

## بررسی سرطان پستان دارای رسپتور استروژن منفی، از نظر مقایسه یافته‌های تصویربرداری تومورهای با و بدون بیان بیش از حد رسپتور HER-2/neu

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۲۵ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۲/۰۲ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۸/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۹/۰۷

**زمینه و هدف:** سرطان‌های پستان فاقد رسپتور استروژن دارای سیر بالینی، ویژگی‌های پروگنوستیک و پاسخ به درمان متفاوتی می‌باشند، همچنین انکوپروتیین HER2/neu در کنترل رشد طبیعی سلول و تقسیم سلولی نقش دارد و با مهاجم بودن تومور ارتباط مستقیم دارد. هدف این مطالعه ارزیابی گذشته‌نگر ویژگی‌های تصویربرداری ماموگرافی، سونوگرافی و MRI سرطان‌های پستان استروژن منفی با و بدون بیان بیش از حد رسپتور HER2/neu بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر، ویژگی‌های تصویربرداری ماموگرافیک، سونوگرافیک و MRI و وضعیت رسپتور HER2/neu بیماران دارای سرطان پستان با رسپتور استروژن منفی مراجعه‌کننده به انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) تهران از تاریخ مهر ۱۳۹۴ تا مهر ۱۳۹۶ بازنگری شد. داده‌های کلینیکوپاتولوژیک و همچنین ارتباط ویژگی‌های تصویربرداری با وضعیت رسپتور HER2/neu، بررسی شد.

**یافته‌ها:** از بین ۷۲ بیمار با سرطان پستان استروژن منفی، ۱۰۱ (۵۸/۸٪) بیمار برای رسپتور HER2/neu مثبت بودند. ارتباط معناداری بین وضعیت رسپتور HER2/neu و نوع پاتولوژیک تومور ( $P=۰/۰۰۴$ )، گرید هیستولوژیک تومور ( $P=۰/۰۲۴$ ) و مرحله‌ی TNM ( $P=۰/۰۲۱$ ) به دست آمد. تومورهای با رسپتور HER2/neu مثبت با احتمال بیشتری دارای شکل نامنظم ( $P=۰/۰۳۴$ ) و میکروکلسیفیکاسیون ( $P=۰/۰۰۴$ ) بودند. ارتباط معناداری بین وضعیت رسپتور HER2/neu و ویژگی‌های سونوگرافیک و یا MRI به دست نیامد.

**نتیجه‌گیری:** بین سرطان‌های پستان استروژن منفی، موارد HER2/neu مثبت نسبت به موارد HER2/neu منفی با گرید هیستولوژیک و مرحله‌ی بالاتری در هنگام تشخیص بروز می‌یابند، همچنین شکل توده و میکروکلسیفیکاسیون در ماموگرافی با وضعیت رسپتور HER2/neu در سرطان پستان استروژن منفی ارتباط دارند.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان، رسپتور استروژن، فاکتور رشد اپیدرمال، ماموگرافی، اولتراسونوگرافی.

معصومه گیتی<sup>۱</sup>، علی برهانی<sup>۱\*</sup>  
مهرداد مکری<sup>۲</sup>، مجید شکیبا<sup>۱</sup>  
مرتضی عطری<sup>۲</sup>، نسیم باتوانی<sup>۱</sup>

۱- گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه جراحی عمومی، انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، مرکز تصویربرداری پزشکی.

