

Study of HER1, HER2 Over Expression in Locally Advanced Gastric Cancer and Their Correlation with Overall Survival

Ghasem Janbabaee¹,
Farshad Naghshvar²,
Tooraj Farazmandfar¹,
Mostafa Salehi³,
Masoomeh Rashidi³

¹ Department of Internal Medicine, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Pathology, Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Resident in Patology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 14, 2012 ; Accepted August 18, 2012)

Abstract

Background and purpose: Mortality rate from gastric cancer is growing in the world. Nowadays a very precise relationship exists between the development of cancer and changes in EGF receptor expression levels in many cancers. Probably, one of the best known of these changes is over expression of Her1 and 2 receptors in gastric cancer. This study investigated the expression rate of these two receptors in gastric locally advanced adenocarcinoma, and its correlation with survival of patients

Materials and methods: The samples included 130 paraffin blocks obtained from patients with gastric cancer in Imam Khomeini Hospital, Sari 2004-2009. Four micron sections of tissue blocks were prepared and placed on slides. The slides were deparaffinized with xylene and then dehydrated using alcohol. The endogenous peroxidase activity was inhibited. Her2 Antibody was put on the slides and finally, they were stained with hematoxylin.

Results: Her1 marker and Her 2 marker were found positive in 23 samples (17.6 %) and in 20 samples (15.4 %), respectively. The simultaneous concomitant of these two markers was also seen in nine patients (6.9 %). In assessing Her2 marker based on sex, from 91 males, only 11 cases (11.6 %) and from 39 females only 9 cases (23 %) were detected positive.

Conclusion: By developing the stage of the disease expression level of Her1 marker increased. These findings reveal the diagnostic value of this marker in patients with gastric adenocarcinoma. Probably, the rate of HER1 and HER2 receptors expression is associated with invasion of the disease and survival of the patients.

Keywords: Gastric Cancer, HER1 marker, HER2 marker

بررسی بیان گیرنده HER1 و HER2 در نمونه های آدنوکارسینوم پیشرفته موضعی معده و ارتباط آن با میزان بقا، بیماران

قاسم جان بابایی^۱

فرشاد نقش وار^۲

تورج فرازمنذر^۱

مصطفی صالحی^۳

معصومه رشیدی^۳

چکیده

سابقه و هدف: میزان مرگ ناشی از سرطان معده در جهان رو به افزایش است. امروزه در بسیاری از سرطان‌ها ارتباط بسیار دقیقی بین ایجاد سرطان و تغییر میزان بیان رسیپتور EGF وجود دارد. شاید شناخته شده ترین این تغییرات بیان بالای گیرنده‌های HER1 و HER2 در سرطان معده باشد. هدف این مطالعه بررسی میزان بیان این دو گیرنده در آدنوکارسینوم‌های پیشرفته موضعی معده و ارتباط آن با بقا بیماران می باشد.

مواد و روش‌ها: نمونه‌ها شامل ۱۳۰ بلوک پارافینی متعلق به بیماران دارای سرطان معده بیمارستان امام خمینی (ره) ساری در سال‌های ۱۳۸۳-۱۳۸۸ می باشد. برش‌های بافتی ۴ میکرونی از بلوک‌ها تهیه و بر روی لام‌ها قرار داده شدند. اسلایدهای بافتی با استفاده از گزیندن پارافینه شده سپس با استفاده از الکل آبگیری شدند. فعالیت پراکسیداز اندوژن مهار شد. آنتی‌بادی HER2 روی آن‌ها قرار گرفته نهایتاً با همتوکسیلین رنگ آمیزی شدند.

یافته‌ها: مارکر HER1 تنها در ۲۳ نمونه (۱۷/۶ درصد) و مارکر HER2 تنها در ۲۰ نمونه (۱۵/۴ درصد) مثبت شد. همراهی این دو مارکر نیز فقط در ۹ بیمار (۶/۹ درصد) به طور همزمان دیده شد. در بررسی مارکر HER2 برحسب جنس در ۹۱ بیمار مرد تنها ۱۱ مورد (۱۱/۶ درصد) و در ۳۹ نمونه زن تنها ۹ بیمار (۲۳ درصد) برای این مارکر مثبت بودند.

