*Research on Medicine* *Original Article*

*The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences* Vol.42; No.4; 2019

# Prevalence of HER-2 in patients with gastric adenocarcinoma gastrectomized in Taleghani Hospital in Tehran between 1395-1397

**Fereshte Kamani , Mohsen Sadri*, Reza Asemi, Mehrdad Moghimi**

*Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Taleghani Hospital*

(Received: 2018/07/14 Accept: 2018/10/6)

## Abstract

***Background:*** *Gastric carcinoma is one of the most abundant and malignant cancers, and early diagnosis of the disease is very effective in the treatment method and survival rate. During the recent years, several genes, such as HER-2, which are likely to be associated with prognosis and prevalence of HER-2 in patients with gastric adenocarcinoma, who gastrectomized and survived, have been raised. The aim of the present study was to investigate the association and frequency of HER-2 gene expression in patients with gastric adenocarcinoma.*

*Materials and Methods: A total of 103 specimens were selected and then the prepared slides were stained by immunohistochemistry and microscopy was used for color variation. The helicobacter counts were evaluated based on the Gimsa test and SPSS was used for data analysis.*

*Results: Based on the findings, 34% of HER-2 patients were positive, but 66% did not have this marker. There was no gender or age prevalence in the occurrence of this marker. Also, no correlation was observed between histology grade, increased stage of disease, involvement of lymph nodes, and increased HER-2 incidence in stomach adenocarcinoma patients.*

*Conclusion: The findings of the present study showed a relatively high frequency of HER-2 protein expression in patients with adenocarcinoma of the stomach, but no significant correlation was observed between the variables studied.*

***Keywords:*** *Immunohistochemistry; HER-2; gastric adenocarcinoma; Helicobacter pylori*

* *Corresponding: Mohsen Sadri**
*Email:mmsadrisurgen@gmail.com*

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-12 ]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۲، شماره ۳، ۱۳۹۷، صفحات ۲۴۳ تا ۲۴۶

# بررسی فراوانی HER- 2 در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده که در فاصله سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۷ در بیمارستان طالقانی تهران گاسترکتومی شدند

**فرشته کمانی، محسن صدری*، رضا عاصمی، مهرداد مقیمی**

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی

تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۷/۰۴/۲۳ تاریخ پذیرش مقاله:۱۳۹۷/۰۷/۱۴

## چکیده:

**سابقه وهدف:** کارسینوم معده یکي ازفراوان‌ترین وبدخیم‌ترین سرطان‌هاست وتشخیص زودرس بیماری درشیوه درمان ومیزان بقاي بیماران بسیار موثر است. درسال‌های اخیر ژن‌های متعددی مثل *HER*-۲ که شاید در ارتباط با پیش آگهی و بقای بیمار هستند، مطرح شده است. هدف این مطالعه، بررسی ارتباط و فراوانی بیان ژن *HER*-۲ در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده است.

**موادوروش‌ها:** تحقیق به روش توصیفی روی ۱۰۳نمونه انتخاب شد و سپس لام‌های تهیه شده به روش ایمونو هیستوشیمی رنگ‌آمیزی و توسط میکروسکوپ از نظر تغییر رنگ ایجاد شده مشاهده وفراوانی موارد هلیکوباکتری بر اساس تست گیمسا ارزیابی شد. تحلیل داده‌ها با آمار توصیفی ارائه شد.

**نتایج:** ۳۴درصد از مبتلایان *HER*-۲ مثبت بودند، ولی ۶۶درصد دارای این مارکر نبودند وهیچ گونه ارجحیت جنسي و سني در بروز این مارکر وجود نداشت. همچنین این مطالعه ارتباطي بین درجه بافت‌شناسی، افزایش مرحله بیماری, درگیری گره‌های لنفی، با افزایش بروز *HER*-۲ در بیماران آدنوکارسینوم معده نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تحقیق، فراوانی به نسبت زیادی را از بیان پروتئین *HER*-۲در مبتلایان سرطان آدنوکارسینوم معده نشان داد، ولی در هیچ موردی ارتباط و همبستگی معناداری مشاهده نشد.

**واژگان کلیدی:** ایمونو هیستوشیمي،*HER*-۲، آدنوکارسینوم معده، هلیکوباکترپیلوری

## مقدمه:

سرطان نوعی اختلال در سرعت تکثیر و تمایز سلولی است که می‌تواند در هر بافتی از بدن و در هر سنی رخ دهد(۱)به طورکلی کانسرمعده، چهارمین کانسر شایع و دومین دلیل مرگ ناشی از کانسر است. درآسیا و کشورهای اروپای شرقی سرطان معده هنوز یکی از علل شایع مرگ ناشی ازسرطان است(۲)هر ساله در ایران حدود ۵۰ هزار مورد جدید سرطان معده گزارش می‌شود(۳)عوامل زیادی در اتیولوژی سرطان دخالت دارند؛ مانند سن، استعداد ژنتیکی، رژیم غذایی و داروها، هلیکوباکتری و...(۲) امروزه کشف ژن‌هایی مانند P-۵۳ و HER-2 این احتمال را به وجود آورده که با بررسی این ژن‌ها شاید بتوان بروز متاستاز و پیش آگهی را در این سرطان بهتر از قبل بررسی کرد.(۳) 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 نیزمشخص شده است. مطالعه‌های پراکنده‌ای در دهه گذشته نشان داده است که بیان بالای HER-2 در سرطان معده نیز وجود دارد(۳)

رزکسیون تنها روش درمانی کانسر معده است و بیشتر بیمارانی که بیماری موضعی و قابل رزکسیون دارند باید جراحی شوند. استثناهای واضح بیمارانی هستندکه تحمل انجام جراحی شکمی راندارند یا متاستاز دارند)۲).