تلفن: ۶۶۵۸۱۵۷۹-۰۲۱

E-mail: aliborhani@gmail.com

### مقدمه

در حال حاضر سرطان پستان به دلیل داشتن مارکرهای اختصاصی همچون ER، PR و HER2/neu که نقش مهمی در پاسخ به درمان و تعیین پلان درمان بعدی را دارد، به‌عنوان بیماری منحصراً به فرد در انکولوژی محسوب می‌گردد. نقش رسپتور استروژن در پروسه‌های کارسینوژنز می‌تواند در درمان سرطان‌های پستان دارای

رسپتور فوق کمک‌کننده باشد.<sup>۱</sup> درمان‌های اندوکراین مهارکننده رسپتورهای استروژن با کمک استفاده مستقیم از آگونیست‌های با دوز پایین استروژن یا به‌صورت غیرمستقیم و به طریق مهار تبدیل آندروژن به استروژن (مهارکننده‌های آروماتاز) انجام می‌گیرد که اصول پایه‌ای جهت درمان‌های ادجوانت در سرطان پستان محسوب می‌گردد.<sup>۲</sup> انکوپروتیین HER2/neu در کنترل رشد طبیعی سلول و تقسیم سلولی نقش دارد. این انکوژن با مهاجم بودن تومور ارتباط

بالینی، سونوگرافی، ماموگرافی و MRI قرار گرفته‌اند و در نهایت تحت بیوپسی، گزارش پاتولوژی و مطالعات ایمنو‌هیستوشیمی از لحاظ وجود یا عدم وجود رسپتورهای ER، HER2/neu قرار گرفته‌اند. معیار خروج شامل تمامی بیمارانی که پس از بررسی‌های اولیه و بیوپسی به‌عمل آمده دارای توده خوش‌خیم (فیبروآدنوم و تغییرات فیبروکیستیک) بوده و یا از بدو تشخیص دچار متاستاز دوردست بوده و نیز آن دسته از بیمارانی که فاقد گزارش‌های مربوط به سونوگرافی، ماموگرافی، MRI و ایمنو‌هیستوشیمی و گزارش پاتولوژی باشند. با استخراج داده‌های مربوط به خصوصیات توده‌های پستانی در سونوگرافی، ماموگرافی، MRI و ایمنو‌هیستوشیمی در نهایت به بررسی مقایسه‌ای خصوصیات توده‌های ER- از نظر حضور یا عدم حضور رسپتور HER2/neu پرداخته شد. در ابتدا داده‌های مربوط به سن بیماران، نحوه‌ی کشف تومور (ماموگرافی غربالگری و یا لمس توده) و Grade هیستولوژیک تومور در هنگام تشخیص و گزارش پاتولوژی و ایمنو‌هیستوشیمی بیماران گردآوری شد و ماموگرافی‌های با نماهای کرانیوکودال و تصاویر مایل مدیولترال و MRI با دستگاه ۱/۵ تسلا و با کوئل‌های استاندارد پستان دوطرفه و سکانس‌های آگزپال و ساژیتال T1W و T2W پیش از تزریق کنتراست و سکانس‌های دینامیک آگزپال انجام شده تحت بازبینی مجدد توسط یک رادیولوژیست با تجربه در حوضه‌ی بیماری‌های پستان از نظر متغیرهای مورد بررسی (شکل توده، حاشیه‌ی توده، کلسیفیکاسیون) قرار گرفت. لازم به یادآوری است که در طی بازبینی، رادیولوژیست از وضعیت ایمنو‌هیستوشیمی و پاتولوژی توده آگاهی نداشت. یافته‌های سونوگرافی نیز بر اساس گزارش سونوگرافی موجود در پرونده‌ی بیمار گردآوری و ثبت گردید. سپس داده‌های گردآوری شده تحت بررسی آماری از نظر ارتباط وضعیت رسپتور HER2/neu با سایز تومور، حاشیه‌ی تومور و سایر ویژگی‌های تصویربرداری قرار می‌گیرد. جهت بررسی معنادار بودن نقش پارامترها در افتراق ویژگی‌های تصویربرداری سرطان‌های پستان استروژن منفی دارای رسپتور HER2 مثبت از سرطان‌های پستان استروژن منفی دارای رسپتور HER2 منفی، از Chi-square test و آزمون One-way ANOVA استفاده گردید. مقدار  $P < 0.05$  با ارزش آماری در نظر گرفته شد. بسته آماری برای علوم اجتماعی SPSS software, version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) جهت آنالیز آماری استفاده شد.

