

Determining the expression of p53 and HER2 with the related factors in prognosis of gastric carcinoma by immunohistochemistry

Omid Emadian¹,
Farshad Naghshvar¹,
Jila Torabizade¹,
Ali Reza Yaseri²,
Ali Reza Khalilian³,
Masumeh Shahrbandian⁴

¹ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Resident in Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Department of Statistics, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ General Practitioner

(Received November 10, 2010 ; Accepted April 24, 2011)

Abstract

Background and purpose: Gastric carcinoma is one of the most common malignancies and its early diagnosis can be effective in the treatment method and the rate of the patients' survival. In the past recent years, many genes have been identified which may have relationship with the prognosis of this disease and the patient's survival. This study is going to investigate the rate and pattern of p53 and HER2 expression in gastric carcinoma by immunohistochemistry (IHC).

Materials and methods: 114 paraffin wax-embedded gastric carcinoma specimens were selected and the results obtained from IHC stains were compared with histopathologic findings. The data were analyzed using Chi Square test in SPSS.

Results: In this study, male to female ratio was 1.92 with the average age of 65.44 ± 10.92 . The most common tumor locations were antrum or pylorus (54 cases) and the average size of tumor was 5.32 ± 2.62 cm. According to Lauren classification, intestinal tumor (101 cases) and in Ming classification, infiltrative tumor (74 cases) were the most prevailing. The most dominant cases were grade 2 (58 cases) and T3 staging (76 cases). Lymph nodes metastasis was also observed in 70 cases. The amount of p53 and HER2 expression were 52.6% and 24.6% of gastric carcinomas, respectively, showing a significant correlation between these two ($P < 0.05$). Also a significant correlation ($P < 0.05$) was found between the rate of p53 expression and tumor size, location of tumor and lymph node metastasis ($P = 0.05$) in gastric cancers. Besides, HER2 protein had significant correlation with age of patient, tumor size, and Lauren's classification intestinal type carcinoma ($P < 0.05$).

Conclusion: The results of the study indicated that the incidence of p53 protein is associated with larger tumor size and lymph node metastasis. HER2 protein and its expression in gastric cancer are similar to ductal adenocarcinoma in breast cancer.

Key words: Gastric carcinoma, p53, HER2, immunohistochemistry

بررسی بیان پروتئین های p53 و HER2 با عوامل مرتبط با پیش آگهی کارسینوم معده به روش ایمونوهیستوشیمی

امید عمادیان^۱
فرشاد نقشوار^۱
ژیلا ترابی زاده^۱
علیرضا یاسری^۲
علیرضا خلیلیان^۳
معصومه شهربندیان^۴

چکیده

سابقه و هدف: کارسینوم معده یکی از فراوانترین و بدخیم ترین سرطانها بوده و تشخیص زودرس بیماری در شیوه درمان و میزان بقای بیماران بسیار مؤثر است. در سالهای اخیر ژن های متعددی بیان شده اند که احتمال ارتباط بروز آنها با پیش آگهی و بقای بیمار مطرح شده است. هدف این مطالعه، چگونگی بروز پروتئین های حاصل از ژن های p53 و HER2 در سلول های کارسینوم معده از طریق ایمونوهیستوشیمی می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه بلوک های پارافینی ۱۱۴ نمونه گاسترکتومی مبتلایان به کارسینوم معده انتخاب و نتایج حاصله از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با یافته های هیستوپاتولوژیک مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS و تست آماری Chi-square انجام شد.

