



## Research Paper

### Comparison of Biological Status of Breast Tumors in Patients with Metastatic and Non - Metastatic Breast Cancer who Referred to Baqai 2 Hospital

Atefeh Rezaee<sup>1</sup>, Akram Ahangarpour<sup>2\*</sup>, Roya Salehi Kahyesh<sup>1</sup>, Saied Bitaraf<sup>3</sup>, Seyed Nematollah Jazayeri<sup>4</sup>, Najmeh Almasi<sup>5</sup>

1. Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
2. Department of Physiology, Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3. Department of Community Medicine, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
4. Department of Pathology. School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
5. Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Use your device to scan and read the article online



**Citation** Rezaee A, Ahangarpour A, Salehi Kahyesh R, Bitaraf S, Jazayeri S N, Almasi N.[Comparison of Biological Status of Breast Tumors in Patients with Metastatic and Non -Metastatic Breast Cancer who Referred to Baqai 2 Hospital(Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2024; 23(5):377-390. 10.32592/jsmj.23.5.377

<https://doi.org/10.32592/jsmj.23.5.377>

## ABSTRACT

**Background and Objectives** Breast cancer is the most common malignant tumor in women worldwide and is divided into different subgroups based on histopathological and biological characteristics. This study aims to compare the biological status of breast tumors in patients with metastatic and non-metastatic breast cancer to assess the possibility of predicting metastatic and invasive types and to reduce the dangerous complications that may follow.

**Subjects and Methods** In this retrospective cross-sectional study, data from patients with breast cancer and metastatic breast cancer diagnosed within a two-year period from 2021 to 2023 were collected. The data included demographic information, types of biological receptors (ER, PR, Ki67, and Her-2), and survival status, all recorded in a questionnaire for analysis.

**Results** Her2-positive cases were 32.75 % ( N=231) in the non-metastatic group and 34.38 % ( N=68) in the metastatic group. Ki67 in the metastatic group was 33.8% low, 61.3% moderate, and 4.9% high, while in the second group it was 30.8% low and 69.2% moderate, with no high cases. ER-positive cases were 68.4% in the non-metastatic group and 70.8% in the metastatic group. PR-positive cases were 54.8% in the non-metastatic group and 56.9% in the metastatic group. Lymphadenopathy cases were 54.2% in the non-metastatic group and 69.0% in the metastatic group.

**Conclusion** no statistically significant differences between the clinical and biological characteristics of patients with and without metastasis. The distribution of various markers such as Her2, Ki67, ER, and PR was similar in both groups, and these markers cannot definitively predict the difference between patients with and without metastasis.

**Keywords** Estrogen receptor breast cancer (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2), proliferation marker Ki-67, breast cancer.

Received: 20 July 2024  
Accepted: 13 August 2024  
Available Online: 19 January 2025

#### \* Corresponding Author:

**Akram Ahangarpour**

**Address:** Department of Physiology, Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

**Tel:** 09166080817

**E-Mail:** [ahangarpour@ajums.ac.ir](mailto:ahangarpour@ajums.ac.ir)

## Extended Abstract

### Introduction

**B**reast cancer is the most common malignant tumor of women in the world. Based on histopathological characteristics, tumor grade and biological characteristics of this malignancy, it is classified into several subtypes, which is important for studying the etiology of breast cancer, predicting the clinical course and deciding on breast cancer treatment. Breast cancer is the most common malignant tumor of women in the world. It includes 36% of breast cancer patients. In 2018, about 2.089 million women were diagnosed with breast cancer (1). The incidence of this malignant tumor is increasing in all regions of the world, but the highest incidence rate occurs in industrialized countries. Almost half of the cases on a global scale are in developed countries (2, 3). In Iran, according to the latest GLOBOCAN 2020 report, breast cancer was the most common cancer in Iran, accounting for 12.9% of all accidental cancers (4). This trend is mainly due to the so-called Western lifestyle, which is associated with poor diet, nicotinism, excessive stress and low physical activity (2). In the case of breast cancer, mammography is known as screening. The highest value of mammography is observed in the group of women aged 50 to 69 (1, 2). Classical mammography is characterized by sensitivity and specificity of 75-95% at the level of 80-95% (5).

For women suspected of having hereditary breast cancer, magnetic resonance mammography is used as a screening test. If a suspicious lesion is observed in mammography, an ultrasound examination and, if necessary, a thick needle biopsy along with histopathological examination of the tumor are performed. Despite the greater effectiveness of early diagnosis or the rapid development of drug therapy in recent years, breast cancer is the first cause of death from malignant tumors in women in the world (6). However, the clear cause of its carcinogenesis has not yet been determined, but several risk factors for the development of breast cancer are known. One of the most important of them is gender, age and degree of economic development of a country. Hormonal factors such as exposure to estrogen and use of hormone replacement therapy, number of children, genetic factors, poor diet and obesity, hormonal contraception, alcohol consumption and exposure to ionizing radiation at a young age have also been mentioned (7). Breast cancer is classified into different subtypes, this classification is necessary to study the cause, predict the clinical course and make treatment decisions (8). Differentiation between breast cancer subtypes is based on patient and tumor characteristics (such as histology, grade, biology, genetic profile, and stage) (9). Invasive breast carcinomas of either the ductal or lobular subtypes represent the main invasive

carcinomas, and the lobular subtype is less common (10). Relying on histopathological features alone to classify invasive breast carcinomas may lead to diagnostic problems due to overlapping histopathological features, especially with invasive and pleomorphic lobular carcinoma types (11).

The histopathological classification of breast carcinoma is proportional to the prognostic consequences (12). In general, breast cancer progression is a linear multistage process, from hyperplasia, atypical hyperplasia, carcinoma in situ, and invasive and metastatic cancer, with evidence from clinical, pathological, and genetic studies (13). Researchers believe that; Breast cancer is a series of random genetic events that lead to distinct and different pathways to invasive cancer (14). One of the key pathological features of breast cancer is nuclear grade, which is associated with clinical outcome and specific genetic alterations (15). Relying on estrogen receptor (ER- $\alpha$ ), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu) to predict the clinical outcome and prognosis of the disease is not very satisfactory. Molecular markers are also needed to predict clinical outcome and devise optimal individualized treatment (16). Estrogen, progesterone and other hormones are known to regulate the growth of breast tissue and are important in the growth of breast cancer cells (15). Her-2-Neu receptors are found in some cancers, meaning they can influence carcinogenesis. Clinically, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), as well as Her-2-Neu can be evaluated and the results used for therapeutic plans (17). Breast cancer is a heterogeneous disease that includes a wide range of pathological complications and clinical symptoms.

Based on histopathological characteristics, tumor grade and biological characteristics of this malignancy, it is classified into several subtypes, which is important for studying the etiology of breast cancer, predicting the clinical course and deciding on breast cancer treatment. Therefore, according to the importance of the subject, we intend to conduct a study with the aim of comparing the biological status of breast tumors in patients with metastatic and non-metastatic breast cancer, and in this way, find the possibility of predicting metastatic and invasive types and reduce its subsequent dangerous complications.

### Methods

This research is retrospective and case-based, and the studied population consisted of patients suffering from breast cancer and metastatic breast cancer in Baqayi 2 Hospital. The data of newly diagnosed patients with breast cancer and metastatic breast cancer in a two-year period from 1400 to 1402 were included in this study. The

inclusion criteria included all patients with breast cancer and metastatic breast cancer in a two-year period (from 1400 to 1402 who were newly diagnosed). The exclusion criteria included patients not suffering from breast cancer and metastatic breast cancer, and also patients with breast cancer and metastatic breast cancer whose date of diagnosis was before the time frame of our research.

This research is retrospective and case-based, the data of newly diagnosed patients with breast cancer and metastatic breast cancer in a period of two years, from 1400 to 1402, in a questionnaire including: demographic information, recipient type biological (ER, PR, 67Ki and -2Her) and being alive were entered. The data collection tool was file reading. The data were analyzed in the form of descriptive and inferential statistics with SPSS statistical software.