مستقیم دارد که در سلول‌های مقاوم به درمان کموتراپی با مکانیسم تقویت ژنی به صورت افزایش در میزان همانندسازی و ساخت پروتئین ایفای نقش می‌کند.<sup>۳</sup> ۲۵-۳۰٪ از بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای بیان بیش از حد (Overexpression) این ژن می‌باشند.<sup>۴</sup> بنابراین در درمان بیماران مشخص شدن وضعیت HER2/neu فاکتور پیشگویی کننده مهمی در پاسخ به درمان بیماران دریافت کننده Transtuzumab دارد.<sup>۷</sup> حدود ۲۵ تا ۳۰٪ از بیماران متاستاتیک سرطان پستان و دارای بیان بیش از حد ژن Her2 به درمان فوق جواب می‌دهند.<sup>۵</sup>

اما سرطان‌های پستان فاقد رسپتور استروژن دارای سیر بالینی، ویژگی‌های پروگنوستیک و پاسخ به درمان متفاوتی می‌باشند.<sup>۶</sup> ۲۵ تا ۳۰٪ از سرطان‌های پستان سیر تهاجمی بالاتری در مقایسه با بقیه سرطان‌های پستان می‌باشند و بیماران دارای رسپتور استروژن منفی دارای بقای کلی پایین‌تر و حین درمان دارد چراکه بسیاری از آن‌ها به درمان‌های آنتی‌هورمونال و درمان‌های کموتراپی سائیتوکسیک که به صورت مرسوم استفاده می‌شود پاسخ نمی‌دهند.<sup>۱۰-۷</sup>

از طرفی ۳۰ تا ۴۰٪ بیماران فاقد رسپتور استروژن دارای بیان بیش از حد ژن HER2 می‌باشند.<sup>۱۱</sup> درمان هدفمند برای بیماران مبتلا به سرطان پستان فاقد رسپتورهای استروژن و HER2 وجود ندارد.<sup>۱۲</sup> همچنین بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان و فاقد دو رسپتور استروژن و HER2 در مقایسه با انواع فاقد رسپتور استروژن و دارای رسپتور HER2 متفاوت می‌باشد به‌صورتی که آخری دارای بقای پایین‌تری می‌باشد.<sup>۷</sup> مطالعه حاضر به بررسی یافته‌های سونوگرافی، ماموگرافی، MRI و ویژگی‌های بالینی تومورهای فاقد رسپتور استروژن با و بدون رسپتور HER2 پرداخت.

## روش بررسی

در این مطالعه‌ی مقطعی گذشته‌نگر، ویژگی‌های تصویربرداری ماموگرافیک، سونوگرافیک و MRI و وضعیت رسپتور HER2/neu بیماران دارای سرطان پستان با رسپتور استروژن منفی مراجعه‌کننده به انستیتو کانسر بیمارستان امام‌خیمینی (ره) تهران از تاریخ مهر ۱۳۹۴ تا مهر ۱۳۹۶ بازنگری می‌شود. معیار ورود به مطالعه شامل تمام بیماران دارای توده پستانی با رسپتور استروژن منفی می‌باشند که تحت معاینه

## یافته‌ها

صورت میکروکلسیفیکاسیون ( $P=0/007$ ) بروز پیدا کرده بودند. تومورهای HER2/neu مثبت همچنین با احتمال بیشتری به صورت توده‌های با شکل نامنظم ( $P=0/0347$ ) نسبت به تومورهای HER2/neu منفی بروز پیدا کرده بودند (جدول ۲).

