‌های استروژن و پروژسترون است (۳و۴). بیماران بدون داشتن این گیرنده‌ها بقای بدون بیماری کوتاه‌تر و عود سریع‌تری دارند (۳).

C- erb-2 (Her2/neu) یک پروتئین کوژن است که در ژن 17a21 قرار دارد و باعث سنتز گلیکوپروتئین ترانس ممبرانی ۱۸۵۰۰۰ دالتونی بنام her2 P185 می‌شود و خواص تیروزین کیناز مشابه گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمال (EGFR) دارد (۵) که در حدود ۲۰٪ تا ۳۰٪ از موارد تومور پستان مثبت می‌شود (۶). وجود پروتئین Her2/neu،

بر اساس اطلاعات مرکز ثبت سرطان استان گیلان، سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در زنان استان است (۱). میانگین سنی زنان مبتلا حدود ۴۸ سال و نیم است که نسبت به آمار کشورهای غربی در حدود ۱۰ دهه جوان‌تر است (۲). این اطلاعات نشان‌دهنده امکان تفاوت رفتار بیولوژیک این تومور در بیماران ما نسبت به دیگر مناطق است و این نکته نیاز به بررسی دارد.

اگر چه همچنان مهم‌ترین فاکتورهای پیش آگهی بد در بیماران مبتلا به سرطان پستان، اندازه تومور و درگیری غدد لنفاوی است اما امروزه تلاش بر آن است که در مراحل اولیه تومور و یا در تومورهای با مرحله یکسان بتوان عوامل پیش‌بینی‌کننده رفتار تومور را یافت و برحسب

۱۰٪ سلول‌ها مامبران به‌طور شدید رنگ گرفته باشد و زواید سیتوپلاسمی نیز به‌طور خفیف تا متوسط رنگ گرفته باشند. در این مطالعه درجه ۰ و ۱ به عنوان Her2/neu منفی و درجه ۲ و ۳ به عنوان مثبت تعیین شد.

برای مقایسه اندازه متوسط تومور و سن بیماران از آزمون تی (T-test) و برای مقایسه عوامل پیش‌آگهی و بیولوژی اندازه‌گیری شده، از آزمون کای دو استفاده شد. نتایج وقتی از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد که ارزش p کمتر از ۰/۰۵ بدست آمد.

نتایج

مشخصات بیماران در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. میانگین سن بیماران با Her2/neu مثبت ۴۷/۶ سال و میانگین سن بیماران با Her2/neu منفی ۴۹/۰۲ سال بود.

میزان مثبت بودن گیرنده هورمونی با مثبت بودن Her2/neu ارتباط معکوس داشت (P=0.016). یعنی در بیماران با تومورهای مترشحه Her2/neu، وجود گیرنده هورمونی که یک فاکتور پیش‌آگهی خوب محسوب می‌شود، به احتمال زیاد منفی است (نمودار شماره ۱).

در این مطالعه بین احتمال مثبت بودن فاکتور Her2/neu و فاکتور P53 که فاکتور نشان‌دهنده پیش‌آگهی بد است، ارتباط مستقیم و معنی‌داری بدست آمد (P= 0.000) (نمودار شماره ۲)

نسبت مثبت بودن Her2/neu با افزایش stage غده لنفاوی بیشتر می‌شود، ولی از نظر آماری معنی‌دار نیست (جدول شماره ۲).

دربرسی درجه‌بندی آسیب‌شناسی، بیماران با Her2/neu + و گیرنده هورمونی منفی اکثرشان درجه بدخیمی ۳ داشتند و بین آنها ارتباط معنی‌دار وجود داشت (P=0.001) (جدول شماره ۳).

میانگین اندازه تومور در تومورهای HER2 مثبت ۴/۰۶ و در تومورهای HER2 منفی ۳/۹ بود، اگر چه میانگین در HER2 مثبت بیشتر است ولی از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نیست.

افزایش تهاجم تومور، میزان عود بالا با بالارفتن مرگ و میر ارتباط مستقیم دارد (۱۰ و ۷). در بسیاری از مطالعه‌ها نیز به علت استفاده از روش‌های متفاوت در تعیین آن، نتایج متغیری بدست آمده است.