استنتاج: با پیشرفت مرحله بیماری، میزان بیان مارکر HER1 نیز افزایش می‌یابد. این یافته‌ها می‌تواند نشان دهنده ارزش تشخیصی این مارکر در بیماران مبتلا به سرطان معده از نوع آدنوکارسینوم باشد. احتمالاً میزان بیان گیرنده HER1 و HER2 با قدرت تهاجم بیماری و طول عمر بیماران مرتبط است.

واژه های کلیدی: سرطان معده، مارکر HER1، مارکر HER2

مقدمه

مرگ ناشی از این بیماری در جهان رو به افزایش است و برآورد می شود بروز آن در دنیا بیش از یک میلیون مورد جدید در سال است (۱). هر ساله در ایران حدود

سرطان معده عبارت است از تکثیر غیر عادی سلول‌های بدخیم در معده که در اکثر موارد افراد مبتلا تا مراحل پیشرفته بیماری علامت زیادی ندارند (۱). میزان

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۲۱-۸۹ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مؤلف مسئول: فرشاد نقشوار - ساری: بلوار امیرمازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات سرطان farshad.naghsvar@yahoo.com E-mail:

۱. گروه داخلی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. گروه باتولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. رزیدنت باتولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۲/۱۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۵/۲۸

پنجاه هزار مورد جدید سرطان معده گزارش می‌شود (۲). نقاط مختلف دنیا از نظر بروز این نوع سرطان تفاوت‌هایی را نشان می‌دهند که این میزان در ایران در مردان ۲۶/۱ مورد و در زنان ۱۱/۱ مورد در هر صد هزار نفر می‌باشد. مناطق با شیوع بالا عبارتند از امریکای شمالی و شرق اروپا و قسمت‌هایی از خاورمیانه که ایران نیز یکی از مناطق با شیوع بالا محسوب می‌شود (۱، ۲). در ایالات متحده امریکا نسبت ابتلای مرد به زن ۲ به ۱ و در ایران این نسبت ۳ به ۱ گزارش شده است (۲، ۳). شروع بیماری به طور معمول از دهه چهارم زندگی است و با افزایش سن شیوع بیماری نیز افزایش می‌یابد، به طوری که حداکثر شیوع در دهه هفتم زندگی در مردان و به خصوص سنین بالاتر در زنان است. میانگین سنی در ایران در برخی از گزارش‌ها ۶۰-۵۰ سال بوده است و حدود ۷۵ درصد بیماران نیز در مراحل پیشرفته متاستاز مراجعه نموده‌اند (۴-۱). با آن که اغلب موارد سرطان معده اسپورادیک است ولی تعداد کمی از آن‌ها در ارتباط با وجود سابقه خانوادگی ابتلاء می‌باشد و اختلال ژنتیکی اکتسابی همچنان نقش مهمی در روند تومورزایی این سرطان دارا است. امروزه کشف ژن‌هایی مثل P53 و HER2 این احتمال را بوجود آورده که با بررسی این ژن‌ها شاید بتوان بروز متاستاز و پیش‌آگهی را در این سرطان بهتر از قبل بررسی کرد (۲، ۱). تمام سلول‌های بدن به فاکتورهای رشد نیاز دارند که از معروف‌ترین آن‌ها فاکتور رشد اپیدرمی یا EGF می‌باشد (۲). فاکتور EGF دارای گیرنده‌هایی در سطح سلول‌های هدف است که EGF Receptor یا EGFR نامیده می‌شوند و از معروف‌ترین این گیرنده‌ها، گیرنده‌های HER1 و HER2 می‌باشند (۴-۲). امروزه در بسیاری از سرطان‌ها ارتباط بسیار دقیقی بین ایجاد سرطان و تغییر در میزان بیان رسپتور EGF مشخص شده است که این ارتباط به خصوص در سرطان‌های سر، گردن، ریه و پستان نیز مشخص شده است (۱، ۲). مطالعات پراکنده‌ای در دهه گذشته نشان داده است که