ارتباط معناداری بین وضعیت رسیپتور HER2/neu و مارژین توده و یا نوع میکروکلسیفیکاسیون یافت نشد. در گروه بیماران دارای سونوگرافی، ارتباط معناداری بین وضعیت رسیپتور HER2/neu و سایز تومور، شکل توده، Posterior feature، هالو اطراف توده و یا Orientation توده نسبت به بافت پستان پیدا نشد. داده‌های سونوگرافیک بیماران در جدول ۳ بیان شده است. ارتباط معناداری بین وضعیت رسیپتور HER2/neu و ویژگی‌های تصویربرداری MRI شامل شکل توده، مارژین توده، الگوی Enhancement داخلی و نوع

در این مطالعه از بین ۱۷۲ بیمار دارای رسیپتور استروژن منفی، ۱۰۱ بیمار بیان بیش از حد رسیپتور HER2/neu را نشان دادند ( $58/8\%$ ). در گروه بیماران دارای ماموگرافی، یک ارتباط معنادار بین مثبت بودن رسیپتور HER2/neu و نوع تومور وجود داشت ( $P=0/004$ ). تومورهای با بیان بیش از حد رسیپتور HER2/neu نسبت به تومورهای بدون بیان بیشتر از حد HER2/neu با احتمال بیشتری به صورت Invasive ductal carcinoma (IDC) همراه با Ductal carcinoma in situ (DCIS) و یا به صورت تنها DCIS بروز پیدا کرده بودند. همچنین یک ارتباط معنادار بین وضعیت رسیپتور HER2/neu و گرید هیستولوژیک تومور ( $P=0/024$ ) و مرحله‌ی TNM پیش از درمان ( $P=0/021$ ) پیدا شد. تومورهای با بیان بیش از حد HER2/neu نسبت به تومورهای بدون بیان بیش از حد HER2/neu با احتمال بیشتری با تومورهای با گرید هیستولوژیک بالاتر و مرحله‌ی TNM بالاتر پیش از درمان بروز یافته بودند (جدول ۱). همچنین ارتباط معناداری بین ویژگی‌های ماموگرافیک اصلی و وضعیت رسیپتور HER2/neu یافت شد. تومورهای با بیان بیش از حد رسیپتور HER2/neu نسبت به تومورهای بدون بیان بیش از حد آن با احتمال بیشتری به

جدول ۲: ویژگی‌های ماموگرافیک، سونوگرافیک و MRI تومورهای استروژن منفی و وضعیت رسیپتور HER2/neu

P	HER2-مثبت	HER2-منفی	ویژگی‌های ماموگرافیک
0/007			یافته ماموگرافیک
	۱۵	۲۵	توده
	۲۸	۶	میکروکلسیفیکاسیون
	۱۲	۱۲	توده و میکروکلسیفیکاسیون
	۲	۲	دیستورشن
0/034			شکل توده
	۱	۷	گرد
	۳	۵	بیضی شکل
	۳	۶	لوبوله
	۸	۷	نامنظم
0/063			مارژین توده
	۲	۶	مشخص
	۱	۳	میکرولوبوله
	۴	۵	ناواضح
	۸	۱۰	اسپیکوله
0/834			نوع میکروکلسیفیکاسیون
	۱۰	۲	پلنومورفیک
	۲	۲	خطی
	۵	۱	شاخه شونده

آزمون آماری: One-way ANOVA و Chi-square test.  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۱: گرید هیستولوژیک و مرحله‌ی TNM تومورهای استروژن منفی و وضعیت رسیپتور HER2/neu

گرید هیستولوژیک	HER2-مثبت	HER2-منفی
۱	۳	۳
۲	۳۳	۱۷
۳	۵۹	۵۱
مرحله‌ی TNM	HER2-مثبت	HER2-منفی
۱	۷	۸
2a	۱۵	۱۸
2b	۱۰	۷
3a	۹	۵
3b	۰	۲
3c	۹	۲
۴	۱	۱

آزمون آماری: Chi-square test.  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: ویژگی‌های سونوگرافیک و MRI تومورهای استروژن منفی و وضعیت

