



Ki-67 Biomarker Expression and Its Relationship with Metastasis Time and Location in Breast Cancer Patients

Abdolreza Fazel (M.D)¹  , Seyed Reza Khandoozi (M.D)^{*2}  

Gholamreza Roshandel (M.D, Ph.D)³  , Ashour Kor (M.D)⁴ 

¹ Associate Professor of Surgery, Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ² Assistant Professor, Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ³ Associate Professor, Golestan Research Center of Gastroenterology and Hepatology, Jorjani Clinical Sciences Research Institute, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁴ General Physician, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Research Article

Abstract

Background and Objective: Breast cancer is the most common cancer among women, causing the death of many worldwide each year. Given the importance of determining prognosis and the role of biomarkers, this study aimed to determine the expression level Ki-67 biomarker and its relationship with metastasis time and location in breast cancer patients.

Methods: This descriptive-analytical study was conducted on 154 breast cancer women admitted to the Fifth Azar Educational-Therapeutic Center in Gorgan, Iran, during 2009-2019. Upon admission, Ki-67 expression levels in tissue were determined using immunohistochemistry (IHC). Other required information, including demographic characteristics, disease stage, time interval from diagnosis to metastasis, and metastasis location, were identified and evaluated.

Results: Most of the patients (63%) were in the 40-60 age group. Ki-67 levels were determined to be below 15% in 45 patients (29.2%) and above 15% in 109 patients (70.8%). A statistically significant relationship was observed between Ki-67 expression levels and the time interval from diagnosis to metastasis ($P < 0.05$). No statistically significant relationship was found between Ki-67 expression levels and age group, metastasis location, or disease stage.

Conclusion: The results of this study demonstrated that individuals with tissue Ki-67 levels above 15% experienced metastasis within a shorter period of time.

Keywords: Breast Neoplasms; Biomarkers; Ki-67 Antigen

*Corresponding Author: Seyed Reza Khandoozi (M.D), E-mail: dr.khandoozi@goums.ac.ir



Received 15 Jun 2024 Received in revised form 17 May 2025 Accepted 21 May 2025 Available Online 4 Oct 2025

Cite this article as: Fazel A, Khandoozi SR, Roshandel Gh, Kor A. [Ki-67 Biomarker Expression and Its Relationship with Metastasis Time and Location in Breast Cancer Patients]. J Gorgan Univ Med Sci. 2025; 27(3): 32-38. <http://dx.doi.org/10.21859/JGorganUnivMedSci.27.3.32>. [Article in Persian]





Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women, accounting for 33% of all cancer cases. Despite numerous advances in the early diagnosis and appropriate treatment of this disease, approximately 50,000 affected women develop metastasis annually. Breast cancer is the second leading cause of cancer-related death in the United States. Moreover, in recent decades, the incidence rate of breast cancer has increased, particularly in women under the age of 50. This cancer alone accounts for 29% of new cancer cases in women in the United States. The incidence rate of breast cancer has continued its upward trend, increasing by one percent annually during 2012-2021.

From a histological perspective, breast cancer is broadly classified into two main groups: In situ and invasive. The breast tissue is composed of two parts: The lobules and the ducts that connect the lobules to the nipple. Breast cancer is further categorized into lobular and ductal types depending on which of these parts is involved. Over 80% percent of invasive breast cancers are of the ductal type, with the remainder being lobular.

Metastasis is the end-product of a multi-step cellular process called the invasion metastasis cascade. This process involves the dissemination of cancer cells to other organs and their subsequent adaptation to the micro-environments of the target tissue. Many genes are involved in this process. Genes activated in breast cancer fall into two categories: a) Genes called tumor suppressors, which inhibit tumor growth, and b) genes like Ki-67, which promote or accelerate tumor growth. The Ki-67 gene is located on the long arm of human chromosome 10. Its product is a non-histone protein called proliferating cell nuclear antigen (PCNA), which has a half-life of approximately 60 to 90 minutes. Ki-67 is also used as an important marker in cancer prognosis and prediction.