بیان بالای HER2 در سرطان معده نیز وجود دارد (۵، ۶). متأسفانه سرطان معده اکثراً در مراحل دیررس تشخیص داده می‌شود یعنی در مراحلی که بیماری از جدار معده عبور و به غدد لنفاوی اطراف رسیده است (Locally advanced) (۴). در این مرحله که شایع‌ترین مرحله مراجعه بیماران به پزشک می‌باشد (Stage III) درمان محدود به عمل جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی می‌شود که متأسفانه تمام این تلاش‌ها نتیجه مناسبی را در بر ندارد. این امر باعث می‌گردد تا تمام دست‌اندرکاران درمان سرطان معده به فکر بهبود نتیجه درمان شوند که چندین روش برای حل این مشکل پیشنهاد شده است که شامل تشخیص سریع‌تر با استفاده از Screening اندوسکوپی، تغییرات رژیم غذایی و استفاده از داروهای جدید مهارکننده مسیرهای درگیر در سرطان معده می‌باشد (۹-۵). هدف این مطالعه بررسی فراوانی بیان گیرنده‌های HER1 و HER2 در آدنوکارسینوم‌های پیشرفته موضعی معده و ارتباط این فراوانی با بقاء بیماران می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه توصیفی بوده است. نمونه‌ها از ۱۳۰ بلوک‌های پارافینی موجود در بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان امام خمینی (ره) ساری از سال ۱۳۸۳ الی ۱۳۸۸ تهیه گردید. نمونه‌گیری به صورت غیرمتمثل و آسان (convenient nonprobability) از کلیه افراد جامعه پژوهش که تشخیص میکروسکوپی نهایی آدنوکارسینوم معده از نوع پیشرفته موضعی داشتند، انجام شد. همچنین حجم نمونه بر اساس فراوانی مطالعات مشابه در گذشته محاسبه شده است.

بازبینی اسلایدها توسط همکار پاتولوژیست انجام گرفت. سپس با مراجعه به پرونده‌های موجود در بایگانی اطلاعاتی در مورد سن، اندازه و نوع تومور، وجود و تعداد غدد لنفاوی درگیر در مورد این بیماران استخراج گردید و در فرم‌هایی که بدین منظور تهیه شده

بود درج گردید. در مرحله بعد بلوک های پارافینی مرتبط به ترتیب زیر تحت رنگ آمیزی جهت مارکر HER2 و HER1 قرار گرفتند. ابتدا برش های بافتی 4 میکرونی از بلوک های پارافینی تهیه (دو برش از هر بلوک) و بر روی لام ها (اسلایدها) قرار داده شد. سپس اسلایدهای بافتی با استفاده از گزین دپارافینه شدند و با استفاده از الکل دوباره آبگیری و در بافر 3 درصد متانول/هیدروژن پروکسیداز برای مهار کردن فعالیت پراکسیداز اندوژن قرار گرفته و برای 20 دقیقه در بافر سدیم سترات قرار داده شدند و در نهایت اسلایدها برای یک ساعت انکوبه شدند و به دنبال آن آنتی بادی HER2 و HER1 هر کدام به طور مجزا روی آن ها قرار داده شد. بعد از 30 دقیقه کمپلکس آویدن- بیوتین به مدت 45 دقیقه با اسلایدها در تماس قرار گرفته سپس لام های تهیه شده از بافت های تومورال و بافت های مجاور به روش ایمنو هیستوشیمی با استفاده از کیت های مربوطه و توسط میکروسکوپ نوری با بزرگ نمایی 10x و 40x از نظر رؤیت تغییر رنگ ایجاد شده مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به بیان طبیعی مارکرهای HER2 و HER1 در بافت های طبیعی، زمانی نمونه مربوطه مثبت تلقی می شود که تغییر رنگ در بیش از 10 درصد سلول ها مشاهده شود. در ادامه با بررسی پرونده بیمارانی که به طور مرتب جهت ادامه درمان به بخش های انکولوژی مراجعه نموده بودند و یا در صورت نیاز از طریق تماس تلفنی، میزان بقای بدون متاستاز (فاصله زمانی بین عمل جراحی تا زمان پیدایش اولین شواهد بالینی یا رادیولوژیک) و میزان بقای کلی (فاصله زمانی بین عمل جراحی تا آخرین پیگیری بیمار یا مرگ وی) و میزان بقای بدون بیماری (فاصله زمانی بین عمل جراحی تا عود مجدد بیماری) مورد بررسی و ثبت قرار گرفت. درجه بندی تومور بر اساس میزان تشکیل توبول ها، نوع سلول و شمارش میتوز صورت گرفت. تمامی بیماران تحت عمل جراحی و شیمی درمانی بوده، شرایط یکسانی داشتند. تحلیل داده های کیفی با کمک