HER2/neu		رسپتور	
یافته سونوگرافیک	HER2-منفی	HER2-مثبت	P
سایز ضایعه	۲۱*۱۶	۲۱*۱۵	۰/۸۱۱
یافته سونوگرافیک			۰/۲۵۴
توده	۳۳	۲۰	
میکروکلسیفیکاسیون	۰	۱	
دیستورشن	۱	۱	
شکل توده			۰/۱۷۳
بیضی شکل	۱۳	۷	
گرد	۸	۰	
نامنظم	۱۱	۱۳	
لوبوله	۱	۰	
مارژین توده			۰/۹
آنگولار	۴	۳	
ناواضح	۸	۸	
میکرولوبوله	۱۷	۵	
اسپیکوله	۲	۴	
مشخص	۲	۰	
ویژگی خلفی			۰/۰۹۸
Enhancement			
انهانسمنت	۷	۳	
سایه خلفی	۸	۱۰	
ترکیبی	۱۱	۵	
هاله			۰/۲۳۱
نازک	۲۱	۱۳	
ضخیم	۱۲	۷	
قرارگیری			۰/۲۰۱
موازی	۱۷	۹	
ناموازی	۱۶	۱۱	
یافته‌های MRI	HER2-منفی	HER2-مثبت	عدد پی
شکل توده			
گرد	۴	۰	
بیضی شکل	۵	۳	
نامنظم	۷	۵	
مارژین توده			۰/۱۳۳
مشخص	۲	۰	
نامنظم	۱۲	۵	
اسپیکوله	۲	۳	
الگوی Enhancement			۰/۳۸۲
هوموژن	۲	۰	
هتروژن	۱۱	۵	
انهانسمنت محیطی	۳	۰	
نوع منحنی			۰/۲۷۳
Enhancement			
نوع ۱	۰	۰	
نوع ۲	۳	۰	
نوع ۳	۱۳	۸	
گرانولار	۰	۳	

آزمون آماری: Chi-square test و One-way ANOVA. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

Enhancement curve یافت نشد. اطلاعات ویژگی‌های تصویربرداری MRI در جدول ۵ بیان شده است.

**بحث**

در مطالعه‌ی حاضر شکل توده در ماموگرام به‌طور چشمگیری با وضعیت HER2 در سرطان‌های پستانی با گیرنده‌ی استروژن منفی مرتبط بود. در این مطالعه تفاوت معناداری بین توده‌های HER2 مثبت و منفی از نظر حدود ضایعه یافت نشد. اگرچه Wang و همکاران در مطالعه‌ای با ساختار مشابه مطالعه‌ی ما بیان کردند که حدود اسپیکوله‌ی تومور با مثبت بودن HER2 در بیماران سرطان پستان با گیرنده‌ی استروژن منفی مرتبط است، اما در یک مطالعه‌ی مروری توسط Elias و همکاران که ۸۵ مطالعه‌ی مرتبط در این زمینه را مورد بررسی نظام‌مند قرار داد، اسپیکوله بودن حدود ضایعه در میان ۱۱ معیار تصویربرداری مرتبط با بیان بیش از حد HER2 قرار نداشت.<sup>۱۳</sup> در مطالعه‌ی Liu و همکارانش ارتباط معناداری بین حدود اسپیکوله‌ی ضایعه در ماموگرام و منفی بودن HER2 دیده شد که در تضاد با یافته‌های Wang و همکاران بود.<sup>۱۵</sup> اما نکته‌ی قابل ذکر این است که مطالعه‌ی Wang و همین‌طور مطالعه‌ی حاضر محدود به بیماران سرطان پستان با گیرنده‌ی منفی استروژن بود، اما مطالعات انجام شده توسط Elias و Liu وضعیت گیرنده‌ی استروژن را در مقایسه‌ی یافته‌های تصویربرداری لحاظ نکردند. از این‌رو با در نظر گرفتن این تجربه‌ی عمومی که تومورهای HER2 مثبت تمایل دارند رفتار تهاجمی‌تری داشته باشند و در درجات بالاتری تظاهر کنند، کمابیش انتظار می‌رود که این ضایعات با حدود نامشخص همراهی نداشته باشند.<sup>۱۵</sup> در مطالعه‌ی حاضر تومورهای HER2 مثبت به‌طور چشمگیری در Stage و Grade بالاتری تشخیص داده شدند که این یافته با نتایج مطالعات مشابه همخوانی داشت.<sup>۱۴</sup> این یافته‌ها همین‌طور با طبیعت تهاجمی‌تر سرطان‌های پستانی HER2 مثبت و پروگنوز ضعیف‌تر آن‌ها و احتمال بالاتر عود در آن‌ها همخوانی دارد. دو ویژگی بارز دیگر سرطان‌های پستان در تصویربرداری تشدید سریع اولیه و نوع کیتیک Wash out ضایعه است که با بروز بیش از حد HER2 مرتبط شناخته می‌شود.<sup>۱۶</sup> این یافته‌ها همچنین می‌تواند با رفتار تهاجمی‌تر تومورهای HER2 مثبت قابل توجیه باشد. از طرف دیگر