This research was conducted on 10/02/1403 in the Organizational Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Jundishapur University of Medical Sciences and Health Services in Ahvaz under the title "Comparison of the biological status of breast tumors in patients with metastatic and non-metastatic breast cancer in hospital patients." baqayi 2" has been approved with the code IR.AJUMS.MEDICINE.REC.1403.004 Also, in order to carry out this study, a written letter of introduction was obtained from the Research and Technology Vice-Chancellor of Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, and permission was obtained from the hospital security to access the information. All the information extracted from the patients' files was completely confidential and was used only for this study.

### Results

Table 1 shows the basic characteristics of the patients, in the non-metastasis group (N=231), the average age was 48.54 years and in the metastasis group (N=68), the average age is 51 years. Her2 positive in the non-metastasis group is 32.8% and in the metastasis group is 32.4%. Ki67 in the non-metastasis group, 33.8% is low, 61.3% is average, and 4.9% is high, and in the metastasis group, 30.8% is low and 69.2% is average. ER positive is 68.4% in the non-metastasis group and 70.8% in the metastasis group. PR positive is 54.8% in the non-metastasis group and 56.9% in the metastasis group. The positive lymphadenopathy is 54.2% in the non-metastasis group and 69.0% in the metastasis group.

**Table 1.** Baseline characteristics of participants

metastasis		no N=231	yes N=68
age		48.54(11.54)	51 (12.10)
Her2	-	154 (67.2%)	42 (65.6%)
	+	75 (32.8%)	22 (34.4%)
Ki67	low	48 (33.8%)	8 (30.8%)
	intermediate	87 (61.3%)	18 (69.2%)
	high	7 (4.9%)	0 (0.0%)
ER	-	72 (31.6%)	19 (29.2%)
	+	156 (68.4%)	46 (70.8%)
PR	-	103 (45.2%)	28 (43.1%)
	+	125 (54.8%)	37 (56.9%)
lymphadenopathy	-	60 (45.8%)	9 (31.0%)
	+	71 (54.2%)	20 (69.0%)

(Independent T-Test & chi square test)

Table 2 shows the frequency of Her2 positive in patients with metastasis, in patients without metastasis, 67.25% were Her2 negative and 32.75% Her2 positive, while in patients with metastasis, 65.63% were Her2 negative and 34.38% were Her2

positive. In total, 66.89% of patients were Her2 negative and 33.11% Her2 positive. Chi-square test did not show a statistically significant difference (pvalue>.05).

Table 1. Frequency of Her2 positive in patients with metastasis

metastasis	Her2		Total
	-	+	
no	154	75	229
	67.25	32.75	100.00
yes	42	22	64
	65.63	34.38	100.00
Total	196	97	293
	66.89	33.11	100.00

(P-value = 0.81, chi square test)

According to Table 3, in patients without metastasis, 33.80% Ki67 was low, 61.27% was medium and 4.93% was high, while in patients with metastasis, 30.77% Ki67 was low and 69.23% was

medium and there were no cases with high Ki67. Overall, 33.33% of Ki67 were low, 62.50% were medium and 4.17% were high.

Table 2. Frequency of Ki67 positive in patients with metastasis

metastasis	Ki67			Total
	low	intermediate	high	
no	48	87	7	142
	33.80	61.27	4.93	100.00
yes	8	18	0	26
	30.77	69.23	0.00	100.00
Total	56	105	7	168
	33.33	62.50	4.17	100.00

(P-value = 0.46, chi-square test)

Table 4 shows the frequency of positive estrogen receptor (ER+) in patients with metastasis. Out of 228 patients without metastasis, 72 patients (31.58%) were ER negative and 156 patients (68.42%) were ER positive. Among 65 patients with metastasis, 19 patients (29.23%) were ER negative and 46 patients (70.77%) were ER

positive. A total of 293 patients, 91 patients (31.06%) were ER negative and 202 patients (68.94%) were ER positive. According to the statistical analysis of the chi-square test, no significant difference was observed between the frequency of positive ER in patients with and without metastasis (P=0.74).

Table 3: frequency of ER positive in patients with metastasis

metastasis	ER		Total
	-	+	
no	72	156	228
	31.58	68.42	100.00
yes	19	46	65
	29.23	70.77	100.00
Total	91	202	293
	31.06	68.94	100.00

P-value = 0.74

Table 5 shows the frequency of positive progesterone receptor (PR+) in patients with metastasis. Out of 228 patients without metastasis, 103 patients (45.18%) were PR negative and 125 patients (54.82%) were PR positive. Among 65 patients with metastasis, 28 patients (43.08%) were PR negative and 37 patients

(56.92%) were PR positive. In total 293 patients, 131 patients (44.71%) were PR negative and 162 patients (55.29%) were PR positive. Statistical analysis showed that there was no significant difference between the frequency of PR positive in patients with and without metastasis (P=0.76).

Table 4: frequency of PR positive in patients with metastasis

metastasis	PR		Total
	-	+	
no	103	125	228
	45.18	54.82	100.00
yes	28	37	65
	43.08	56.92	100.00
Total	131	162	293
	44.71	55.29	100.00

P-value = 0.76

Table 6 shows the frequency of positive lymphadenopathy in patients with metastasis and without metastasis breast cancer. Out of 131 patients without metastasis, 60 patients (45.80%) were lymphadenopathy negative and 71 patients (54.20%) were lymphadenopathy positive. Among the 29 patients with metastasis, 9 patients (31.03%) were lymphadenopathy negative and 20 patients

(68.97%) were lymphadenopathy positive. In total 160 patients, 69 patients (43.13%) were lymphadenopathy negative and 91 patients (56.88%) has lymphadenopathy . Statistical analysis showed that there is no significant difference between the frequency of positive lymphadenopathy in patients with and without metastasis ( $P=0.15$ ).

Table 5: frequency of lymphadenopathy positive in patients with metastasis

metastasis	lymphadenopathy		Total
	-	+	
no	60	71	131
	45.80	54.20	100.00
yes	9	20	29
	31.03	68.97	100.00
Total	69	91	160
	43.13	56.88	100.00

P-value = 0.15

According to Table 7, there is no significant relationship between metastasis and the mentioned markers after controlling for age.

Table 6: relationship between metastasis and markers while controlling on age

metastasis	Odds ratio	95% CI		p-value
Her2	0.883	0.475	1.643	0.695
Ki67	0.877	0.395	1.946	0.746
ER	1.258	0.661	2.391	0.485
PR	1.173	0.656	2.098	0.589
node	1.955	0.797	4.798	0.143

## Conclusion

The present study shows that no statistically significant differences were observed between the clinical and biological characteristics of cancer patients with and without metastasis. In particular, the distribution of biological markers Her2, Ki67, ER, and PR was similar in both groups and had no significant difference. These findings indicate that these markers cannot definitively predict the difference between patients with and without metastasis. These results indicate the limitations of using these markers in predicting the metastasis status in patients. According to these findings, it is not possible to make a decision about the possibility of metastasis in patients based only on the results of these markers. In other words, for more accurate diagnosis and better treatment decisions, the need for additional indicators and more research is felt. The current study emphasizes the importance of finding new markers or combining existing markers with other clinical and imaging indicators in order to be able to diagnose and treat more effectively acquired. This research can lay the foundation for more research in order to better understand the underlying mechanisms of metastasis and the possible role of other biological and genetic factors in this process. As a result, the findings of this study emphasize the necessity of continuing research in the field of cancer biological markers and finding new and more effective indicators to improve diagnosis and treatment methods.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This research has an ethical code. IR.AJUMS.REC.1403.004 was approved in Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz.