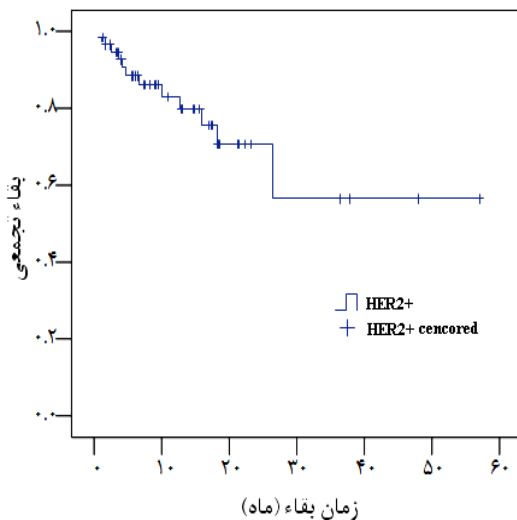
آزمون کای دو و یا تست فیشر انجام گرفت. از t-test برای تحلیل داده های کمی استفاده شد ($p < 0.05$). تجزیه و تحلیل نتایج حاصل از IHC و مقایسه آن با پیش آگهی بیماران با استفاده از تست های آماری کاپلان مایر (آنالیز بقاء) به کمک نرم افزار SPSS صورت گرفت. در این مطالعه در بازنگری مدارک اصل امانت داری و صداقت رعایت و اطلاعات مربوط به بیماران محرمانه تلقی خواهد شد. با توجه به انجام آزمایشات روی بلوک های پارافینی نمونه های قبلی بیماران هیچ گونه خطر جسمی یا روحی برای بیمار وجود نداشته هزینه ای از بیمار دریافت نشد.

یافته ها

در این مطالعه که به صورت مقطعی- توصیفی انجام شد در مجموع 130 نمونه بافت بیماران مبتلا به سرطان معده مورد مطالعه قرار گرفت که از این تعداد 91 بیمار مرد (69 درصد) و 39 بیمار دیگر (31 درصد) زن بودند میانگین سنی در این مطالعه $62/4 \pm 13/9$ سال بود و از نظر نوع پاتولوژی تمام بیماران آدنوکارسینوم بودند. تمام بیماران از نظر درجه تومور در درجه III قرار داشتند. 42 مورد از بیماران (32/2 درصد) دارای تومور با اندازه بزرگ تر از 35 میلی متر بودند (جدول شماره 1). بررسی پاتولوژیک سرطان معده از لحاظ مارکر HER2 در 20 مورد (15/4 درصد) مثبت و در باقی بیماران (84/6 درصد) منفی بوده است (جدول شماره 2).

در بررسی میزان افزایش بیان گیرنده HER2 در بیماران، مشخص شد که به تفکیک مرحله بیماری 7 مورد از افراد با مرحله A3 بیماری دارای مارکر مثبت و 45 مورد منفی گزارش شدند این در حالی است که در بیماران مرحله B3، 13 مورد برای مارکر HER2 مثبت و 65 مورد منفی گزارش شدند (جدول شماره 3). همچنین در بررسی روی مارکر HER2 بر حسب جنس از 91 بیمار مرد 11 مورد (11/6 درصد) برای این مارکر مثبت و 80 بیمار (88/4 درصد) منفی بودند. در میان

در بررسی روی مارکر HER1 برحسب جنس از ۹۱ بیمار مرد ۱۳ مورد (۱۴/۳ درصد) برای این مارکر مثبت و ۷۸ بیمار (۸۵/۷ درصد) منفی بودند. از ۳۹ نمونه مؤنث مورد بررسی نیز تنها ۱۰ بیمار (۲۵/۶ درصد) از نظر مارکر HER2 مثبت و سایر بیماران منفی بودند. همراهی این دو مارکر (HER2, HER1) نیز در ۹ بیمار (۶/۹ درصد) به طور همزمان دیده شد. از نظر ارتباط سنی با مارکر HER1 نیز ۲۱ بیمار با میانگین سنی ۱۳/۱ ± ۵۸/۴ سال مثبت بودند (p=۰/۰۲). در فاصله زمانی میان عمل جراحی تا آخرین پیگیری بیمار در مطالعه تعداد ۴۲ نفر (۳۳/۳ درصد) از بیماران فوت شدند که ۷ نفر از آن‌ها برای مارکر HER2 و ۲ نفر نیز از نظر هر دو مارکر یعنی HER1, HER2 مثبت گزارش شدند. آنالیز تک متغیره تفاوت معنی داری را در میزان بقاء بیماران HER2 مثبت نشان داد (نمودار شماره ۱). ۳۱ بیمار (۲۳/۸ درصد) نیز دچار متاستاز شدند که این مطلب بیانگر بالا رفتن stage بیماری علی رغم درمان مناسب بوده است.