همچنین شکل توده و میکروکلسیفیکاسیون در ماموگرافی با وضعیت رسپتور HER2/neu در سرطان پستان استروژن منفی ارتباط دارند. سپاسگزاری: این مقاله بخشی از پایان نامه تحت عنوان "بررسی سرطان پستان دارای رسپتور استروژن منفی، از نظر مقایسه یافته‌های تصویربرداری تومورهای با و بدون بیان بیش از حد رسپتور HER-2/neu" در مقطع دکترای تخصصی پزشکی رشته رادیولوژی سال ۱۳۹۶ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

Agrawal و همکاران نشان دادند که بروز بیش از حد HER2 با تعداد زیاد ضایعات مولتی‌فوکال و گره‌های لنگوای متاستاتیک مرتبط است.<sup>۱۶</sup> پژوهشگران بیان کردند که این مشاهده ممکن است ناشی از بقای افزایش یافته‌ی تومور و یک افزایش در تعداد سلول‌های هیپوکسیک قابل بقا باشد.<sup>۱۷</sup> یافته‌های به‌دست آمده نشان داد، بین سرطان‌های پستان استروژن منفی، موارد HER2/neu مثبت نسبت به موارد منفی با گرید هیستولوژیک و مرحله‌ی بالاتری در هنگام تشخیص بروز می‌یابند،

## References

- Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(1):27-36.
- Crowe JP Jr, Gordon NH, Hubay CA, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173(4):273-8.
- Maksimovic S. Prognostic value HER-2/neu expression in T1 to T3 breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Breast Cancer Res* 2009;11(Suppl 1):P9.
- Allred DC, Clark GM, Molina R, Tandon AK, Schnitt SJ, Gilchrist KW, et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. *Hum Pathol* 1992;23(9):974-9.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- Putti TC, El-Rehim DM, Rakha EA, Paish CE, Lee AH, Pinder SE, et al. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Mod Pathol* 2005;18(1):26-35.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13(8):2329-34.
- Parl FF, Schmidt BP, Dupont WD, Wagner RK. Prognostic significance of estrogen receptor status in breast cancer in relation to tumor stage, axillary node metastasis, and histopathologic grading. *Cancer* 1984;54(10):2237-42.
- Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7512-7.
- Paone JF, Abeloff MD, Ettinger DS, Arnold EA, Baker RR. The correlation of estrogen and progesterone receptor levels with response to chemotherapy for advanced carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152(1):70-4.
- Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, Delarue JC, Spyratos F, Basuyau JP, et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. *Br J Cancer* 1996;73(12):1545-51.
- Siziopikou KP, Ariga R, Prousaloglou KE, Gattuso P, Cobleigh M. The challenging estrogen receptor-negative/progesterone receptor-negative/HER-2-negative patient: a promising candidate for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? *Breast J* 2006;12(4):360-2.
- Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology* 2008;246(2):367-75.
- Elias SG, Adams A, Wisner DJ, Esserman LJ, van't Veer LJ, Mali WP, et al. Imaging features of HER2 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(8):1464-83.
- Liu S, Wu XD, Xu WJ, Lin Q, Liu XJ, Li Y. Is there a correlation between the presence of a speculated mass on mammogram and luminal a subtype breast cancer? *Korean J Radiol* 2016;17(6):846-852.
- Agrawal G, Chen JH, Baek HM, Hsiang D, Mehta RS, Nalcioglu O, et al. MRI features of breast cancer: a correlation study with HER-2 receptor. *Ann Oncol* 2007;18(11):1903-4.
- Giatromanolaki A, Sivridis E, Fiska A, Koukourakis MI. Hypoxia-inducible factor-2 alpha (HIF-2 alpha) induces angiogenesis in breast carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006;14(1):78-82.