### Funding

This article with project code Th-0301 in Thalassemia & Hemoglobinopathy Research center, Health research institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. is the general doctoral thesis of Ms. Najmeh Almasi.

### Author's contributions

Atefeh Rezaei: Data collection, Akram Ahangarpour, Supervisor and responsible executive in all stages, Roya Salehi Kahish: Data collection, Saeed Bitraf: Data analysis. Nematullah Jazayeri: Introductions, Najmeh Almasi: Doing the work.

### Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest related to this study.

### Acknowledgements

We would like to express our deepest gratitude to all the staff of the Thalassemia & Hemoglobinopathy Research institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, and the patients who helped us in conducting this research.



## مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین تومور بدخیم زنان در جهان است. بر اساس ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک، درجه تومور و ویژگی‌های بیولوژیکی این بدخیمی، به چندین زیرگروه طبقه‌بندی می‌شود، چرا که برای مطالعه علت‌شناسی سرطان پستان، پیش‌بینی دوره بالینی و تصمیم‌گیری درباره درمان سرطان پستان مهم است. سرطان پستان شایع‌ترین تومور بدخیم زنان در جهان است و شامل ۳۶ درصد از بیماران سرطان پستان می‌شود. در سال ۲۰۱۸ حدود ۲۰۰۸۹ میلیون زن مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شدند [۱]. میزان بروز این تومور بدخیم در تمام مناطق جهان رو به افزایش است، اما بیشترین میزان ابتلا در کشورهای صنعتی رخ می‌دهد. تقریباً نیمی از موارد در مقیاس جهانی در کشورهای توسعه‌یافته است [۲]. در ایران بر اساس آخرین گزارش GLOBOCAN 2020، سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در ایران بوده که ۱۲.۹ درصد از کل سرطان‌های اتفاقی را به خود اختصاص داده است [۴]. این روند بیشتر به دلیل سبک زندگی به اصطلاح غربی است که با رژیم غذایی نامناسب، نیکوتینیسیم، استرس بیش از حد و فعالیت بدنی کم همراه است [۲]. درباره سرطان پستان، ماموگرافی به عنوان غربالگری شناخته شده است. بیشترین ارزش ماموگرافی در گروه زنان ۵۰ تا ۶۹ ساله مشاهده می‌شود [۲، ۱]. ماموگرافی کلاسیک با حساسیت و ویژگی ۷۵-۹۵٪ در سطح ۸۰-۹۵٪ مشخص می‌شود [۵].

برای زنان مشکوک به سرطان پستان ارثی، ماموگرافی رزونانس مغناطیسی به مثابه یک آزمایش غربالگری استفاده می‌شود. در صورت مشاهده ضایعه مشکوک در ماموگرافی، معاینه اولتراسوند و در صورت لزوم بیوپسی سوزنی ضخیم همراه با بررسی هیستوپاتولوژیک تومور انجام می‌شود. علی‌رغم اثربخشی بیشتر تشخیص‌های اولیه یا توسعه سریع دارودرمانی در سال‌های اخیر، سرطان پستان اولین علت مرگ ناشی از تومورهای بدخیم در زنان در جهان است [۶]. هرچند، علت روشن سرطان‌زایی آن، هنوز مشخص نشده است، عوامل خطر متعددی برای ایجاد سرطان پستان، شناخته شده است. یکی از مهم‌ترین آن‌ها، جنسیت، سن و درجه توسعه اقتصادی یک کشور است. عوامل هورمونی مانند قرار گرفتن در معرض استروژن و استفاده از هورمون درمانی جایگزین، تعداد فرزندان، عوامل ژنتیکی، رژیم غذایی نامناسب و چاقی، پیشگیری از بارداری هورمونی، مصرف الکل و قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزان در سنین پایین نیز بیان شده است [۷]. سرطان پستان به زیرگروه‌های

مختلفی طبقه‌بندی می‌شود، این طبقه‌بندی برای مطالعه علت، پیش‌بینی سیر بالینی و تصمیم‌گیری درمانی ضروری است [۸]. تمایز بین انواع زیرمجموعه سرطان پستان، بر اساس ویژگی‌های بیمار و تومور (مانند بافت‌شناسی، درجه، بیولوژی، مشخصات ژنتیکی و مرحله) صورت می‌گیرد [۹]. کارسینوم‌های مهاجم پستان یا زیرگروه‌های مجاری یا لوبولار نشان‌دهنده کارسینوم‌های نفوذی اصلی هستند و زیرگروه لوبولار کمتر شایع است [۱۰]. تکیه بر ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک به تنهایی برای طبقه‌بندی کارسینوم‌های مهاجم پستان ممکن است به دلیل همپوشانی ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک، به ویژه با انواع سرطان لوبولار مهاجم و پلئومورفیک، منجر به مشکلات تشخیصی شود [۱۱].

طبقه‌بندی هیستوپاتولوژیک کارسینوم پستان متناسب با پیامدهای پیش‌آگهی است [۱۲]. به طور کلی، پیشرفت سرطان پستان به عنوان یک فرایند چندمرحله‌ای خطی، از هیپرپلازی، هیپرپلازی آتپیک، کارسینوم درجا و سرطان مهاجم و متاستاتیک، با شواهدی از مطالعات بالینی، پاتولوژیک و ژنتیکی همراه است [۱۳]. محققان بر این باورند که سرطان پستان مجموعه‌ای از رویدادهای ژنتیکی تصادفی است که منجر به مسیرهای متمایز و متفاوتی به سمت سرطان مهاجم می‌شود [۱۴]. یکی از ویژگی‌های پاتولوژیک کلیدی سرطان پستان، درجه هسته‌ای است که با پیامد بالینی و تغییرات ژنتیکی مشخص مرتبط است [۱۵]. تکیه بر گیرنده استروژن (ER-α)، گیرنده پروژسترون (PR) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER2/neu) برای پیش‌بینی پیامد بالینی و پیش‌آگهی بیماری چندان رضایت‌بخش نیست. نشانگرهای مولکولی نیز برای پیش‌بینی نتیجه بالینی و ابداع درمان فردی بهینه، مورد نیاز است [۱۶]. استروژن، پروژسترون و سایر هورمون‌ها برای تنظیم رشد بافت پستان شناخته شده و در رشد سلول‌های سرطانی پستان، مهم هستند [۱۵]. گیرنده‌های Her-2-Neu در برخی سرطان‌ها یافته می‌شوند؛ یعنی می‌توانند بر سرطان‌زایی تاثیر بگذارند. از نظر بالینی، گیرنده استروژن (ER<sup>1</sup>)، گیرنده پروژسترون (PR<sup>2</sup>)، و همچنین Her-2-Neu را می‌توان ارزیابی و نتایج را برای طرح‌های درمانی استفاده کرد [۱۷]. سرطان پستان یک بیماری ناهمگن است که طیف وسیعی از عوارض پاتولوژیک و علائم بالینی را در بر می‌گیرد. بر اساس ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک، درجه تومور و ویژگی‌های بیولوژیکی این بدخیمی، به چندین زیرگروه طبقه‌بندی می‌شود، که برای مطالعه علت‌شناسی سرطان پستان، پیش‌بینی دوره بالینی و تصمیم‌گیری درباره درمان سرطان پستان مهم است؛ بنابراین، با توجه به اهمیت موضوع قصد داریم مطالعه‌ای با هدف مقایسه وضعیت بیولوژی تومورهای پستان در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک

Progesterone Receptor <sup>2</sup>Estrogen Receptor <sup>1</sup>

# جندی شاپور

(N = ۶۸)، میانگین سنی ۴۸.۵۴ سال و در گروه دوم (N = ۶۸) میانگین سنی ۵۱ سال است. Her2 منفی در گروه اول ۶۷.۲ درصد و در گروه دوم ۶۵.۶ درصد است. Ki67 در گروه اول ۳۳.۸ درصد پایین، ۶۱.۳ درصد متوسط و ۴.۹ درصد بالا و در گروه دوم ۳۰.۸ درصد پایین و ۶۹.۲ درصد متوسط است. ER مثبت در گروه اول ۶۸.۴ درصد و در گروه دوم ۷۰.۸ درصد است. PR مثبت در گروه اول ۵۴.۸ درصد و در گروه دوم ۵۶.۹ درصد است. وضعیت گره لنفاوی مثبت در گروه اول ۵۴.۲ درصد و در گروه دوم ۶۹.۰ درصد است.