یافته ها: در این مطالعه نسبت مرد به زن ۱/۹۲، میانگین سنی $65/44 \pm 10/92$ سال، شایعترین محل تومور آنتروم یا پیلور (۵۴ مورد) و میانگین اندازه تومور $5/32 \pm 2/62$ سانتیمتر بود. در طبقه بندی لورن نوع روده ای (۱۰۱ مورد) و در طبقه بندی مینگ نوع ارتشاحی (۷۴ مورد) فرم غالب بود. از نظر تمایز (Grade)، درجه ۲ (۵۸ مورد) و از نظر مرحله بیماری، T3 (۷۶ مورد) از بیشترین فراوانی برخوردار بودند. متاستاز به غدد لنفی نیز در ۷۰ مورد دیده شد. میزان بیان پروتئین های p53 و HER2 به ترتیب ۵۲/۶ درصد و ۲۴/۶ درصد بوده و این دو ارتباط آماری بسیار خوبی با هم نشان دادند ($p < 0/05$). همچنین بین بروز پروتئین p53 با اندازه تومور، محل تومور (فوندوس یا تنه و بیش از ۱ ناحیه درگیر) و متاستاز به غدد لنفاوی ارتباط آماری معنی دار ($p < 0/05$) دیده شد. بروز پروتئین HER2 نیز با سن، اندازه تومور و طبقه بندی لورن نوع روده ای ارتباط آماری معنی دار ($p < 0/05$) داشت.

استنتاج: مطالعه حاضر نشان داد که بروز پروتئین p53 با اندازه بزرگتر تومور و متاستاز به غدد لنفاوی همراه است. پروتئین HER2 نیز با سن بیماران، اندازه تومور و طبقه بندی بودن ارتباط داشت.

واژه های کلیدی: کارسینوم معده، p53، HER2، ایمونوهیستوشیمی

مقدمه

کارسینوم معده از فراوان ترین و بدخیم ترین سرطانها است که تا ۹۵ درصد تومورهای معده را
تشکیل می دهد (۱) به طوری که سالانه ۹۳۰۰۰۰ مورد
جدید آن شناخته شده و سالانه حدود ۷۰۰۰۰۰ فرد مبتلا

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۳۹-۸۸ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: zhtorabi@yahoo.com

مؤلف مسئول: ژیلایا ترابی زاده - ساری: بلوار امیرمازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی

۱. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. دستیار پاتولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه آمار، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. پزشک عمومی

تاریخ دریافت: ۸۹/۸/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۹/۱۰/۲۵ تاریخ تصویب: ۹۰/۲/۴

۳۴/۵ درصد سرطان‌های مهاجم پستان دیده شده و ارتباط آن با پروگنوز ضعیف (پاسخ نامناسب به شیمی درمانی و هورمون درمانی) شناخته شده است. این وضعیت همچنین در کارسینوم روده بزرگ، مثانه، تخمدان، اندومتر، مری، ریه، سرویکس و سر و گردن نیز دیده شده است (۷).

این مطالعه با هدف بررسی بروز مارکرهای p53 و HER2 در کارسینوم معده و ارتباط آن‌ها با عوامل موثر بر پیش‌آگهی با توجه به شیوع بالای آدنوکارسینوم معده در استان مازندران و کشور (۳)، تناقضات موجود در نتایج مطالعات مختلف خارجی (۱۴-۷) و نبود مطالعه مناسب در رابطه با این دو مارکر در منطقه، انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی می‌باشد. جهت تهیه نمونه‌های مربوط به کارسینوم معده، با مراجعه به بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان امام خمینی ساری اسامی تمام بیمارانی که در بین سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۸ تحت عمل گاسترکتومی قرار گرفته بودند استخراج و با بررسی مجدد پرونده و لام‌های مربوطه توسط دو پاتولوژیست متبحر، ۱۱۴ موردی که پرونده کامل و لام‌های مناسبی داشتند انتخاب شدند. بهترین بلوک پارافین هر یک از آن‌ها که دارای بیشترین حجم تومور بود، انتخاب و جدا شد. پس از برش بلوک‌های مربوطه، رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکرهای p53 و HER2 بر روی آن‌ها انجام شد.