هدف این مطالعه ارزیابی گیرنده‌های استروژن و پروژسترون با Her2/neu در بیماران گیلانی و مقایسه آن با دیگر فاکتورهای موثر در پیش‌آگهی مانند اندازه تومور، درجه‌بندی آسیب‌شناسی و سن بیماران و متاستاز غدد لنفاوی است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی - تحلیلی در بیماران مبتلا به بدخیمی پستان انجام شد که از سال ۱۳۷۹ لغایت ۱۳۸۴ به مرکز تحقیقات خون و سرطان شناسی گیلان مراجعه کرده بودند. برای درجه‌بندی از سیستم Nottingham استفاده شد (۱۱).

گرید ۱ شامل تومور با درجه بندی ترکیبی ۳ تا ۵، گرید ۲ با درجه ۶ و ۷ و گرید ۳ با درجه بندی ۸ و ۹ است.

قطعه‌های پارافینی به اندازه‌هایی با ضخامت ۴ μm بریده شد، روی شیشه‌های اسلاید سالین قرار داده، سپس در گریلن، پارافین زدایی شد و دوباره با الکل رهیدره شد. آنتی ژن هدف با گرما دادن میکروویو از قطعات بافتی داخل بافر سیترات گرفته شد.

تعیین PR,ER با emi-quantitative histochemical score به روش Alired انجام شد (۱۲) در این روش از جمع ۲ معیار شدت رنگ و درصد سلول‌های رنگ گرفته استفاده شد که از ۰ تا ۸ درجه بندی می‌شود و تومور با درجه ۳ تا ۸ از نظر PR,ER مثبت تلقی می‌شود.

درجه Her2/neu بین ۰ تا ۳ بر اساس معیار Dako تعیین شد. درجه صفر برای مواردی که غشا هیچ رنگی نگرفته و یا کمتر از ۱۰٪ سلول‌ها رنگ گرفته باشد، تلقی شد. درجه ۱ برای مواردی که در بیش از ۱۰٪ سلول‌ها، مامبران به‌صورت فوکال رنگ گرفته باشد، درجه ۲ برای مواردی که در بیش از ۱۰٪ سلول‌ها، مامبران به‌طور کامل رنگ گرفته باشد و درجه ۳ برای مواردیست که در بیش از

ارتباط HER-2 با دیگر معیارهای تشخیصی پاتولوژی- بالینی در ...

جدول ۱: مشخصات بیماران و ارتباط مارکرهای بیولوژیک با سن بیمار و اندازه تومور

متغیرها	مارکرهای بیولوژیک	HER2+	HER2-	PR+	PR-	ER+	ER-	P53+	P53-	جمع
متوسط سنی بیماران		۴۷/۶	۴۹	۴۹/۳	۴۷/۳	۴۹/۴	۴۶/۷	۴۹/۳	۴۹/۳	۴۸/۶
بیماران ۵۰ ساله و کمتر		۱۰۱	۱۴۳	۱۴۲	۱۲۰	۱۵۶	۱۰۷	۹۶	۱۵۳	۳۱۲
بیماران بزرگتر از ۵۰ سال		۴۹	۷۱	۷۲	۵۴	۸۱	۴۵	۴۲	۷۷	۱۵۳
متوسط اندازه تومور (سانتیمتر)		۴	۳/۹	۳/۹	۳/۹	۱/۴	۳/۷	۴/۲	۳/۸	۳/۹
(اندازه تومور تا ۲ سانتیمتر) T1		۱۸	۳۱	۳۲	۲۰	۳۲	۲۰	۱۴	۳۵	۵۹
(اندازه تومور ۲ تا ۵ سانتیمتر) T2		۷۶	۱۰۷	۱۰۳	۹۱	۱۱۷	۷۸	۷۱	۱۱۵	۲۲۸
(اندازه تومور بزرگتر از ۵ سانتیمتر) T3		۲۵	۲۹	۲۸	۲۷	۳۷	۱۸	۲۵	۲۹	۶۵
(تهاجم به دیواره قفسه سینه یا پوست) T4		۱۰	۱۷	۱۹	۹	۱۷	۱۱	۹	۱۸	۳۳

HER2: پروتئین غشایی P53: پروتئین غشایی ER: گیرنده استروژنی PR: گیرنده پروژسترونی
T (Tumor Size): اندازه تومور