Ki-67 is a non-histone nuclear protein found exclusively in vertebrates and is considered an indicator of high cellular proliferation. A level below 15% is regarded as a tumor with low cellular proliferation, while a level above 15% is considered a criterion for tissue cell proliferation. The measurement of this protein serves as a biomarker in various malignant tumors throughout the body, particularly in breast cancer at different stages of the disease, either as a baseline measurement or on a new tissue sample at the metastasis time.

Given the importance of determining prognosis and the role of biomarker levels, this study was conducted to determine the expression level of the Ki-67 biomarker and its relationship with metastasis time and location in breast cancer patients.

Methods

This descriptive-analytical study was conducted on 154 women with breast cancer admitted to the Fifth Azar Educational-Therapeutic Center in Gorgan, Iran, during 2009-2019. The inclusion criterion comprised patients presenting with metastasis. The exclusion criteria included patients with distant metastasis at the time of initial diagnosis and/or those with incomplete medical records. Informed consent was obtained from all patients. The patients' records were extracted by referring to the patients' medical records and statistics database. Patient information was entered into the checklist in two sections: Demographic characteristics and information related to the study variables (age, gender, metastasis location, percentage of Ki-67 expression level in the immunohistochemistry (IHC) method, cancer stage at the time of diagnosis, metastasis time of occurrence, and breast cancer subtype. The measurement of these indices was performed by a single individual, at one location, and with a single device, using a standard method upon admission. Tissue Ki-67 levels were measured in all patients and divided into two groups: Less than 15% and equal to or greater than 15%. Patients were also categorized into three age groups of under 40 years old, 40–60 years old, and over 60 years old.

Results

A total of 63% of the patients were in the 40-60 year age group, 30.5% were under 40 years old, and 6.5% were over 60 years old. Forty-five patients (29.2%) had Ki-67 levels below 15%, and 109 (70.8%) had Ki-67 levels above 15%. No statistically significant correlation was found between the age group and the tissue Ki-67 percentage.

There was no statistically significant relationship between tissue Ki-67 serum levels and metastasis location, nor between tissue Ki-67 serum levels and the disease stage at the time of diagnosis. The relationship between the time interval from disease onset to metastasis diagnosis and the tissue Ki-67 level was investigated, and a statistically significant relationship was found between them ($P < 0.043$).

Conclusion

Based on the results of this study, the percentage of Ki-67 expression was higher with a longer interval between disease onset and metastasis. This finding aligns with some studies, meaning that Ki-67 expression level has been higher in patients with advanced and metastatic cancer.

In the current study, the Ki-67 level did not differ significantly across the three age groups. There was no statistically significant correlation between Ki-67 level serum and disease stage. The Ki-67 level was not



statistically significantly correlated with age group, metastasis location, and breast cancer stage, and was only significantly correlated with the time interval between disease onset and metastasis. A more regular and shorter follow-up schedule may be considered for patients with high Ki-67 expression. However, studies with larger sample sizes or multicenter designs are suggested to determine the necessity or impact of intensive treatment.

Ethical Statement

This study was approved by the Research Ethics Committee of Golestan University of Medical Sciences (IR.GOUMS.REC.1401.326). Patient information was kept confidential, and all necessary measures were taken for those requiring treatment or guidance.

Conflicts of Interest

No conflict of interest.

Acknowledgments

This article has been extracted from the M.D

dissertation (No. 200) of Mr. Ashour Kor in Medicine at the School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences. We hereby sincerely thank all those who collaborated in the execution of this study.

Authors' Contributions

Abdolreza Fazel (M.D): Project administration and design, Approval of the final manuscript.

Seyed Reza Khandoozi (M.D): Project administration and design, Project execution, Interpretation of the results, Drafting of the initial manuscript, Approval of the final manuscript.