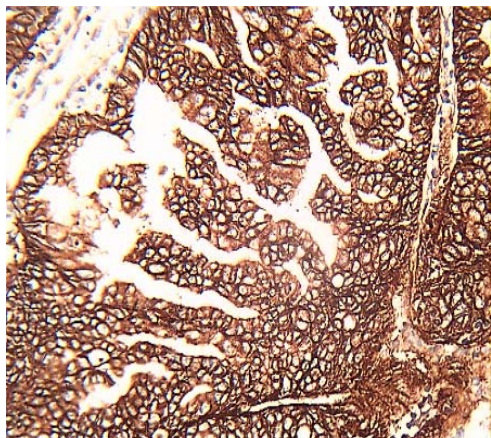
نتایج به دست آمده از رنگ‌آمیزی مارکرها به روش ایمونوهیستوشیمی با یافته‌های هیستوپاتولوژیک مرتبط با پیش‌آگهی (به دست آمده از پرونده بیمار در بایگانی و لام‌های H & E) شامل سن، جنس، اندازه تومور، محل تومور (کاردیا، فوندوس یا تنه، آنتروم یا پیلور، بیش از یک ناحیه درگیر) درجه هیستولوژیک (G_1 ، G_2 و G_3)، نوع تومور با توجه به طبقه‌بندی لورن (روده‌ای و منتشر) و مینگ (ارتشاحی و گسترشی)،

به این سرطان نیز از بین می‌روند (۲). تنوع زیادی در بروز سرطان معده در مناطق مختلف جغرافیایی دنیا وجود دارد. در ایران نواحی شمالی و شمال غربی شامل استان‌های مازندران، گلستان، سمنان، آذربایجان غربی و اردبیل مناطق پرخطر می‌باشند (۳،۴).

p53 یک ژن سرکوب‌کننده تومور بوده که به نام پلیس سلولی نیز مشهور است و بر روی کروموزوم ۱۷ قرار دارد. فعالیت‌های پروتئین p53، توقف چرخه سلولی و آغاز آپوپتوز در پاسخ به آسیب DNA می‌باشد. بیش از ۵۰ درصد تومورهای انسانی جهش این ژن را دارند. از دست رفتن هر دو آلل p53، تقریباً در اغلب سرطان‌ها از جمله کارسینوم ریه، کولون و پستان دیده می‌شود (۵). بیان بیش از حد هسته‌ای p53 که به وسیله ایمونوهیستوشیمی مشخص می‌شود با موتاسیون آن مرتبط است (۶). تومورهای دارای p53 نرمال به احتمال بیشتری به رادیاسیون و شیمی درمانی پاسخ می‌دهند تا آن‌هایی که p53 جهش یافته دارند زیرا آن‌ها اثرات درمانی خود را با آسیب به DNA و متعاقب آن القا آپوپتوز اعمال می‌کنند (۵).

پروتئین HER2 (P_{185} , HER2/neu, ErbB-2) یک $KD_a - 185$ ترانس ممبران کیناز رسپتور است و متعلق به رسپتورهای فاکتور رشد اپیدرمی می‌باشد. این رسپتور شامل یک قسمت خارج سلولی، قسمت کوتاه داخل غشایی و قسمت داخل سلولی با فعالیت تیروزین کینازی می‌باشد. باند شدن لیگاند‌های مختلف به قسمت خارج سلولی باعث ایجاد سیگنال‌هایی می‌شود که خیلی از ویژگی‌های سلول تومورال را تحت تأثیر قرار می‌دهد مانند تقسیم سلولی، آپوپتوز، چسبندگی و تمایز. ژن مربوط به HER2 در کروموزوم 17q21 قرار دارد و در کارسینوم‌ها مانند یک انکوژن رفتار می‌کند که تقویت آن باعث بروز فراوان پروتئین HER2 در غشا سلول‌های سرطانی می‌شود. در مطالعاتی که اخیراً انجام شده نقش HER2 در بسیاری از سرطان‌های انسان شناخته شده است. بیان بیش از اندازه و یا تقویت HER2 در ۱۰ تا

- رنگ آمیزی HER2 زمانی مثبت در نظر گرفته شد که بیش از ۱۰ درصد سلول های سرطانی شدت رنگ پذیری غشای سلولی قوی داشتند (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: رنگ آمیزی غشای سلولی مثبت HER2 (بزرگ نمایی ۴۰x)

تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و تست آماری Chi-square انجام شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه بلوک های پارافینی ۱۱۴ بیمار مبتلا به کارسینوم معده که تحت درمان پارشیال و توتال گاسترکتومی قرار گرفته بودند از آرشیو پاتولوژی بیمارستان امام خمینی ساری (طی سال های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۸) انتخاب و برای پروتئین های p53 و HER2 رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی شدند. میزان بیان پروتئین p53 و HER2 به ترتیب ۵۲/۶ درصد و ۲۴/۶ درصد بود و این دو مارکر ارتباط آماری معنی دار ($p=0/000$) با هم داشتند (جدول شماره ۱).

ارتباط بین شاخص های کلینیکی و پاتولوژیکی موثر بر پیش آگهی و بیان ایمونوهیستوشیمی پروتئین های p53 و HER2 در جدول شماره ۲ آمده است. ۷۵ نفر (۶۵/۸ درصد) از بیماران مرد و ۳۹ نفر (۳۴/۲ درصد) زن

مرحله بر اساس تقسیم بندی T (T_1, T_2, T_3) و متاستاز به غدد لنفاوی منطقه ای مورد ارزیابی و تجزیه تحلیل قرار گرفتند.

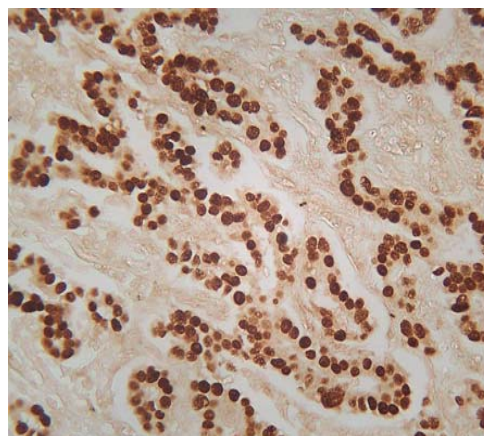
رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی:

برای رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی از مارکرهای p53 (Mo a Ha P53 protein clone Do-7) و HER2 (RB a Ha C-erb Bz oncoprotein) تولیدی شرکت DAKO دانمارک استفاده شد. روش کمپلکس استریتوآویدین، بیوتین، پراکسیداز بر روی برش های ۴ میکرومتری بافت های برش داده شده، از روی بلوک های پارافینی انجام شد.

ارزیابی رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی:

بر اساس بررسی چندین مقاله و کتاب در ارزیابی رنگ آمیزی های ایمونوهیستوشیمی معیارهای نمره گذاری برای p53 و HER2 بر پایه شدت رنگ پذیری و نسبت سلول های مثبت به صورت زیر در نظر گرفته شد:

- رنگ آمیزی p53 زمانی مثبت در نظر گرفته می شود که بیش از ۱۰ درصد سلول های سرطانی شدت رنگ پذیری هسته ای متوسط تا قوی داشتند (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: رنگ آمیزی هسته ای مثبت P53 (بزرگ نمایی ۴۰x)