جدول ۱. ویژگی‌های پایه بیماران

	سرطان بدون متاستاز	سرطان با متاستاز
	N = ۲۳۱	N = ۶۷
سن	۴۸.۵۴ (۱۱.۵۴٪)	۵۱ (۱۲.۱۰)
Her2	- ۱۵۴ (۶۷.۲٪)	۴۲ (۶۵.۶٪)
	+ ۷۵ (۳۲.۸٪)	۲۲ (۳۴.۴٪)
Ki67	پایین ۴۸ (۳۳.۸٪)	۸ (۳۰.۸٪)
	متوسط ۸۷ (۶۱.۳٪)	۱۸ (۶۹.۲٪)
	بالا ۷ (۴.۹٪)	۰ (۰.۰٪)
ER	- ۷۲ (۳۱.۶٪)	۱۹ (۲۹.۲٪)
	+ ۱۵۶ (۶۸.۴٪)	۴۶ (۷۰.۸٪)
PR	- ۱۰۳ (۴۵.۲٪)	۲۸ (۴۳.۱٪)
	+ ۱۲۵ (۵۴.۸٪)	۳۷ (۵۶.۹٪)
لنفادنوپاتی	- ۶۰ (۴۵.۸٪)	۹ (۳۱.۰٪)
	+ ۷۱ (۵۴.۲٪)	۲۰ (۶۹.۰٪)

جدول (۲) فراوانی Her2 مثبت در بیماران مبتلا به متاستاز را نشان می‌دهد که در بیماران بدون متاستاز، ۶۷.۲۵ درصد Her2 منفی و ۳۲.۷۵ درصد Her2 مثبت بوده‌اند، در حالی که در بیماران مبتلا به متاستاز، ۶۵.۶۳ درصد Her2 منفی و ۳۴.۳۸ درصد Her2 مثبت بوده‌اند. در مجموع، ۶۶.۸۹ درصد از بیماران Her2 منفی و ۳۳.۱۱ درصد Her2 مثبت بوده‌اند. در آزمون کای اسکور تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد (p value > ۰.۰۵)

و غیر متاستاتیک انجام دهیم و از این طریق، امکان پیش‌بینی انواع متاستاتیک و تهاجمی را یافته و از عوارض خطرناک بعدی آن بکاهیم.

## روشن‌بررسی

این پژوهش، گذشته‌نگر و پرونده‌نگر بوده و جامعه مورد مطالعه را بیماران مبتلا به سرطان پستان و سرطان متاستاتیک پستان در بیمارستان بقایی ۲ تشکیل داده‌اند. داده‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان و سرطان متاستاتیک پستان در بازه زمانی دو ساله، از سال ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۲ که تازه تشخیص داده شده‌اند، به این مطالعه وارد شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل همه بیماران مبتلا به سرطان پستان و سرطان متاستاتیک پستان در بازه زمانی دو ساله (از سال ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۲ که تازه تشخیص داده شده‌اند) بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران غیر مبتلا به سرطان پستان و سرطان متاستاتیک پستان و نیز بیماران مبتلا به سرطان پستان و سرطان متاستاتیک پستان که تاریخ تشخیص قبل از بازه زمانی تحقیق ما باشد، بود. این تحقیق، گذشته‌نگر و پرونده‌نگر است. داده‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان و سرطان متاستاتیک پستان در بازه زمانی دو ساله، از سال ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۲ که تازه تشخیص داده شده‌اند، در پرسش‌نامه‌ای شامل اطلاعات جمعیت‌شناسی، نوع گیرنده زیستی (ER، PR، Ki67 و Her-2) و در قید حیات بودن وارد شد. ابزار جمع‌آوری اطلاعات پرونده‌خوانی بود. داده‌ها در قالب آمار توصیفی و استنباطی با نرم‌افزار STATA 14 و آزمون کای دو و تی مستقل تجزیه و تحلیل شد. این پژوهش در تاریخ ۱۰ اردیبهشت ۱۴۰۳ در کمیته اخلاق سازمانی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی جندی شاپور اهواز با عنوان «مقایسه وضعیت بیولوژی تومورهای پستان در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک و غیر متاستاتیک در مراجعین به بیمارستان بقایی ۲» با کد اخلاق IR.AJUMS.MEDICINE.REC.1403.004 مصوب شده است. همچنین جهت انجام این مطالعه معرفی‌نامه کتبی از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و مجوز از حراست بیمارستان جهت دسترسی به اطلاعات گرفته شد. تمامی اطلاعات استخراج‌شده از پرونده‌های بیماران کاملاً محرمانه بوده و تنها برای این مطالعه استفاده شده است.

## یافته‌ها

جدول (۱) ویژگی‌های پایه بیماران را نشان می‌دهد که در گروه اول (۲۳۱)

آماري آزمون کاي اسکور، تفاوت معناداري بين فراواني ER مثبت در بيماران با و بدون متاستاز مشاهده نشد ( $P = 0.74$ ).

جدول ۴. فراواني ER مثبت در بيماران مبتلا به سرطان متاستاتيک و غيرمتاستاتيک

P value	ER			
	Total	+	-	
۰.۷۴	۲۲۸	۱۵۶	۷۲	سرطان بدون متاستاز
	۱۰۰.۰۰	۶۸.۴۲	۳۱.۵۸	
	۶۵	۴۶	۱۹	سرطان با متاستاز
	۱۰۰.۰۰	۷۰.۷۷	۲۹.۲۳	
	۲۹۳	۲۰۲	۹۱	مجموع
	۱۰۰.۰۰	۶۸.۹۴	۳۱.۰۶	

در جدول (۵) فراواني گيرنده پروژسترون مثبت (+PR) در بيماران مبتلا به متاستاز بررسي شده است. از ۲۲۸ بيمار بدون متاستاز، ۱۰۳ بيمار ( $45.18\%$ ) PR منفي و ۱۲۵ بيمار ( $54.82\%$ ) PR مثبت بوده‌اند. در بين ۶۵ بيمار مبتلا به متاستاز، ۲۸ بيمار ( $43.08\%$ ) PR منفي و ۳۷ بيمار ( $56.92\%$ ) PR مثبت بوده‌اند. در مجموع ۲۹۳ بيمار، ۱۳۱ بيمار ( $44.71\%$ ) PR منفي و ۱۶۲ بيمار ( $55.29\%$ ) PR مثبت بوده‌اند. تحليل آماري نشان داد که تفاوت معناداري بين فراواني PR مثبت در بيماران با و بدون متاستاز مشاهده نشد ( $P = 0.76$ ).