Gholamreza Roshandel (M.D, Ph.D): Data analysis, Interpretation of the results, Approval of the final manuscript.

Ashour Kor (M.D): Project administration and design, Project execution, Data collection, Drafting of the initial manuscript.

Individuals with tissue Ki-67 levels above 15% experience metastasis within a shorter period of time.



تحقیقی

بیان بیومارکر Ki-67 و ارتباط آن با زمان و محل متاستاز در مبتلایان سرطان پستان

دکتر عبدالرضا فاضل^۱ , دکتر سیدرضا خاندوزی^{۲*} , دکتر غلامرضا روشندل^۳ , دکتر عاشور کر^۴ 

^۱ دانشیار، گروه جراحی، فلوشیپ جراحی سرطان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ^۲ استادیار، گروه جراحی، متخصص رادیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ^۳ دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، پژوهشکده علوم بالینی جراحی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ^۴ پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان است که هر ساله باعث مرگ بسیاری از زنان در دنیا می‌شود. با توجه به اهمیت تعیین پروگنوز و نقش میزان بیومارکرها این مطالعه به منظور تعیین میزان بیان بیومارکر Ki-67 و ارتباط آن با زمان و محل متاستاز در مبتلایان سرطان پستان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۱۵۴ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان طی سال‌های ۹۸-۱۳۸۸ انجام شد. در بدو ورود میزان بیان Ki-67 در بافت با استفاده از روش IHC تعیین شد. سایر اطلاعات مورد نیاز از جمله مشخصات دموگرافیک، Stage بیماری، فاصله زمانی تشخیص بیماری تا متاستاز و محل متاستاز مشخص و مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: بیشترین درصد بیماران در گروه سنی ۶۰-۷۰ سال (۶۳ درصد) بودند. سطح Ki-67 در ۴۵ بیمار (۲۹/۲ درصد) زیر ۱۵ درصد و در ۱۰۹ بیمار (۷۰/۸ درصد) بالای ۱۵ درصد تعیین شد. میان میزان بیان Ki-67 با فاصله زمانی بین تشخیص بیماری تا متاستاز رابطه آماری معنی‌داری مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۵$). بین میزان بیان Ki-67 با گروه سنی، محل متاستاز و stage بیماری رابطه آماری معنی‌داری یافت نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که افراد با سطح Ki-67 بافتی بالای ۱۵ درصد، در زمان کوتاه‌تری دچار متاستاز شدند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، بیومارکر، Ki-67

* نویسنده مسئول: دکتر سیدرضا خاندوزی، پست الکترونیکی: dr.khandoozi@goums.ac.ir

نشانی: گرگان، خیابان ۵ آذر، مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر، ساختمان شهید نبوی، طبقه پنجم، دفتر گروه جراحی، تلفن ۰۱۷-۳۱۱۵۳۳۶۴

وصول ۱۴۰۳/۳/۲۶ اصلاح نهایی ۱۴۰۴/۲/۲۷ پذیرش ۱۴۰۴/۲/۳۱ انتشار ۱۴۰۴/۷/۱۲

مقدمه

از نظر بافت‌شناسی سرطان پستان در دو گروه عمده ثابت در محل (In Situ) و تهاجمی (Invasive) تقسیم‌بندی می‌شود. بافت پستان از دو بخش غدد شیری (Lobules) و مجراهایی (Duct) که غدد را به نوک پستان متصل می‌کنند تشکیل می‌شود. سرطان پستان با توجه به این که کدام بخش را درگیر کرده باشد؛ به دو نوع لوبولار و داکتال تقسیم می‌گردد. بیش از ۸۰ درصد سرطان‌های پستان تهاجمی از نوع داکتال و بقیه از نوع لوبولار هستند.^۵