بیش از یک ناحیه، توسط تومور درگیر شده بود. ۱۰۱ مورد (۸۸/۶ درصد) از نوع روده‌ای و ۱۳ مورد (۱۱/۴ درصد) نوع منتشر بودند. از نظر تمایز (grade) نیز، بر اساس ارزیابی نمونه‌ها ۴۸ مورد (۴۲/۱ درصد) درجه یک، ۵۸ مورد (۵۰/۹ درصد) درجه دو و ۸ مورد (۷/۱ درصد) درجه سه بودند. بیشترین مرحله مشاهده شده نیز (۶۶/۷ درصد) T3 و بعد از آن به ترتیب ۲۱ مورد (۱۸/۴ درصد) T2، ۱۴ مورد (۱۲/۳ درصد) T4 و ۳ مورد (۲/۶ درصد) T1 بودند. در ۷۰ مورد (۶۱/۴ درصد) نیز متاستاز به غدد لنفاوی منطقه‌ای دیده شد. همان‌گونه که در جدول شماره ۲ مشهود است بیان پروتئین p53 با اندازه تومور (اندازه بزرگتر از میانگین، $p = 0/000$)، محل تومور (فوندوس یا تنه و بیش از ۱ ناحیه درگیر، $p = 0/004$) و متاستاز به غدد لنفاوی ناحیه‌ای ($p = 0/018$) ارتباط آماری معنی‌دار نشان داد. HER2 با سن (سن بالاتر از میانگین، $p = 0/003$)، اندازه تومور (اندازه بزرگتر از میانگین، $p = 0/002$) و با طبقه‌بندی لورن (نوع روده‌ای، $p = 0/029$) ارتباط آماری داشت در سایر موارد ارتباط آماری معنی‌دار پیدا نشد هر چند که p53 با مرحله کارسینوم نیز ارتباط مناسبی نشان داد.

بحث

کارسینوم معده یکی از شایعترین سرطان‌ها در دنیا می‌باشد (۱) و کشور ایران نیز، به خصوص مناطق شمالی و شمال غربی آن در ردیف مناطق پرخطر قرار دارد (۴). متأسفانه کارسینوم معده یک بیماری بی‌سر و صدا است که عموماً تا مراحل انتهایی خود بی‌علامت است. پیش‌آگهی کارسینوم معده عمدتاً به عمق تهاجم، درگیری گره‌های لنفاوی و متاستاز دور دست در هنگام تشخیص بستگی دارد. میزان بقای ۵ ساله برای سرطان پیشرفته معده کمتر از ۱۵ درصد باقی مانده چون این کارسینوم پاسخ اندکی به اشعه درمانی و شیمی‌درمانی می‌دهد (۸). در سال‌های اخیر ژن‌های متعددی مطرح شده‌اند که احتمال ارتباط نحوه بروز آن‌ها با پیش‌آگهی و بقای

جدول شماره ۱: ارتباط بیان ایمونوهیستوشیمی پروتئین‌های p53 و HER2

	p53		
	کل	-	+
+	۲۸ (۱۰۰)	۲ (۷/۱)	۲۶ (۹۲/۹)
-	۸۶ (۱۰۰)	۵۲ (۶۰/۵)	۳۴ (۳۹/۵)
کل	۱۱۴ (۱۰۰)	۵۴ (۴۷/۴)	۶۰ (۵۲/۶)

$p = 0/000$

جدول شماره ۲: پارامترهای هیستوپاتولوژیک موثر بر پیش‌آگهی و رابطه آن‌ها با بیان ایمونوهیستوشیمی پروتئین‌های HER2 و p53 در ۱۱۴ مورد کاسینوم معده