جدول ۵. فراواني PR مثبت در بيماران مبتلا به سرطان متاستاتيک و غيرمتاستاتيک

P value	PR			
	Total	+	-	
۰.۷۶	۲۲۸	۱۲۵	۱۰۳	سرطان بدون متاستاز
	۱۰۰.۰۰	۵۴.۸۲	۴۵.۱۸	
	۶۵	۳۷	۲۸	سرطان با متاستاز
	۱۰۰.۰۰	۵۶.۹۲	۴۳.۰۸	
	۲۹۳	۱۶۲	۱۳۱	مجموع
	۱۰۰.۰۰	۵۵.۲۹	۴۴.۷۱	

در جدول (۶) فراواني گره مثبت در بيماران مبتلا به متاستاز بررسي شده است. از ۱۳۱ بيمار بدون متاستاز، ۶۰ بيمار ( $45.80\%$ ) لنفادنوپاتي منفي و ۷۱ بيمار ( $54.20\%$ ) لنفادنوپاتي مثبت بوده‌اند. بين ۲۹ بيمار مبتلا به متاستاز، ۹ بيمار ( $31.03\%$ ) لنفادنوپاتي منفي و ۲۰ بيمار ( $68.97\%$ ) لنفادنوپاتي مثبت بوده‌اند. در مجموع ۱۶۰ بيمار، ۶۹ بيمار ( $43.13\%$ ) لنفادنوپاتي منفي و ۹۱ بيمار ( $56.88\%$ ) لنفادنوپاتي مثبت بوده‌اند. تحليل آماري نشان داد که تفاوت معناداري بين فراواني لنفادنوپاتي مثبت در

جدول ۲. فراواني Her2 مثبت در بيماران مبتلا به سرطان متاستاتيک و غيرمتاستاتيک

P value	Her2			
	Total	+	-	
۰.۸۱	۲۲۹	۷۵	۱۵۴	سرطان بدون متاستاز
	۱۰۰.۰۰	۳۲.۷۵	۶۷.۲۵	
	۶۴	۲۲	۴۲	سرطان با متاستاز
	۱۰۰.۰۰	۳۴.۳۸	۶۵.۶۳	
	۲۹۳	۹۷	۱۹۶	مجموع
	۱۰۰.۰۰	۳۳.۱۱	۶۶.۸۹	

بر طبق جدول (۳) در بيماران بدون متاستاز، ۳۳.۸۰ درصد Ki67 پايين، ۶۱.۲۷ درصد متوسط و ۴.۹۳ درصد بالا بوده است، در حالی که در بيماران مبتلا به متاستاز، ۳۰.۷۷ درصد Ki67 پايين و ۶۹.۲۳ درصد متوسط بوده و هيچ موردی با Ki67 بالا نداشته‌اند. به طور کلی، ۳۳.۳۳ درصد Ki67 پايين، ۶۲.۵۰ درصد متوسط و ۴.۱۷ درصد بالا بوده‌اند.

جدول ۳. فراواني Ki67 مثبت در بيماران مبتلا به سرطان متاستاتيک و غيرمتاستاتيک

P-value	Ki67				
	مجموع	بالا	متوسط		پايين
۰.۴۶	۱۴۲	۷	۸۷	۴۸	سرطان بدون متاستاز
	۱۰۰.۰۰	۴.۹	۶۱.۲۷	۳۳.۸۰	
	۲۶	۰	۱۸	۸	سرطان با متاستاز
	۱۰۰.۰۰	۰.۰۰	۶۹.۲۳	۳۰.۷۷	
	۱۶۸	۷	۱۰۵	۵۶	مجموع
	۱۰۰.۰۰	۴.۱۷	۶۲.۵۰	۳۳.۳۳	

در جدول (۴) فراواني گيرنده استروژن مثبت (+ER) در بيماران مبتلا به متاستاز بررسي شده است. از ۲۲۸ بيمار بدون متاستاز، ۷۲ بيمار ( $31.58\%$ ) ER منفي و ۱۵۶ بيمار ( $68.42\%$ ) ER مثبت بوده‌اند. در بين ۶۵ بيمار مبتلا به متاستاز، ۱۹ بيمار ( $29.23\%$ ) ER منفي و ۴۶ بيمار ( $70.77\%$ ) ER مثبت بوده‌اند. در مجموع ۲۹۳ بيمار، ۹۱ بيمار ( $31.06\%$ ) ER منفي و ۲۰۲ بيمار ( $68.94\%$ ) ER مثبت بوده‌اند. بر طبق تحليل

# جندی شاپور

Pizzuti و همکاران انجام داده‌اند [۱۸]، تفاوت آماری معناداری در وضعیت HER2 بین تومورهای اولیه و متاستاز مشاهده نشده است. از ۴۹۱ بیمار HER2 مثبت متاستاز، ۱۰۲ نفر (۲۰.۷ درصد) در ابتدا به عنوان HER2 منفی تشخیص داده شده بودند. بیان گیرنده‌های استروژن و / یا پروژسترون در بیماریاری با اختلاف وضعیت HER2 بیشتر از بیماران با وضعیت HER2 همسان بود. تومورهای دارای اختلاف وضعیت HER2 همچنین نرخ کمتری از متاستاز مغزی و دوره بیماری بدون پیشرفت طولانی‌تری داشتند. میانگین بقا در گروه بیماران با سرطان‌های دارای اختلاف وضعیت HER2 طولانی‌تر، اما به لحاظ آماری معنادار نبود. در مقاله‌ای دیگر از Douganiotis و همکاران، تفاوت‌های بیانی HER2 در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاز با بیان کم HER2 بررسی شده است [۱۹]. این مطالعه نشان داد که میانگین بقا بدون پیشرفت بیماری بین زیرگروه‌های مختلف HER2 تفاوت معناداری نداشت. میانگین بقا بدون پیشرفت بیماری در بیماران بدون متاستاز احشایی به طور معناداری طولانی‌تر بود. همچنین، تفاوت آماری معناداری در سایر زیرگروه‌های بررسی‌شده مشاهده نشد. در مطالعه دیگری که ویدانت و همکاران انجام دادند، پروفایل‌های بیان HER2 بین تومورهای اولیه و متاستازهای همزمان گرگه لنفوی در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحلیل شدند، نیز نشان داد که بیان HER2 می‌تواند متفاوت باشد، اما این تغییرات تاثیر معناداری بر بقای کلی یا پیشرفت بیماری ندارند. این مطالعه نشان داد که بیان HER2 به طور نسبی بین تومورهای اولیه و متاستازهای گرگه لنفوی پایدار است و تغییرات آن در طول زمان، آثار عمده‌ای بر نتایج بالینی ندارد [۱۹]. نتایج مطالعه حاضر نیز همخوان با این تحقیقات است و نشان می‌دهد که تفاوت آماری معناداری بین مثبت شدن HER2 در گروه‌های متاستاز و غیر متاستاز مشاهده نشده است. این یافته‌ها بر پایداری نسبی بیان HER2 در طول پیشرفت بیماری تاکید می‌کنند. مطالعه حاضر نشان داد در بیماران بدون متاستاز، ۳۳.۸۰ درصد Ki67 پایین، ۶۱.۲۷ درصد متوسط و ۴.۹۳ درصد بالا بوده است، در حالی که در بیماران مبتلا به متاستاز، ۳۰.۷۷ درصد Ki67 پایین و ۶۹.۲۳ درصد متوسط بوده و هیچ موردی با Ki67 بالا نداشته‌اند. به طور کلی، ۳۳.۳۳ درصد Ki67 پایین، ۶۲.۵۰ درصد متوسط و ۴.۱۷ درصد بالا بوده‌اند که از نظر آماری تفاوتی بین گروه‌ها مشاهده نشد. در واقع در بیماران سرطانی بدون متاستاز، درصدی از آن‌ها دارای سطح Ki67 پایین، متوسط و بالا بوده‌اند. در حالی که در بیماران با متاستاز، بیشتر آن‌ها دارای سطح Ki67 متوسط بوده و هیچ بیماری با سطح Ki67 بالا مشاهده نشده است. نتایج کلی نیز مشابه نتایج گروه‌های مجزا بوده و نشان‌دهنده تفاوت آماری معناداری بین گروه‌های با و بدون متاستاز نیست. این امر می‌تواند به این معنا باشد که میزان تکثیر سلولی که با Ki67 اندازه‌گیری می‌شود، ارتباط مستقیم و روشنی با حضور یا نبود متاستاز ندارد. به عبارت دیگر، Ki67 به تنهایی نمی‌تواند شاخص قطعی برای پیش‌بینی متاستاز باشد. مطالعات متعددی بیان Ki67 در بیماران مبتلا به سرطان پستان با و بدون متاستاز را

بیماران با و بدون متاستاز وجود ندارد ( $P = 0.15$ ).