جدول ۲: ارتباط مارکرهای بیولوژیک با مرحله غدد لنفاوی درگیر

متغیرها	مارکرهای بیولوژیک	HER2+	HER2-	PR+	PR-	ER+	ER-	P53+	P53-	جمع
N1 (بدون متاستاز)		۴۰	۴۹	۴۴	۴۹	۴۸	۴۵	۵۳	۳۶	۱۰۳
N2 (متاستاز به ۱ تا ۳ غده لنفی)		۵۱	۱۳	۱۸	۴۸	۲۰	۴۵	۳۸	۲۵	۷۴
N3 (متاستاز به ۳ تا ۱۰ غده لنفی)		۵۰	۲۱	۲۴	۵۱	۳۵	۴۰	۳۹	۳۳	۸۵
N4 (متاستاز به بیش از ۱۰ غده لنفی)		۲۳	۱۵	۱۸	۲۵	۲۲	۲۱	۱۹	۱۷	۵۲

HER2: پروتئین غشایی P53: پروتئین غشایی ER: گیرنده استروژنی PR: گیرنده پروژسترون

جدول ۳: ارتباط HER-2 و گیرنده های هورمونی با درجه آسیب شناختی و اندازه تومور متوسط سنی

متغیرها	وضعیت گیرنده هورمونی و her-2	Her 2+ HRN **	Her2- HRP*	P value
تعداد مریضها		۶۱		-
متوسط سنی (سال)		۴۷/۹		۰/۱۲۵
متوسط اندازه تومور (سانتیمتر)		۳/۸۷		۰/۵۱۷
Grade 1 (درجه بدخیمی ۱)		۰	+	۰/۰۰۱
Grade 2 (درجه بدخیمی ۲)		۱۹		۰/۰۰۱
Grade 3 (درجه بدخیمی ۳)		۱۶		۰/۰۰۱

* گیرنده هورمونی مثبت و گیرنده HER2 منفی توامان ** گیرنده هورمونی منفی و گیرنده HER2 مثبت توامان

بحث و نتیجه گیری

بدخیمی پستان یک بیماری هتروژن در رفتار بالینی است متغیرهای بالینی و پاتولوژیک مانند اندازه تومور، درجه پاتولوژی، نوع بافت‌شناسی، متاستاز غده‌های لنفاوی، تهاجم عروقی و میزان تکثیر سلولی می‌تواند در تعیین پیش‌آگهی و نیاز به درمان‌کمکی (adjuvant) موثر باشد (۱۲). به نظر می‌رسد فاکتور جدید تعیین پیش‌آگهی و درمان برای تعیین زیر گروه‌های متفاوت مشی تومور لازم باشد. PR,ER در Her2/neu می‌تواند فاکتور قابل قبولی برای تعیین پیش‌آگهی، مقاومت، پاسخ به درمان و استفاده از داروهای جدید مانند Trastazamab باشند.

در این مطالعه ۳۲٪ بیماران Her2/neu مثبت داشتند که تقریباً مشابه سایر بررسی‌هاست (۱۱-۱۷) که شیوع بین ۲۰ تا ۳۰ درصد را نشان می‌دهند.

مثبت شدن گیرنده هورمونی نشانه پرگنوز بهتر است. ۶۴٪ بیماران ما گیرنده هورمونی مثبت داشتند ولی وجود این گیرنده‌ها با سن ارتباطی نداشت.

در مطالعه ما ارتباط قوی و معکوس بین Her2/neu و گیرنده هورمونی مثبت وجود داشت (P=0.016) که مشابه سایر گزارش‌ها در این مورد است (۱۸-۲۱).

در برخی بررسی‌ها وجود پروتئین HER2 با برخی فاکتورهای تعیین‌کننده پیش‌آگهی بد (مثل درجه آسیب‌شناختی تومور، اندازه و وضعیت غده‌های لنفاوی) ارتباط داده شده است (۲۲) اما در مطالعات دیگر چنین ارتباطی بدست نیامده است. در مطالعه ما نیز ارتباط معنی‌داری بین HER2 و اندازه تومور و وضعیت

منابع

- ۱- محمودی، محمود: بررسی اپیدمیولوژیک سرطان در استان گیلان. مجله دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۸۳، سال سوم شماره ۲، ص ۶.
2. Najafi B, Fakheri T, Fadakar Gh. Prevalence of Steroid Receptors and HER2/neu in Breast Cancer of Women Who Refer to Oncology Centers in Guilan (From 1379 to 1383). Abstract Book of The 3rd Regional Conference of Asian Pacific

غدد لنفاوی بدست نیامد ولی ارتباط بین درجه آسیب‌شناختی تومور و وضعیت HER2 و گیرنده‌های استروئیدی همزمان معنی‌دار بود که با توجه به مطالعه‌های تایید شده دیگر (۲۳-۲۶) درجه آسیب‌شناختی پایین و وجود گیرنده‌های هورمونی فاکتورهای تعیین‌کننده پیش‌آگهی خوب هستند که با نبود پروتئین HER2 همراه است.