نمودار شماره ۱: منحنی طول عمر (کاپلان مایر) بر اساس مارکر HER2

بحث

اگر چه مواردی از بروز سرطان معده در سنین پایین تر قرار داشتند ولی اکثریت در دهه پنجم زندگی

۳۹ نمونه مؤنث مورد بررسی نیز تنها ۹ بیمار (۲۳ درصد) از نظر مارکر HER2 مثبت و بقیه بیماران منفی بودند.

جدول شماره ۱: ویژگی‌های پاتولوژیک و دموگرافیک بیماران مبتلا به سرطان معده در هنگام مراجعه

متغیرها	زیر گروه	تعداد (درصد)	سطح معنی داری
جنس	مرد	۷۰ (۹۱)	۰/۰۲۳
	زن	۳۰ (۳۹)	
سن بیماران در زمان تشخیص	کمتر از ۴۵	۲۳ (۲۵/۳)	۰/۰۳۱
	بیشتر از ۴۵	۹۷ (۷۴/۶)	
اندازه تومور (میلی متر)	کمتر از ۳۵	۸۸ (۶۷/۸)	۰/۰۳۳
	بیشتر از ۳۵	۴۲ (۳۲/۲)	
متاستاز	ندارد	۱۳۰ (۱۰۰)	۰/۰۲۲
	خوب	۲۶ (۲۰)	
درجه تمایز تومور	متوسط	۷۴ (۵۶/۹)	۰/۰۴۹
	ضعیف	۳۰ (۲۳/۰۷)	

جدول شماره ۲: میزان بیان گیرنده HER2 در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده درجه III

افزایش بیان گیرنده HER2	تعداد (درجه سه)	مرحله بیماری		درصد
		B3	A3	
مثبت	۲۰	۷	۱۳	۱۵/۴
منفی	۱۱۰	۴۵	۶۵	۸۴/۶
جمع کل	۱۳۰	۵۲	۷۸	۱۰۰

جدول شماره ۳: میزان بیان گیرنده HER1 در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده بر حسب مرحله بیماری

افزایش بیان گیرنده HER1	تعداد (درجه سه)	مرحله بیماری		درصد
		B3	A3	
مثبت	۲۳	۱۱	۱۲	۱۷/۶
منفی	۱۰۷	۴۴	۶۳	۸۲/۴
جمع کل	۱۳۰	۵۵	۷۵	۱۰۰

در این مطالعه بیماران از نظر مارکر HER1 نیز مورد بررسی قرار گرفتند که در ۲۳ بیمار (۱۷/۶ درصد) مثبت و در سایر موارد منفی بود. نتایج آن به تفکیک مرحله بیماری، ۱۱ مورد با مرحله A3 دارای مارکر مثبت و ۴۴ مورد منفی گزارش شدند. این در حالی است که در بیماران مرحله B3، ۱۲ مورد برای مارکر HER1 مثبت و ۶۳ مورد منفی گزارش شدند (جدول شماره ۳). همچنین