جدول ۶. فراوانی لنفادنوپاتی مثبت در بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک و غیرمتاستاتیک

P value	لنفادنوپاتی			
	Total	+	-	
0.15	131	71	60	سرطان بدون متاستاز
	100.00	54.20	45.80	
	29	20	9	سرطان با متاستاز
	100.00	68.97	31.03	
	160	91	69	مجموع
	100.00	56.88	43.12	

بر طبق جدول (۷) رابطه معناداری بین متاستاز و مارکرهای بیان‌شده بعد از کنترل روی سن وجود ندارد.

جدول ۷. ارتباط بین متاستاز و نشانگرها با کنترل سن

متاستاز	p-value	95% CI	Odds ratio
Her2	0.695	1.643	0.475
Ki67	0.746	1.946	0.395
ER	0.485	2.391	0.661
PR	0.589	2.098	0.656
گرگه لنفی مثبت	0.143	4.798	0.797

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد در بیماران بدون متاستاز، ۶۷.۲۵ درصد Her2 منفی و ۳۲.۷۵ درصد Her2 مثبت بوده‌اند، در حالی که در بیماران با متاستاز، ۶۵.۶۳ درصد Her2 منفی و ۳۴.۳۸ درصد Her2 مثبت بوده‌اند. در مجموع، ۶۶.۸۹ درصد از بیماران Her2 منفی و ۳۳.۱۱ درصد Her2 مثبت بوده‌اند. تفاوت آماری معناداری بین مثبت شدن Her2 گروه متاستاز و گروه غیر متاستاز مشاهده نشد. با توجه به اینکه تفاوت آماری معناداری بین گروه متاستاز و غیر متاستاز از نظر وضعیت Her2 مشاهده نشد، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که Her2 نمی‌تواند به عنوان یک شاخص قابل اعتماد برای پیش‌بینی متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان استفاده شود. این نتایج ممکن است نشان‌دهنده این باشد که عوامل دیگری علاوه بر Her2 در فرایند متاستاز نقش دارند و Her2 به تنهایی نمی‌تواند اطلاعات کاملی درباره پیشرفت سرطان ارائه دهد. در مطالعه‌ای که

بیماران با و بدون متاستاز وجود ندارد، همخوانی دارد. در مجموع، مطالعات مذکور و یافته‌های حاضر نشان می‌دهند که بیان گیرنده استروژن در تومورهای اولیه و متاستاتیک به طور کلی سازگار است و تغییرات اندکی بین این دو حالت مشاهده می‌شود. از طرفی مطالعه‌ای که Mamoor در سال 2020 انجام داده است، نشان داد که بیان ژن گیرنده استروژن آلفا (ESR1) به طور معناداری در تومورهای متاستاتیک نسبت به تومورهای اولیه متفاوت است. این تفاوت‌ها می‌تواند بر بقای کلی بیماران تأثیر بگذارد و نشان می‌دهد که تفسیر تدریجی بیان گیرنده استروژن در سطح mRNA ممکن است برای اهداف پیش‌بینی‌کننده مفید باشد [25]. مطالعه‌ای دیگر از Hu و همکاران، نشان داد که نرخ ناسازگاری برای ER در ضایعات متاستاتیک ۴۷.۶۹٪ بود که نشان‌دهنده تفاوت معنادار در بیان گیرنده‌ها بین ضایعات اولیه و متاستاتیک است [24]. این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر که تفاوت معناداری در فراوانی ER مثبت بین بیماران با و بدون متاستاز نشان نداد، در تضاد هستند. در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهند که بیان گیرنده استروژن می‌تواند در طول پیشرفت بیماری تغییر کند و بیان متفاوتی در تومورهای اولیه و متاستاتیک داشته باشد. این تفاوت‌ها می‌توانند به دلیل ناهمگونی تومور، تأثیر درمان یا تغییرات بیولوژی تومور باشند و نیاز به آزمایش دوباره بیومارکرها برای برنامه‌ریزی درمان مناسب و دقیق ضروری است.

تحلیل آماری نشان داد که تفاوت معناداری بین فراوانی PR مثبت در بیماران با و بدون متاستاز مشاهده نشد. تحلیل آماری نشان داده است که تفاوت معناداری بین فراوانی گیرنده‌های پروژسترون مثبت (PR مثبت) در بیماران با و بدون متاستاز وجود ندارد. این بدان معناست که نسبت بیماران دارای PR مثبت در هر دو گروه تقریباً یکسان است و حضور یا نبود متاستاز تأثیری بر فراوانی PR مثبت در سلول‌های سرطانی ندارد. این نتیجه احتمالاً نشان می‌دهد که متاستاز سرطان به عوامل متعددی بستگی دارد و وجود گیرنده‌های پروژسترون به تنهایی نمی‌تواند پیش‌بینی‌کننده معتبری برای متاستاز باشد؛ بنابراین، برای درک کامل‌تر و دقیق‌تر، نیاز به بررسی سایر عوامل موثر در پیشرفت و گسترش سرطان داریم. Peng و همکاران (۲۲) نشان دادند که بیان گیرنده پروژسترون (PR) بین ضایعات اولیه و متاستاتیک تفاوت معناداری نداشت. این مطالعه ناهمگونی در بیان ER، PR، HER2 و Ki-67 را بین ضایعات اولیه و متاستاتیک سرطان پستان بررسی کرد و نشان داد که نرخ ناهمگونی برای PR ۱۴.۷٪ بود، اما تفاوت معناداری در بقا بدون پیشرفت بر اساس زیرنوع سرطان پستان متاستاتیک مشاهده نشد. مطالعه دیگری که Chen و همکاران انجام دادند، نشان داد که نرخ ناهمگونی کلی برای ۴۰.۳٪ PR بوده است. با این حال، تفاوت معناداری در بقا بدون پیشرفت بر اساس

بررسی کرده‌اند. تحقیقات محمد و همکاران شامل ۳۱۴ بیمار بود و نتایج نشان داد که بیان Ki67 با درجه هیستوپاتولوژیک تومور همبستگی دارد، اما با سایر متغیرها همبستگی معناداری نداشت. این مطالعه نشان داد که بیان Ki67 نمی‌تواند به عنوان پیش‌بینی‌کننده بقای کلی بیماران سرطان پستان استفاده شود [20]. در مطالعه دیگری که لی و همکاران انجام دادند [21]، نشان داده شد که بیان Ki67 با نوع هیستوپاتولوژیک، اندازه تومور، درجه هیستوپاتولوژیک، متاستاز گره لنفاوی، وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و وضعیت HER2 همبستگی دارد. این مطالعه همچنین نشان داد که بیان Ki67 با بقای کلی و بقای بدون بیماری ارتباط دارد. این نتایج نشان می‌دهد که تفاوت آماری معناداری در بیان Ki67 بین بیماران مبتلا به متاستاز و بیماران بدون متاستاز مشاهده نشده است و بیان Ki67 نمی‌تواند به عنوان یک نشانگر پیش‌بینی‌کننده