در مطالعه‌های گوناگون، ارتباط مستقیمی بین متاستاز غده لنفاوی و Her2/neu بدست آمد (۲۷، ۲۸، ۲۹) و ثابت شده است که مثبت بودن پروتئین HER2، در تومورهایی که گیرنده استروئید منفی هستند و بیش از ۳ غده لنفاوی درگیر دارند، بیشتر است. در مطالعه ما نیز این نتیجه بدست آمد، بدین صورت که ۳۲٪ از ۶۵ بیمار دارای پروتئین HER2 مثبت بودند ولی در گروه با بیش از ۳ غده لنفاوی درگیر، گیرنده هورمونی منفی بود، پروتئین HER2 ۵۸٪ مثبت بود که واضحاً یافته بدست آمده را تأیید می‌کند.

تعیین ارزش پیش‌بینی‌کننده درمان (هورمون‌یاشیمی‌درمانی) و ارزش پیش‌آگهی‌دهنده در مورد پروتئین HER2 در بیماران دچار سرطان متاستاتیک پستان، (۳۰-۳۳) برای تعیین نیاز به هرسپتین ضرورت دارد.

یافته‌های پژوهش و بحث و مقایسه با دیگر مطالعه‌ها ما را به این نتیجه می‌رساند که چون پروتئین HER2 با دیگر فاکتورهای پیش‌آگهی P53 و نبود گیرنده‌های هورمونی و نیز درجه آسیب‌شناختی بالا ارتباط دارد، برای تعیین روش درمان، ارزیابی HER2 ضروری به نظر می‌رسد.

Organization for Cancer Prevention (APOCP) 25-27, April, 2005: 85.

3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for Early Breast Cancer: an Overview of the Randomised Trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.

4. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer by Immunohistochemical Analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-168.

5. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al. The Neu Oncogene, an Erb-B-Related Gene Encoding a 185,000-Mr Tumour Antigen. *Nature* 1984; 312: 513-516.
6. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human Breast Cancer, Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
7. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, et al. HER-2/neu Amplification Predicts Poor Survival in Node-Positive Breast Cancer. *Cancer Res* 1990;50: 4322-4327.
8. Winstanley J, Cooke T, Murray GD et al. The Long Term Prognostic Significance of C-Erb-2 in Primary Breast Cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 447-450.
9. Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, et al. Correlation Between -Erb-2 Amplification and Risk of Recurrent Disease in Node-Negative Breast Cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 566-567.
10. Clark GM, McGuire WL. Follow-Up Study of HER-2/neu Amplification in Primary Breast Cancer. *Cancer Res.* 1991; 51: 944-948.
11. Elston CW, Ellis JO, et al. Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. I. The Value of Histological Grade in Breast Cancer: Experience From a Long Study with Long-Term Follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-410.
12. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer by Immunohistochemical Analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-168
13. Tavassoli FA, Devilee P(Eds).World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon; IARC Press, 2004. .
14. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. Studies of the HER-2/neu Proto-Oncogene in Human Breast and Ovarian Cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.
15. Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ. Detection and Quantitation of HER-2/neu gene Amplification in Human Breast Cancer Archival Material Using Fluorescence in Situ Hybridization. *Oncogene* 1996; 13: 63-72.
16. De Potter CR, Schelfhout AM, et al. The Neu-Protein and Breast Cancer. *Virchows Arch* 1995; 426: 107-115.
17. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, Slamon DJ. Assessment of Methods for Tissue-based Detection of the HER-2/neu Alteration in Human Breast Cancer, a Direct Comparison of Fluorescence in Situ Hybridization and Immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3651-3664.
18. Revillion F, Bonnetterre J, Peyrat JP. ERBB2 Oncogene in Human Breast Cancer and Its Clinical Significance. *Eur J Cancer* 1998; 34: 791-808.
19. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, Fisher ER, Lippman ME, Wickerham DL, Wolmark N, 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: 1361-1370.
20. Chariyalertsak S, Chariyalertsak S, Cheirsilpa A, Sugano K, Ohkura H. Immunohistochemical Detection of C-ErbB-2 Oncoprotein in Patients with Breast Cancer. *J Med Assoc Thai* 1996; 79: 715-721.
21. May E, Mouriesse H, May-Levin F, Qian JF, May P, Delarue JC. Human Breast Cancer: Identification of Populations with a High Risk of Early Relapse in Relation to Both Oestrogen Receptor Status and C-ErbB-2 Overexpression. *Br J Cancer* 1990; 62: 430-435.
22. Taucher S, Rudas M, Mader RM, et al. Do We Need HER-2/neu Testing for All Patients with Primary Breast Carcinoma?. *Cancer* 2003; 98: 2547.
23. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. Her-2/neu Oncogene Protein and Prognosis in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1120.
24. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049.
25. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of Methods for Tissue-Based Detection of the HER-2/neu Alteration in Human Breast Cancer: a Direct Comparison of Fluorescence in Situ Hybridization and Immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3651.
26. Pritchard KI, O'Malley FA, Andrulis I, et al. Prognostic and Predictive Value of HER2/Neu in a Randomized Trial Comparing CMF to CEF in Premenopausal Women with Axillary Node-Positive Breast Cancer (NCIC CTG MA.5) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 42a.
27. Hoff ER, Tubbs RR, Myles JL, Procop GW. HER2/neu Amplification in Breast Cancer, Stratification by Tumor Type and Grade. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 916-921.
28. Berger U, Wilson P, McClelland RA, Davidson J, Coombes RC. Correlation of Immunocytochemically Demonstrated Estrogen Receptor Distribution and Histopathologic Features