متاستاز محصول پایانی فرآیند چند مرحله‌ای سلولی است که آبخار تهاجمی متاستاز (Invasion Metastasis Cascade) نامیده می‌شود و شامل انتشار سلول‌های سرطانی به اندام‌های دیگر و سازگاری‌های متعاقب آن با ریزمحیط‌های (Micro-environments) بافت هدف است. در این فرآیند، ژن‌های زیادی درگیر هستند. ژن‌هایی که در سرطان پستان فعال می‌شوند در دو دسته قرار می‌گیرند: الف) دست اول ژن‌هایی هستند که Suppressor tumor نامیده شده و مانع رشد تومور می‌شوند. ب) دسته دوم ژن‌هایی نظیر

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان است که ۳۳ درصد از موارد سرطان را تشکیل می‌دهد. پس از سرطان ریه، سرطان پستان شایع‌ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان محسوب می‌شود که عامل ۱۹ درصد از مرگ‌ومیرهای وابسته به سرطان در زنان است. با وجود پیشرفت‌های بسیاری که در مورد تشخیص زود هنگام و درمان مناسب این بیماری صورت گرفته است؛ قریب ۵۰۰۰۰ زن مبتلا در سال دچار متاستاز (Metastasis) می‌شوند.^۱ سرطان پستان دومین علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در ایالات متحده است. علاوه بر این، در دهه‌های اخیر، میزان بروز سرطان پستان، به ویژه در زنان زیر ۵۰ سال افزایش یافته است.^۲ این سرطان در آمریکا به تنهایی ۲۹ درصد از سرطان‌های جدید در زنان را شامل می‌شود.^۳ میزان بروز سرطان پستان روند صعودی خود را ادامه داده و در طول سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۱ سالانه یک درصد افزایش یافته است.^۴

ازآزمون کروسکالوالیس استفاده شد. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۶۳ درصد بیماران در گروه سنی ۶۰-۴۰ سال بودند. سن ۳۰/۵ درصد بیماران کمتر از ۴۰ سال و ۶/۵ درصد بیش از ۶۰ سال بود. ۴۵ بیمار (۲۹/۲ درصد) دارای سطح Ki-67 زیر ۱۵ درصد و ۱۰۹ نفر (۷۰/۸ درصد) دارای Ki-67 بالای ۱۵ درصد بودند. بین گروه سنی و درصد Ki-67 بافتی ارتباط آماری معنی‌داری یافت نشد (جدول یک).

P-value	تعداد (درصد)	گروه سنی (سال)	Ki-67 سرم
	۱۳ (۲۸/۹)	زیر ۴۰	
	۲۸ (۶۲/۲)	بین ۴۰ تا ۶۰	کمتر از ۱۵ درصد
۰/۸۶۲	۴ (۸/۹)	بیش از ۶۰	
	۲۷ (۲۴/۸)	زیر ۴۰	
	۷۱ (۶۵/۱)	بین ۴۰ تا ۶۰	۱۵ درصد یا بیشتر
	۱۱ (۱۰/۱)	بیش از ۶۰	

بین سطح سرمی Ki-67 بافتی و محل متاستاز و نیز بین سطح سرمی Ki-67 بافتی و Stage بیماری در زمان تشخیص رابطه آماری معنی‌دار وجود نداشت (جدول‌های ۲ و ۳). رابطه بین فاصله زمانی شروع بیماری تا تشخیص متاستاز و سطح بافتی Ki-67 بررسی شد و مشخص گردید بین آنها رابطه آماری معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.043$) (جدول ۴).