در این باره استفاده شود. در مطالعه حاضر از ۲۲۸ بیمار بدون متاستاز، ۷۲ بیمار (۳۱.۵۸٪) ER منفی و ۱۵۶ بیمار (۶۸.۴۲٪) ER مثبت بودند. در بین ۶۵ بیمار مبتلا به متاستاز، ۱۹ بیمار (۲۹.۲۳٪) ER منفی و ۴۶ بیمار (۷۰.۷۷٪) ER مثبت بودند. در مجموع ۲۹۳ بیمار، ۹۱ بیمار (۳۱.۰۶٪) ER منفی و ۲۰۲ بیمار (۶۸.۹۴٪) ER مثبت بودند. بر طبق تحلیل آماری، تفاوت معناداری بین فراوانی ER مثبت در بیماران با و بدون متاستاز مشاهده نشد. تحلیل آماری نشان می‌دهد که تفاوت معناداری بین فراوانی ER مثبت در بیماران با و بدون متاستاز وجود ندارد. این به این معناست که میزان گیرنده‌های استروژن مثبت (ER مثبت) در سلول‌های سرطانی بین دو گروه بیماران تفاوت چشمگیری ندارد. به عبارتی، احتمال مثبت بودن ER در سلول‌های سرطانی بیماران با متاستاز نسبت به بیماران بدون متاستاز یکسان است. این نتیجه ممکن است به این دلیل باشد که متاستاز بیشتر تحت تأثیر عوامل دیگر قرار دارد و ER مثبت به تنهایی عامل تعیین‌کننده‌ای برای پیش‌بینی متاستاز نیست. در نتیجه، برای درک بهتر و جامع‌تر نیاز به بررسی و تحلیل عوامل دیگری که در پیشرفت متاستاز نقش دارند، ضروری است. مطالعه Peng و همکاران نشان داد که تفاوت معناداری در بیان ER بین ضایعات اولیه و متاستاتیک وجود ندارد. میزان ناهمگونی برای ER در این مطالعه ۹.۳٪ گزارش شده است که نشان‌دهنده تغییرات اندک بین سایت‌های اولیه و متاستاتیک است [22]. در یک مطالعه بزرگ مقیاس از گروه ESME در فرانسه، تغییر وضعیت گیرنده‌های هورمونی (HR) در ۱۴.۲٪ موارد مشاهده شد، که بیشتر این تغییرات به صورت از دست دادن بیان بودند. با این حال، این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که سطح بیان ER در ضایعات متاستاتیک به طور کلی مشابه با تومورهای اولیه است [23]. مطالعه دیگری نیز نشان داد که سطح بیان ER بین ضایعات اولیه و متاستاتیک تفاوت معناداری ندارد و نرخ ناهمگونی برای ER پایین بود، که بر پایداری بیان ER تأکید دارد [24]. این نتایج با مطالعه حاضر که نشان داد تفاوت معناداری در فراوانی ER مثبت بین

# جندی شاپور

درمان، نیاز به شاخص‌های تکمیلی و تحقیقات بیشتر احساس می‌شود. مطالعه حاضر بر اهمیت یافتن مارکرهای جدید یا ترکیب مارکرهای موجود با سایر شاخص‌های بالینی و تصویربرداری تاکید دارد تا بتوان به تشخیص و درمان موثرتری دست یافت. این تحقیق می‌تواند زمینه‌ساز پژوهش‌های بیشتری همسو با فهم بهتر مکانیسم‌های زیربنایی متاستاز و نقش احتمالی سایر عوامل بیولوژی و ژنتیکی در این فرایند باشد. در نتیجه، یافته‌های این پژوهش بر لزوم ادامه تحقیقات در حوزه مارکرهای بیولوژیکی سرطان و یافتن شاخص‌های جدید و موثرتر برای بهبود روش‌های تشخیص و درمان تاکید می‌کند.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کمیته اخلاق مصوب دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1403.004

### حامی مالی

این مقاله با کد طرح Th-0301 در مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، با همکاری گروه فیزیولوژی انجام شد و پایان‌نامه مقطع دکتری عمومی خانم نجمه الماسی است.

## مشارکت نویسندگان

عاطفه رضایی: جمع‌آوری داده‌ها؛ اکرم آهنگرپور: مجری مسئول در همه مراحل؛ رویا صالحی کهپیش: جمع‌آوری داده‌ها، سعید بیطرف: آنالیز داده‌ها؛ نعمت الله جزایری: مقدمه؛ نجمه الماسی: انجام کار.

## تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه کارکنان مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و بیمارانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، کمال تشکر را داریم.

وضعیت PR در تومورهای اولیه و متاستاتیک مشاهده نشد [۲۶]. این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر که تفاوت معناداری در فراوانی PR مثبت بین بیماران با و بدون متاستاز نشان نداد، همخوانی دارند. در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهند که بیان گیرنده پروژسترون می‌تواند در طول پیشرفت بیماری تغییر کند اما تفاوت معناداری در بقا یا پیشرفت بیماری بر اساس وضعیت PR مشاهده نمی‌شود. تحلیل آماری نشان داد که تفاوت معناداری بین فراوانی گره مثبت در بیماران با و بدون متاستاز وجود ندارد. مطالعه Mandal و Singh نشان داد که LNR مستقل از سایر فاکتورها پیش‌آگهی بیماری را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد و تفاوت معناداری در پیش‌آگهی بین بیماران متاستاتیک و غیرمتاستاتیک وجود ندارد [۲۷]. مطالعه دیگری که Leonardi و همکاران انجام دادند [۲۸]، میزان گره‌های لنفاوی غیرسنیتیل (non-SLN) مثبت پس از درمان سیستمیک نئوادجوانت (NAST) را در بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی کرد. نتایج این مطالعه نشان داد که عوامل مختلفی از جمله سن بالاتر و مثبت بودن گره‌های لنفاوی در سطح III با حضور گره‌های لنفاوی متاستاتیک ارتباط معناداری دارند، اما تفاوت معناداری در حضور گره‌های لنفاوی بین بیماران متاستاتیک و غیرمتاستاتیک مشاهده نشد. این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر که تفاوت معناداری در فراوانی گره‌های لنفاوی مثبت بین بیماران با و بدون متاستاز نشان نداد، همخوانی دارند. در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهند که بیان گره‌های لنفاوی می‌تواند در طول پیشرفت بیماری تغییر کند اما تفاوت معناداری در بقا یا پیشرفت بیماری بر اساس وضعیت گره‌های لنفاوی مشاهده نمی‌شود.

## نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تفاوت‌های آماری معناداری بین ویژگی‌های بالینی و بیولوژی پستان بیماران مبتلا به سرطان با و بدون متاستاز مشاهده نشده است. به طور خاص، توزیع مارکرهای بیولوژیکی Her2، Ki67، ER، و PR در هر دو گروه مشابه بوده و تفاوت معناداری نداشته است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که این مارکرها نمی‌توانند به طور قطعی تفاوت بین بیماران با و بدون متاستاز را پیش‌بینی کنند. این نتایج نشان‌دهنده محدودیت‌های استفاده از مارکرهای مذکور در پیش‌بینی وضعیت متاستاز در بیماران است. با توجه به این یافته‌ها، نمی‌توان تنها بر اساس نتایج این مارکرها درباره احتمال متاستاز در بیماران تصمیم‌گیری کرد. به عبارت دیگر، برای تشخیص دقیق‌تر و تصمیم‌گیری بهتر درباره

Medicine.1985Jan17;312(3):146-51.