پارامتر	تعداد	تعداد p53 مثبت (درصد)	معنی داری	تعداد HER2 مثبت (درصد)	معنی داری
سن به سال					
< ۶۵/۴۴	۵۶	۳۰ (۵۳/۶)	۰/۸۴۳	۷ (۱۲/۵)	۰/۰۰۳*
> ۶۵/۴۴	۵۸	۳۰ (۵۱/۷)		۲۱ (۳۶/۲)	
جنس					
مرد	۷۵	۴۲ (۵۶)	۰/۸۴۳	۲۰ (۲۶/۷)	۰/۴۶۹
زن	۳۹	۱۸ (۴۶/۱)		۸ (۲۰/۵)	
محل تومور					
کاردیا	۱۶	۳ (۱۸/۸)		۱ (۶/۲)	
فوندوس یا بادی	۳۰	۲۱ (۷۰)	۰/۰۰۴*	۱۱ (۳۶/۷)	۰/۱۴۸
آتر یا پیلور	۵۴	۲۶ (۴۸/۱)		۱۳ (۲۴/۱)	
بیش از ۱ ناحیه درگیر	۱۴	۱۰ (۷۱/۴)		۳ (۲۱/۴)	
اندازه تومور					
< ۵/۳۲	۶۵	۲۴ (۳۶/۹)	۰/۰۰۰*	۹ (۱۳/۸)	۰/۰۰۲*
> ۵/۳۲	۴۹	۳۶ (۷۳/۵)		۱۹ (۳۸/۸)	
طبقه بندی لورن					
طبقه بندی لورن	۱۰۱	۵۴ (۵۳/۵)	۰/۶۱۹	۲۸ (۲۷/۷)	۰/۰۲۹*
روده‌ای	۱۳	۶ (۴۶/۲)		۰	
منتشر					
طبقه بندی مینگ					
ارتشاحی	۷۴	۴۳ (۵۸/۱)	۰/۱۱۱	۱۵ (۲۱/۶)	۰/۳۲۱
گسترشی	۴۰	۱۷ (۴۲/۵)		۱۲ (۳۰)	
درجه هیستولوژیک (grade)					
G1	۴۸	۲۵ (۵۲/۱)	۰/۶۴۱	۱۶ (۳۳/۳)	۰/۱۶۵
G2	۵۸	۳۲ (۵۵/۲)		۱۱ (۱۹)	
G3	۸	۳ (۳۷/۵)		۱ (۱۲/۵)	
مرحله (T stage)					
T1	۳	۱ (۳۳/۳)		۱ (۳۳/۳)	
T2	۲۱	۹ (۴۲/۹)	۰/۰۵۵	۸ (۳۸/۱)	۰/۳۵۱
T3	۷۶	۳۸ (۵۰/۷)		۱۵ (۱۹/۷)	
T4	۱۴	۱۲ (۸۵/۷)		۴ (۲۸/۶)	
متاستاز به غدد لنفاوی ناحیه‌ای					
دارد	۷۰	۴۳ (۶۱/۴)	۰/۰۱۸*	۱۶ (۲۲/۹)	۰/۵۹۴
ندارد	۴۴	۱۷ (۳۸/۶)		۱۲ (۲۷/۳)	

*: Significance

بودند و میانگین سن افراد $65/44 \pm 10/92$ با محدوده سنی ۴۰ تا ۸۷ سال بود. میانگین اندازه تومور $5/32 \pm 2/62$ که در محدوده ۱ تا ۱۴ سانتی‌متر قرار داشت. بیشترین محل بروز تومور ناحیه آنتروم یا پیلور (۵۴ مورد ۴۷/۴ درصد) و در ۱۴ مورد (۱۲/۳ درصد)

بیمار مطرح شده است و مهمترین آن‌ها ژن تولید کننده پروتئین های p53 و HER2 می‌باشند (۷-۵). چگونگی بروز این ژن‌ها با پیش آگهی، احتمال متاستاز تومور به گره‌های لنفی و متاستاز دور دست، بقای بیمار و میزان پاسخ‌دهی به درمان ممکن است ارتباط داشته باشد. اما در مطالعات مختلف که تاکنون صورت گرفته ارتباط بروز این پروتئین با معیارهای هیستوپاتولوژیک مرتبط با پیش آگهی بیماری نتایج متفاوتی را به دنبال داشته است. مطالعه حاضر به ارزیابی بیان پروتئین های p53 و HER2 در کارسینوم معده و ارتباطشان با بعضی از پارامترهای هیستوپاتولوژیک پرداخته است. در این بررسی بیان پروتئین p53 و HER2 ارتباط آماری معنی‌دار با هم داشتند ($p = 0/000$). میزان بروز پروتئین P53 ۵۲/۶ درصد بود که مطابق با بیشتر موارد گزارش شده (۱۷ تا ۵۷ درصد) در سایر مطالعات است (۱۱،۲، ۱۷-۱۵). بروز پروتئین P53 با اندازه تومور ($p = 0/000$) و متاستاز به غدد لنفاوی ($p = 0/018$) و محل تومور (فوندوس یا تنه و بیش از ۱ ناحیه درگیر $p = 0/004$) ارتباط آماری معنی‌دار داشت. اما با سایر معیارها ارتباط آماری معنی‌دار بدست نیامد. در مطالعه‌ای که توسط Moundhri و همکاران انجام شد پروتئین p53 با سن کمتر از ۶۰ سال و اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر ارتباط داشت که از این نظر (اندازه تومور) مشابه مطالعه حاضر بود (۱۸). در مطالعه Pinto و همکاران بیان p53 تنها با متاستاز به غدد لنفاوی و عروق ارتباط داشت که این نیز مشابه مطالعه حاضر بود (۱۹). اما در مطالعه Devעי پروتئین p53 فقط با درگیری عروق لنفاوی (۱۶) و در مطالعه Young (۱۱) تنها با عمق تهاجم تومور ارتباط آماری داشت.