P-value	تعداد (درصد)	محل متاستاز	Ki-67 سرم
	۲۴ (۵۳/۳)	استخوان	
	۷ (۱۵/۶)	مغز	
	۶ (۱۳/۳)	ریه	کمتر از ۱۵ درصد
	۳ (۶/۷)	کبد	
۰/۳۱۷	۵ (۱۱/۱)	بیش از یک محل	
	۶۴ (۵۸/۷)	استخوان	
	۱۴ (۱۲/۸)	مغز	
	۶ (۵/۵)	ریه	۱۵ درصد یا بیشتر
	۴ (۳/۷)	کبد	
	۲۱ (۱۹/۳)	بیش از یک محل	

P-value	تعداد (درصد)	Stage زمان تشخیص	Ki-67 سرم
	۱۵ (۳۳/۳)	۱ و ۲	
	۳۰ (۶۶/۷)	۳ و ۴	کمتر از ۱۵ درصد
۰/۱۵۷	۲۴ (۲۲)	۱ و ۲	
	۸۵ (۷۸)	۳ و ۴	۱۵ درصد یا بیشتر

P-value	حد اکثر - حداقل	میانگین و انحراف معیار زمان متاستاز	Ki-67 سرم
	۰-۱۳۰/۴۷	۲۷/۶۹۷±۲۴/۷۳۱	کمتر از ۱۵ درصد
۰/۰۴۳	۰-۸۷/۴۷	۲۰/۹۷۰±۱۶/۰۹۲	۱۵ درصد یا بیشتر

Ki-67 هستند که باعث پیشرفت و یا تسریع در رشد تومور می‌شوند. ژن Ki-67 بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۰ انسانی قرار دارد. محصول این ژن، پروتئینی غیرهیستونی به نام PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) است که نیمه عمری حدود ۶۰ تا ۹۰ دقیقه دارد. Ki-67 همچنین به عنوان مارکر مهم در پیش‌آگهی و پیش‌بینی سرطان کاربرد دارد.^۶

Ki-67 یک پروتئین غیرهیستونی داخل هسته‌ای است که تنها در مهره‌داران یافت می‌شود و به عنوان یک عامل نشان‌دهنده تقسیم سلولی بالا در نظر گرفته می‌شود. میزان زیر ۱۵ درصد به عنوان تومور با تکثیر سلولی پایین و بالای ۱۵ درصد به عنوان معیار تکثیر سلول بافتی در نظر گرفته می‌شود. اندازه‌گیری این پروتئین به عنوان بیومارکر در انواع تومورهای بدخیم در سراسر بدن به خصوص سرطان پستان در مراحل مختلف بیماری به صورت پایه و یا در زمان متاستاز روی نمونه بافتی جدید استفاده می‌شود.^{۸،۷}

باتوجه به اهمیت تعیین پروگنوز و نقش میزان بیومارکرها این مطالعه به منظور تعیین میزان بیان بیومارکر Ki-67 و ارتباط آن با زمان و محل متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۱۵۴ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان طی سال‌های ۹۸-۱۳۸۸ انجام شد.

معیار ورود به مطالعه شامل بیماران دارای متاستاز بود. معیار عدم ورود به مطالعه شامل بیماران با متاستاز دوردست از بدو تشخیص و یا اطلاعات پرونده ناکامل بودند. رضایت آگاهانه بیماران اخذ گردید. با مراجعه به بانک اطلاعات آمار و مدارک پزشکی پرونده بیماران استخراج شد. اطلاعات بیماران در دو بخش دموگرافیک و اطلاعات مربوط به متغیرهای مورد مطالعه شامل سن، جنس، محل متاستاز، سطح درصد بیان Ki-67 در Stage، IHC، سرطان در زمان تشخیص، زمان وقوع متاستاز و نوع سرطان پستان در چک لیست وارد گردید. اندازه‌گیری این شاخص‌ها توسط یک نفر و در یک محل و با یک وسیله با روش استاندارد در ابتدای مراجعه انجام شده بود. سطح بافتی Ki-67 در تمامی بیماران اندازه‌گیری و به دو گروه کمتر از ۱۵ و مساوی یا بیشتر از ۱۵ درصد تقسیم شد.^{۹-۱۱}

بیماران به سه گروه سنی زیر ۴۰ سال، ۴۰-۶۰ سال و بیش از ۶۰ سال تقسیم شدند.