[[10.1056/NEJM198501173120303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1056/NEJM198501173120303/)] [PMID]

- [14] Buerger H, Otterbach F, Simon R, Schäfer KL, Poremba C, Diallo R, Brinkschmidt C, Dockhorn-Dworniczak B, Boecker W. Different genetic pathways in the evolution of invasive breast cancer are associated with distinct morphological subtypes. *The Journal of pathology*. 1999 Dec;189(4):521-6. [[10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199912\)189:4<521::AID-PATH472>3.0.CO;2-B](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1002/(SICI)1096-9896(199912)189:4<521::AID-PATH472>3.0.CO;2-B/)] [PMID]
- [15] Buerger H, Otterbach F, Simon R, Poremba C, Diallo R, Decker T, Riethdorf L, Brinkschmidt C, Dockhorn-Dworniczak B, Boecker W. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma in situ of the breast—evidence of multiple genetic pathways. *The Journal of pathology*. 1999 Mar;187(4):396-402. [[10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199903\)187:4<396::AID-PATH286>3.0.CO;2-L](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1002/(SICI)1096-9896(199903)187:4<396::AID-PATH286>3.0.CO;2-L/)] [PMID]
- [16] Gasparini G, Longo R, Torino F, Morabito A. Therapy of breast cancer with molecular targeting agents. *Annals of oncology*. 2005 May 1;16:iv28-36. [[10.1093/annonc/mdi905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1093/annonc/mdi905/)] [PMID]
- [17] El-Yakub AI. Biological characteristics of breast cancers in a teaching hospital in Northwestern Nigeria. *Sahel Medical Journal*. 2020 Oct 1;23(4):211-4.
- [18] Pizzuti L, Barba M, Mazzotta M, Krasniqi E, Maugeri-Saccà M, Gamucci T, Berardi R, Livi L, Ficorella C, Natoli C, Cortesi E. The prognostic relevance of HER2-positivity gain in metastatic breast cancer in the ChangeHER trial. *Scientific Reports*. 2021 Jul 2;11(1):13770. [[10.1038/s41598-021-92774-z](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1038/s41598-021-92774-z/)] [PMID]
- [19] Douganiotis G, Kesisis G, Lalla E, Korantzis I, Boukovinas I, Papazisis K. Prognostic significance of low HER2 expression in patients with metastatic hormone receptor-positive breast cancer treated with first line CDK4/6 inhibitors: a Greek multicenter real-world data analysis. *Cancer Diagnosis & Prognosis*. 2022 Sep;2(5):585. [[10.21873/cdp.10146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.21873/cdp.10146/)] [PMID]
- [20] Mohammed AA. Quantitative assessment of Ki67 expression in correlation with various breast cancer characteristics and survival rate; cross sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2019 Dec 1;48:129-34. [[10.1016/j.amsu.2019.11.005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1016/j.amsu.2019.11.005/)] [PMID]
- [21] Li Y, Zhang X, Qiu J, Pang T, Huang L, Zeng Q. Comparisons of p53, Ki67 and BRCA1 expressions in patients with different molecular subtypes of breast cancer and their relationships with pathology and prognosis. *J buon*. 2019 Nov 1;24(6):2361-8. [PMID]
- [22] Peng L, Zhang Z, Zhao D, Zhao J, Mao F, Sun Q. Discordance in ER, PR, HER2, and Ki-67 expression between primary and recurrent/metastatic lesions in patients with primary early stage breast cancer and the clinical significance: retrospective analysis of 75 cases. *Pathology and Oncology Research*. 2021;27. [[10.3389/pore.2021.599894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3389/pore.2021.599894/)] [PMID]
- [23] Grinda T, Joyon N, Lusque A, Lefèvre S, Arnould L, Penault-Llorca F, Macgrogan G, Treilleux I, Vincent-Salomon A, Haudebourg J, Maran-Gonzalez A. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort. *NPJ breast cancer*. 2021 Apr 16;7(1):41. [[10.1038/s41523-021-00252-6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1038/s41523-021-00252-6/)] [PMID]
- [24] Hu X, Chen W, Li F, Ren P, Wu H, Zhang C, Gu K. Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic

### References

- [1] Nardin S, Mora E, Varughese FM, D'Avanzo F, Vachanaram AR, Rossi V, Saggia C, Rubinelli S, Gennari A. Breast cancer survivorship, quality of life, and late toxicities. *Frontiers in oncology*. 2020 Jun 16;10:864. [[10.3389/fonc.2020.00864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3389/fonc.2020.00864/)] [PMID]
- [2] Bellanger M, Zeinomar N, Tehranifar P, Terry MB. Are global breast cancer incidence and mortality patterns related to country-specific economic development and prevention strategies?. *Journal of global oncology*. 2018 Jun 8. [[10.1200/JGO.17.00207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1200/JGO.17.00207/)] [PMID]
- [3] Vaccarella S, Georges D, Bray F, Ginsburg O, Charvat H, Martikainen P, Brønnum-Hansen H, Deboosere P, Bopp M, Leinsalu M, Artnik B. Socioeconomic inequalities in cancer mortality between and within countries in Europe: a population-based study. *The Lancet Regional Health—Europe*. 2023 Feb 1;25. [[10.1016/j.lanep.2022.100551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1016/j.lanep.2022.100551/)] [PMID]
- [4] Dolatkah R, Hosseinalifam M, Sanaat Z, Dolatkah N, Dastgiri S. Molecular Epidemiology of Breast Cancer in Iran: A Review Article. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research*. 2023 Sep 9;8(5):422-30.
- [5] Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *Jama*. 2005 Mar 9;293(10):1245-56. [[10.1001/jama.293.10.1245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1001/jama.293.10.1245/)] [PMID]
- [6] Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021 Aug 15;127(16):3029-30. [[10.1002/cncr.33587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1002/cncr.33587/)] [PMID]
- [7] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt S, Tan PH, van de Vijver M. WHO Classification of Tumours of the Breast. [[10.1111/his.12463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1111/his.12463/)] [PMID]
- [8] Hussein MR, Abd-Elwahed SR, Abdulwahed AR. Alterations of estrogen receptors, progesterone receptors and c-erbB2 oncogene protein expression in ductal carcinomas of the breast. *Cell Biology International*. 2008 Jun;32(6):698-707. [[10.1016/j.cellbi.2008.01.007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1016/j.cellbi.2008.01.007/)] [PMID]
- [9] Phipps AI, Li CI. Breast cancer biology and clinical characteristics. *Breast cancer epidemiology*. 2010:21-46.
- [10] Acs G, Lawton TJ, Rebbeck TR, LiVolsi VA, Zhang PJ. Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications. *American journal of clinical pathology*. 2001 Jan 1;115(1):85-98. [[10.1309/FDHX-L92R-BATQ-2GE0](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1309/FDHX-L92R-BATQ-2GE0/)] [PMID]
- [11] Rakha EA, Patel A, Powe DG, Benhasouna A, Green AR, Lambros MB, Reis-Filho JS, Ellis IO. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *The American journal of surgical pathology*. 2010 Oct 1;34(10):1472-9. [[10.1097/PAS.0b013e3181f01916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1097/PAS.0b013e3181f01916/)] [PMID]
- [12] Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992 Jun;20(6):479-89. [[10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x/)] [PMID]
- [13] Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New England Journal of*

- [28] Singh D, Mandal A. The prognostic value of lymph node ratio in survival of non-metastatic breast carcinoma patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020 Dec;184:839-48. [[10.1007/s10549-020-05885-y](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05885-y)] [PMID]
- [29] Leonardi MC, Arrobio C, Gandini S, Volpe S, Colombo F, La Rocca E, Galimberti V, Kahler-Ribeiro-Fontana S, Fodor C, Dicuonzo S, Rojas DP. Predictors of positive axillary non-sentinel lymph nodes in breast cancer patients with positive sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2021 Oct 1;163:128-35. [[10.1016/j.radonc.2021.08.013](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.08.013)] [PMID]
- [25] breast cancer and its clinical significance. *Frontiers in Oncology*. 2023 Apr 28;13:1053125. [[10.3389/fonc.2023.1053125](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1053125)] [PMID]
- [26] Mamoor S. The gene encoding the estrogen receptor, ESR1, is differentially expressed in the primary tumors and metastases of patients with breast cancer based on survival outcomes and its expression correlates with survival.
- [27] Chen R, Qarmali M, Siegal GP, Wei S. Receptor conversion in metastatic breast cancer: analysis of 390 cases from a single institution. *Modern Pathology*. 2020 Dec 1;33(12):2499-506. [[10.1038/s41379-020-0615-z](https://doi.org/10.1038/s41379-020-0615-z)] [PMID]



©2024 by the authors. Licensee AJUMS, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).