in Primary Breast Cancer. Hum Pathol 1987; 18: 1263-1267.

29. Hartmann LC, Ingle JN, Wold LE, Farr GH Jr, Grill JP, Su JQ, Maihle NJ, Krook JE, Witzig TE, Roche PC. Prognostic Value of C-erbB2 Overexpression in Axillary Lymph Node Positive Breast Cancer. Results from a Randomized Adjuvant Treatment Protocol. Cancer 1994; 74: 2956-2963.

30. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. Science 1987; 235: 177-182.

31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, et al. Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody Against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783-792.

32. Hortobagyi GN, et al. Overview of treatment Results with Trastuzumab (Herceptin) in Metastatic Breast Cancer. Semin Oncol 2001; 28: 43-47.

33. McKeage K, Perry CM. Trastuzumab. a Review of Its Use in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Overexpressing HER2. Drugs 2002; 62: 209-243.

Relationship of HER-2 With Other Clinical- Pathological

Diagnostic Criteria in Breast Cancer Patients

Najafi B.(MD), Fakheri T.(MD), Fadakare sogheh Gh(MD).

Abstract

Introduction: HER-2/neu is a membrane protein and it is one of the determining prognostic factors of breast cancer.

Objective: The aim of the study was to investigate the relationship between the expression of the HER-2 membrane protein and clinical- pathological parameters such as size: degree of the tumor differentiation, presence or absence of lymphovascular invasion and its relation with steroid hormone and P53 status in breast cancer patients.

Materials and Methods: This descriptive study was done on 465 cases of breast cancers referred to two cancer centers in Gilan from 1980-1985. Patients' demographic data, pathological and type of clinical therapy were gathered from their medical charts. All membrane samples taken by biopsy were embedded in paraffin and stained by hematoxylin-eosin technique and were evaluation by a semi-quantitative method of immunohisto-chemistry for HER2 protein, P53 and steroidal receptor.

Results: A total of 32% of breast cancer patients had positive HER2 protein. There was a positive correlation between HER2 protein and P53 protein expression ($P=0.000$). There was a positive relationship between presence of HER2 protein and absence of steroid receptor with high-grade tumor (grade 3)($P=0.3$) and absence of HER2 and presence of steroid receptor with low-grade tumor (grade 1) ($P=0.5$). There was no correlation between HER2 and lymphovascular invasion and size of tumor.

Conclusion: In breast cancer patients, there is a positive correlation between presence of HER2 protein and degree of tumor differentiation and it also correlates with poor prognostic factors such as hormone receptor negativity and P53 positivity.

Key words: Breast Neoplasm/ Membrane Proteins/ Receptors, Steroid