در مطالعه Gomyo همکاران، هیچ ارتباطی بین پروتئین p53 و پارامترهای هیستوپاتولوژیک پیدا نشد (۲۰). در مطالعه‌ای که به طور همزمان و مشابه توسط Martin در انگلیس و Gabbert در آلمان انجام شد،

Martin ارتباط آماری معنی‌دار بین افزایش بیان پروتئین p53 و کاهش بقا پیدا کرد اما در مطالعه Gabbert هیچ ارتباطی بدست نیامد (۲۱).

در مطالعه حاضر، بروز پروتئین HER2 ۲۴/۶ درصد بود که مشابه مطالعات دیگر است (۹، ۱۴-۱۲) و با سن ($p = 0/003$) اندازه تومور ($p = 0/002$) و طبقه‌بندی لورن نوع روده‌ای ($p = 0/029$) ارتباط آماری معنی‌دار داشت. در مطالعات مختلف نیز پروتئین HER2 در نوع روده‌ای بیشتر از نوع منتشر بیان شده بود (۱۰، ۱۴-۱۲) و در مطالعه XIE و همکاران بروز پروتئین HER2 با سن و محل تومور ارتباط آماری معنی‌دار داشت (۹).

مطالعه حاضر نشان داد که بروز پروتئین p53 با اندازه بزرگتر تومور و متاستاز به غدد لنفاوی همراه بود. مطالعات دیگر نیز نشان دهنده ارتباط این پروتئین با متاستاز به غدد لنفاوی، درگیری عروق و یا افزایش عمق نفوذ تومور بودند. مطالعاتی نیز وجود دارند که هیچ نوع ارتباط آماری معنی‌دار بین بروز این پروتئین و معیارهای کلینیکی و پاتولوژیکی بدست نیاوردند. این طور به نظر می‌رسد که بتوان، بروز پروتئین p53 را یک عامل کاهش بقا در بیماران مبتلا به کانسر معده در نظر گرفت و تایید این موضوع احتیاج به انجام مطالعات تکمیلی آینده نگر و روش‌های تکمیلی مانند Western blot و RT-PCR دارد.

اگرچه پروتئین HER2 با عمق نفوذ تومور و متاستاز به غدد لنفاوی ارتباطی نداشت ولی نکته مهم این است که میزان بیان آن در سرطان معده مشابه با آدنوکارسینوم داکتال در پستان است. در مواردی از آدنوکارسینوم داکتال پستان که پروتئین HER2 مثبت می‌باشد از Anti-HER2 Therapy با داروی Trastuzumab استفاده می‌شود. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعاتی در خصوص اثرات درمانی این دارو به عنوان راهکاری جدید در درمان بیماران مبتلا به کارسینوم معده که پروتئین HER2 را بیان می‌کنند صورت پذیرد.

سپاسگزاری

دکتر علیرضا یاسری می باشد.