داده‌های با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 تجزیه و تحلیل شدند. برای نمایش نتایج از جداول و نمودارها و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکور و برای مقایسه متغیرهای کمی با متغیرهای کیفی دو حالت از آزمون من ویتنی استفاده گردید. همچنین برای مقایسه متغیر کمی با متغیر کیفی بیش از دو حالت

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، درصد بیان بیومارکر Ki-67 با فاصله زمانی بین شروع بیماری تا متاستاز، بیشتر بود. این یافته با برخی مطالعات همخوانی دارد. یعنی در بیماران با سرطان پیشرفته و متاستاتیک میزان بیان Ki-67 بالاتر بوده است.^۶ در مطالعه Woo و همکاران که بر روی تغییرات بیومارکرها در سرطان متاستاتیک پستان و اثر آن بر پیش آگهی بیماران انجام شد؛ مشخص گردید که میزان Ki-67 از شاخص کم به بالا در جهت نامطلوب در سرطانهای متاستاتیک پستان دخالت دارد؛ لذا برای تعیین پروگنوز می‌تواند کمک کننده باشد.^{۱۲} در مطالعه Rugab و همکاران نیز مقادیر بیشتر بیان Ki-67 را در پروگنوز بیماران با سرطان متاستاتیک پستان دخیل دانستند.^{۱۳}

در مطالعه Nishimura و همکاران که برای بررسی تغییرات بیومارکرها در سرطان پستان اولیه و راجعه انجام شد؛ مشخص گردید که شاخص Ki-67 به طور قابل توجهی از میانگین ۲۹/۱ درصد در تومور اولیه به ۶۳/۳ درصد در موارد عود افزایش داشت.^{۱۴} اکثریت گروه سنی زنان مورد مطالعه در گروه سنی بین ۴۰ تا ۶۰ سال (۶۳ درصد) بودند. این یافته با نتایج مطالعه عبداللهیان و حیدرپور^{۱۵} و مطالعه نقی‌پور و همکاران^{۱۶} همخوانی داشت.

در مطالعه حاضر، سطح Ki-67 در سه گروه سنی تفاوت معنی‌داری نداشت؛ ولی در برخی مطالعات سطح Ki-67 در زنان جوان بالاتر و پروگنوز آن ضعیف‌تر بوده است.^{۱۷}

در مطالعه حاضر، رابطه بین سطح سرمی Ki-67 و Stage بیماری رابطه آماری معنی‌داری وجود نداشت. این یافته با مطالعه گل محمدی و پژوهان که رابطه معنی‌داری گزارش کردند؛ همخوانی ندارد.^۶

در مطالعه حاضر بین سطح Ki-67 با گروه سنی و محل متاستاز و Stage سرطان پستان رابطه آماری معنی‌دار نبود و تنها با فاصله زمانی

شروع بیماری و متاستاز این رابطه معنی‌دار بود. می‌توان برای بیماران با بیان زیاد Ki-67، برنامه فالوآپ دوره منظم‌تر و کوتاه‌تری را در نظر گرفت. با این حال مطالعات با حجم نمونه بالاتر یا چند مرکزی برای لزوم یا تاثیر درمان Intensive پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که افراد با سطح Ki-67 بافتی بالای ۱۵ درصد، در زمان کوتاه‌تری دچار متاستاز شدند.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی گلستان (IR.GOUMS.REC.1401.326) قرار گرفت. اطلاعات بیماران محرمانه و تمامی کسانی که نیاز به درمان و یا راهنمایی داشتند؛ اقدامات لازم انجام شد.

مشارکت نویسندگان

دکتر عبدالرضا فاضل: مدیریت و طراحی پروژه و تایید نسخه نهایی مقاله.

دکتر سیدرضا خاندوزی: مدیریت و طراحی پروژه، انجام پروژه، تفسیر نتایج، نوشتن نسخه اولیه مقاله و تایید نسخه نهایی مقاله.