## Imaging features of estrogen-negative breast cancers: a correlation study with human epidermal growth factor type II overexpression

Masumeh Gity M.D.<sup>1</sup>  
Ali Borhani M.D.<sup>1\*</sup>  
Mehrdad Mokri M.D.<sup>2</sup>  
Majid Shakiba M.D.<sup>1</sup>  
Morteza Atri M.D.<sup>2</sup>  
Nasim Batavani M.D.<sup>1</sup>

1- Department of Radiology,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of General Surgery,  
Imam Khomeini Hospital Cancer  
Institute, Tehran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Medical Imaging  
Center, Imam Khomeini Hospital,  
Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 66581579  
E-mail: aliborhani@gmail.com

### Abstract

Received: 14 Apr. 2018 Revised: 22 Apr. 2018 Accepted: 21 Nov. 2018 Available online: 28 Nov. 2018

**Background:** Estrogen-negative breast cancers have different clinical course, prognostic features and treatment response in comparison to estrogen receptor-positive (ER-positive) breast cancers. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncoprotein has found to have a pivotal role in natural cell growth and cell division and is suggested to be directly related to tumor invasiveness in breast cancer patients. The purpose of this study was to retrospectively assess the mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging (MRI) features of estrogen negative breast cancers with and without overexpression of HER2/neu receptor.

**Methods:** In this cross-sectional retrospective study, mammographic, ultrasound and MRI features as well as HER2 status were assessed in patients with ER-negative breast cancer that were referred to Cancer Institute of Imam Khomeini Hospital Complex in Tehran from October 2015 to October 2017. Clinicopathologic data and mammography, ultrasound, and MRI features were reviewed and were correlated with HER2 status of estrogen-negative tumors.

**Results:** Of the 172 patients with ER-negative breast cancer, 101 patients were positive for HER2/neu receptor (58.8%). There was a significant correlation between HER2-positivity and tumor type ( $P=0.004$ ). Among estrogen negative breast cancers, significant association were found between HER2 and tumor histologic grade ( $P=0.024$ ) and TNM stage ( $P=0.021$ ). HER2-positive tumors were more likely to present with microcalcification ( $P=0.007$ ) and have irregular shapes ( $P=0.034$ ) in mammography than HER2-negative tumors. No association was found between HER-2 status and tumor size, shape, margin, posterior feature, halo or orientation of the tumor in ultrasound. We also found no correlation between HER2 status and MRI features including mass shape or margin, internal enhancement pattern or curve type among estrogen-negative breast cancers.

**Conclusion:** Findings of this study showed that among estrogen-negative breast cancers, HER2/neu positive tumors are more likely to be diagnosed at higher stage and have higher histologic grade at the time of diagnosis. Tumor mass shape and microcalcification in mammography are found to be associated with HER2 status among patients with estrogen-negative breast cancer.

**Keywords:** breast neoplasms, epidermal growth factor, estrogen receptors, mammography, ultrasonography.