این مقاله حاصل پایان نامه دستیاری پاتولوژی آقای

References

- Haskell M. Cancer treatment. 5th edition, Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2001. PP 682-683.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55(2): 74-108.
- Mohhebi M, Mahmoodi M, Wolfe R, Nourijelyani K, Mohammad K, Zeraati H, et al. Geographical spread of gastrointestinal tract cancer incidence in the Caspian sea region of Iran: spatial analysis of cancer registry data. BMC Cancer 2008; 8: 137.
- Sadiadi A, Zahedi MJ, Moghadam SD, Nourai M, Alimohammadian M, Ghorbani A. The first population-based cancer survey in kerman province of Iran. Iranian J Publ Health 2007; 36(4): 26-34.
- Kumar V, Abbas A, Fausto N. Pathologic basis of disease, 7th ed, Philadelphia: Elsevier, Sanders; 2005. PP 302-303.
- Han H, Landerneau RJ, Santucci TS, Tung MY, Macherey RS, Silverman JF. Prognostic value of immunohistochemical expression of p53, HER2 and bcl₂ in stage I non small cell lung cancer. Hum Patol 2002; 3: 105-110
- Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel Therapeutic target. Ann Oncol 2008; 19(9): 1523-1529.
- Rosai R, Ackerman A. Surgical pathology. Vol I, 9th ed, New York: Mc Grow Hill. Elsevier Inc; 2004. PP 662-665.
- Xu SD, Shen CY, Jiang JG, Shen ZN, Wang JY. HER2 / neu protein expression in gastric cancer is associated with poor survival-molecular medicine Report 2009; 2(6): 943-946.
- Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, Kapanen AI, Tommola S, Soini Y, et al. Amplification of HER2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. Ann Oncol 2005; 16: 273-278.
- Joo YE, Chung IJ, Park YK, Koh YS, Lee JH, Park ChH, et al. Expression of cyclooxygenase 2, p53 and Ki-64 in Gastric cancer. J Korean Med Sci 2006; 21(5): 871-876.
- Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER2 / neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. Dig Dic Sci 2006; 51(8): 1371-1379.
- Bang Y, Chung H, Sawaki A, Xu J, Shen L, Lipatov O, et al. HER2 - positivity rates in advanced gastric cancer (GC): Results From a large international phase III trials. J Clin Ancol 2008; 26(15S): 4526.
- Kang Y, Bang Y, Lordic F, Park S, Sawaki A, Chung H, et al. Incidence of gastric and gastroesophageal cancer in the ToGA trial: correlation with HER2 Positivity. 2008 Gastrointestinal Cancer Symposium (Abstract 11).
- Gamba-Doninguez A, Seidl S, Reyes-Gutierrez E, Hermannstädter Ch, Quintanilla-Martinez L, Busch R, et al. prognostic significance of p21 , p27 , p53 and E-cadherin expression in gastric cancer. J Clin Pathol 2007; 60(7): 756-761.

16. Deveci MS, Deveci G. Prognostic value of p53 protein and MK-I (a tumor-associated antigen) expression in gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2007; 10(2): 112-116.
17. Rosai R, Akerman A. *surgical pathology*, 9th ed, Vol I, New York: McGraw Hill, Elsevier Inc; 2004. PP 672-673.
18. Al Moundhri MS, Nirmala V, Al-Hadabi I, Al-Mawaly K, Burney I, Al-Nabhani M, et al. the prognostic significance of p53, p21, p27, waf 1 and ki-b7 protein expression in gastric cancer A clinicopathological and immunohistochemical study of Arab patients *J Surg Oncol* 2005; 91(4): 243-252.
19. Pinto-de-Sousa, Silva F, David L, Leitão D, Seixas M, Pimenta A, et al. clinicopathological significance and survival influence of P53 protein expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 2004; 44(4): 323-331.
20. Gomyo Y, Ikeda M, Osaki M, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M, et al. Expression of p21 but not p53 protein is a factor in the survival of patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1997; 79(11): 2067-2072.
21. Rosai R, Akerman A. *Surgical pathology*. 9th ed, Vol I, New York: McGraw Hill, Elsevier Inc; 2004. P 672.