دکتر غلامرضا روشندل: آنالیز داده‌ها، تفسیر نتایج و تایید نسخه نهایی مقاله.

دکتر عاشور کر: مدیریت و طراحی پروژه، انجام پروژه، جمع‌آوری داده‌ها و نوشتن نسخه اولیه مقاله.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض منافع وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای عاشور کر (شماره ۲۰۰) برای اخذ درجه دکتری حرفه‌ای در رشته پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. بدین‌وسیله از همه کسانی که در اجرای این مطالعه همکاری نمودند؛ صمیمانه تشکر می‌نمایم.

References

- Kazemi M, Amani J, Salmanian AH, Forghanifard MM, Aghamollaei H. [Design and Expression of Recombinant HER-2 Antigen as a Marker for Detection of Breast Cancer]. Modares Journal of Medical Sciences: Pathobiology. 2015;17(4):88-99. [Article in Persian]
- Dvir K, Giordano S, Leone JP. Immunotherapy in Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2024 Jul; 25(14): 7517. <https://doi.org/10.3390/ijms25147517>.
- DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):31-42. <https://doi.org/10.3322/caac.21320>.
- Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, Freedman RA, Smith RA, Star J, et al. Breast cancer statistics 2024. CA Cancer J Clin. 2024 Nov-Dec;74(6):477-95. <https://doi.org/10.3322/caac.21863>.
- Valizadeh Otaghsara SM, Ghorbanzadeh V, Esmaeil Lashgarian H, Hashemzadeh P, Dariushnejad H. Molecular insight in breast cancer metastasis. Yafte. 2020;22(2):71-88. [Article in Persian]
- Golmohammadi R, Pejhan A. [Gene expression of cell proliferative marker Ki67 in breast cancer]. J Gorgan Univ Med Sci. 2011;13(3):65-71. [Article in Persian]
- Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. Chromosoma. 2018 Jun;127(2):175-86. <https://doi.org/10.1007/s00412-018-0659-8>.
- Uxa S, Castillo-Binder P, Kohler R, Stangner K, Müller GA, Engeland K. Ki-67 gene expression. Cell Death Differ. 2021 Dec;28(12):3357-70. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00823-x>.
- Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. Breast Cancer Res Treat. 2013 Jun;139(2):539-52. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2560-8>.
- Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker

- according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. 2016 Dec;13(4):496-504. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0066>.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736-47. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>.
12. Woo JW, Chung YR, Ahn S, Kang E, Kim EK, Kim SH, et al. Changes in Biomarker Status in Metastatic Breast Cancer and Their Prognostic Value. *J Breast Cancer*. 2019 Sep;22(3):439-52. <https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e38>.
13. Ragab HM, Samy N, Afify M, El Maksoud NA, Shaaban HM. Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. *J Genet Eng Biotechnol*. 2018 Dec;16(2):479-84. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.03.002>.
14. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Tashima R, Toyozumi Y, Arima N. Changes in the ER, PgR, HER2, p53 and Ki-67 biological markers between primary and recurrent breast cancer: discordance rates and prognosis. *World J Surg Oncol*. 2011 Oct;9:131. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-131>.
15. Abdollahiyan Somesaraei T, Heidarpour P. [Prevalence of risk factors for breast cancer in 30-59 year-old women in comprehensive rural health services in Somesara country in 2018]. *Nursing and Midwifery Journal*. 2020; 17(12):965-74. [Article in Persian]
16. Naghi Pour A, Moghimbeigi A, Shirmohamadi N, Soltanian A, Khazaei S, Nick Ceiar S. [Geographical Distribution of Breast Cancer in Hamadan Province during 2008-2015 Using Bayesian Method]. *IJE*. 2022; 17(4):362-71. [Article in Persian]
17. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast cancer in young women: Pathological and Immunohistochemical features. *Acta Clin Croat*. 2018 Sep;57(3):497-502. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.03.13>.