بودند. با توجه به ارجحیت جنسی ۳ به ۱ برای مردان در بروز سرطان معده و نسبت به دست آمده در این مطالعه می توان نتیجه گرفت قسمتی از این اختلاف مربوط به تنوع عوامل محیطی مؤثر در بروز این سرطان در مناطق مختلف جهان می باشد. اگر چه برخی از مطالعات نشان می دهند که بقاء بیماران مبتلا به سرطان معده در حال بهبود است، ولی همچنان دومین عامل مرگ در میان مرگ های ناشی از سرطان در جهان محسوب می شود (۷-۵). ما در این مطالعه به یافته های مبتنی بر ارتباط میان مارکرهای HER1, HER2 با تشخیص آدنوکارسینوم معده دست یافتیم به طوری که میزان بقاء بیمارانی که از نظر این ۲ مارکر مثبت بودند به وضوح کمتر از افرادی بود که برای این مارکرها منفی گزارش شدند. میان مارکر مثبت HER2 و مرحله بیماری آدنوکارسینوم معده احتمالاً ارتباط مستقیمی وجود دارد و این مطلب نیز توسط مطالعه انجام شده توسط Garcia در سال ۲۰۰۳ تأیید شده است (۱۰). همسو با این مطالعه، Park و همکاران در سال ۲۰۰۶ نیز نتایج مشابهی را اعلام و دریافتند که بیان مارکرهای HER1, HER2 در سرطان معده با پیش آگهی مرحله بیماری مرتبط است و در مطالعه Park از ۸۲ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده ۲۹ مورد (۱۵/۹ درصد) مارکر HER2 را بروز داده بودند و آنهایی که از نظر این مارکر مثبت بودند میزان بقاء ۵ ساله کمتری داشتند (۱۱). در مطالعه ما نیز ۲۰ مورد (۱۵/۴ درصد) برای مارکر HER2 البته با میزان بقاء بیشتر مثبت بودند ($p=0/01$). تجزیه و تحلیل داده ها نشان داد که گروه سنی ۴۸ تا ۵۳ سال بیشترین میزان بقاء را دارند بدین صورت که حدود ۶۲ درصد افراد این گروه سنی تا یک سال بعد از تشخیص در قید حیات بودند و این عدد در مقایسه با مطالعات مشابه انجام شده که میانگین بقاء بیماران مبتلا به سرطان معده را حدود ۱۰/۲ ماه بیان کرده اند از نظر آماری اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($p=0/021$) (۱۲). اگر چه طول عمر زنان و مردان مبتلا به سرطان معده تفاوت معنی داری نداشت

ولی زنان در مقایسه با مردان طول عمر بالاتری پس از تشخیص بیماری داشتند. ۴۲ مورد از بیماران مورد بررسی در این مطالعه فوت شدند که تعداد ۷ مورد از آنها از نظر مارکر HER2 مثبت و ۲ مورد نیز برای هر ۲ مارکر مثبت شده بودند این میزان تا حدی توسط مطالعه Tanner و همکاران در سال ۲۰۰۵ نیز تأیید می شود (۱۲).

در نهایت می توان نتیجه گرفت که اگر چه هیچ گونه ارجحیت جنس و سن در بروز این مارکرها وجود نداشت اما با افزایش مرحله بیماری، میزان افزایش در بیان مارکر HER1 نیز افزایش یافته است. از نقاط قوت این یافته ها می توان به ارزش تشخیصی این ۲ مارکر در بیماران مبتلا به سرطان معده از نوع آدنوکارسینوم پیشرفته موضعی اشاره کرد. همچنین نکته دیگر این یافته ها عدم وجود رابطه مستقیم میان بیان مارکر HER1 و میزان بقاء بیماران و ارتباط وضعیت گیرنده HER2 با قدرت تهاجم بیماری و احتمالاً طول عمر بیماران می باشد. در نهایت مجدداً متذکر می شویم که این یافته ها می تواند نشان دهنده ارزش تشخیصی این دو مارکر در بیماران مبتلا به سرطان معده باشد به طوری که درصد زیادی از بیمارانی که در نهایت فوت شدند و میزان بقاء عمر کوتاه تری داشتند، برای مارکرهای HER1, HER2 مثبت بودند. شاید با افزایش حجم نمونه اطلاعات کامل تری از وضعیت این دو مارکر و ارتباط آنها با عوامل مورد بررسی به دست بیاید. همچنین اندازه گیری میزان سطح mRNA این دو مارکر و بررسی عوامل تنظیمی آن در سطح ژنومی و سلولی می تواند اطلاعات ارزشمندی در زمینه بیان این مارکرها ارائه دهد.

سپاسگزاری

این تحقیق نتیجه پایان نامه دوره دکتری تخصصی پاتولوژی آقای مصطفی صالحی در دانشکده پزشکی ساری می باشد. از کلیه افرادی که در به ثمر رسیدن این کار تحقیقاتی همکاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

References

1. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(1): 1-9.
2. Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors. *Arch Iran Med* 2009; 12(6): 576-83.
3. Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 477-481.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New Eng J Med* 2006; 355(1): 11-20.
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001; 345(10): 725-730.
6. Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(2): 2004-2213.
7. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2903-2909.
8. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kiloDalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232(4758): 1644-1646.
9. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230(4730): 1132-1139.
10. Garcia I, Vizoso F, Martin A, Sanz L, Abdellah O, Raigoso P, et al. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(3): 234-241.
11. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER-2/neu Amplification Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51(8): 1371-1379.
12. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, Kapanen AI, Tammola S, Soini Y, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16(2): 273-278.