آدنوکارسینوم معده یک تومور به نسبت مقاوم به پرتو درمانی است و مهار و درمان کافی تومور در مراحل اولیه به دوزهایی از پرتو نیاز دارد که اعمال این دوزها آسیب‌های غیرقابل جبرانی برای ساختارهای اطراف مخاط روده و طناب نخاعی ایجاد می‌کنند.

**نویسنده مسئول:** محسن صدری
**پست الکترونیک:** *gudarzim@yahoo.com*



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-12 ]

استفاده از شیمی درمانی (کموتراپی) به تنهایی پس از گاستر‌کتومی، افزایش خیلی کمی دربقای بیماران دارد. با این حال، شیمی درمانی چند دارویی قبل و پس ازجراحی وهمچنین شیمی درمانی و پرتو درمانی پس ازجراحی، میزان عود را کاهش و بقای بیماران را زیاد می‌کند.(۴) بنابراین هدف این مطالعه تعیین فراوانی بیان ژن HER-2 در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده است.

## مواد و روش‌ها:

مطالعه انجام شده از نوع مطالعه توصیفی بود. ۱۰۳نمونه به روش تمام شماری از بلوک‌های پارافینی بایگانی شده در آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان طالقانی تهران از سال ۱۳۹۵ تاسال ۱۳۹۷ وجود داشت،انتخاب شد. تمامی این بیماران ایرانی بوده‌اند و قبل از عمل گاستر‌کتومی شیمی درمانی یا رادیوتراپی انجام نداده بودند. اطلاعات بیماران اعم از سن و جنس در فرم‌های مربوطه ثبت شد. به وسیله دستگاه میکروتوم برش‌های ۳ میکرونی تهیه شد. برش‌های ۳ میکرونی روی لام‌های دارای پلی‌زین قرار داده شد. الکل برای چربی‌زدایی و فیکاسیون استفاده شد. سپس شست‌وشو با آب مقطر و بعد از آن شست‌وشو با بافر تریس انجام شد. در این مرحله بلوک‌های بافتی به محلول پروتئین بلاک آغشته شد. سپس دوباره با بافر تریس شست‌وشو شد و این بار نمونه‌های بافتی با محلول ویال آنتی‌بادی آغشته شد و بعد از شست‌وشو بلاک‌ها به محلول پست پرایمری بلاک آغشته شدند و بعد از شست‌وشو از DAB chromoge استفاده شد و سپس شست‌شو با آب انجام شد و hematoxylin برای رنگی کردن محیط به کار گرفته شد و بعد از همه این مراحل و شست‌شو و خشک کردن، لام‌ها مطالعه شد.

با روش ایمونوهیستوشیمی از نمونه‌های رنگی مقدار رنگ‌پذیری غشای سلولی به HER-2معین شد . عدم رنگ‌پذیری ۰ و رنگ پذیری ضعیف ۱و رنگ‌پذیری بیش ضعیف تا متوسط ۲ و رنگ‌پذیری کامل و قوی ۳ بیان شد که در این پژوهش رنگ‌پذیری کامل و قوی مثبت و بقیه منفی درنظر گرفته شد.

میزان فراوانی موارد از لحاظ عفونت هلیکوباکترپیلوری بر اساس تست گیسما (۱۰) ارزیابی شد.

برای تحلیل داده‌ها از آمارهای توصیفی و آزمون‌هایی مانند کای اسکوئر و T test به وسیله برنامه SPSS استفاده شد. مقادیر p کمتر از ۰،۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

دراین مطالعه در بازنگری مدارک اصل امانت و صداقت رعایت شد و اطلاعات مربوط به بیماران محرمانه و محفوظ نگه داشته شد.

جدول شماره ۱:توزیع بیماران و بررسی برحسب HER-2 به تفکیک عوامل مرتبط

| HER-2 عوامل مرتبط | | HER-2مثبت N1=35 | HER-2منفی N2=68 | P VALUE |
|---|---|---|---|---|
| میانگین سن | | 2±61.54 | 2±58.93 | 0.83 |
| درجه تمایز | خوب | 1(2.8) | (10,2)7 | 0.29 |
| | متوسط | 8(22.9) | (26,4)18 | |
| | ضعیف | 25(71.4) | (60,2)41 | |
| | روده ای | 1(0,9) | (2,4)2 | |
| تهاجم به بافت | T1 | 1(2.8) | 2(2.9) | 0.94 |
| | T2 | 9(25.7) | 20(29,4) | |
| | T3 | 19 (54.3) | 37(54.4) | |
| | T4 | 6(17.1) | 9(13.2) | |
| درگیری لنف | درگیری | 32(91.5) | 60(88.2) | 0.42 |
| | عدم درگیری | 3(8.6) | 8(11.8) | |
| جنس | مرد | 21(60) | 16(23.5) | 0.68 |
| | زن | 14(40) | 52(76.5) | |
| H-Pylori | مثبت | 2(5.7) | 12(17.6) | 9/0< |
| | منفی | 33(94.3) | 56(82.3) | |

## یافته‌ها:

در بررسی۱۰۳ نمونه بافتی که مربوط به سرطان معده بود و تحت جراحی کامل یا ناقص گاستروکتومی قرار گرفته بود، سن مبتلایان به سرطان معده ۲±۵۹،۸ سال بودند و ۲۳ نفر زن (۲۲،۳)و ۸۰ نفر (۷۷،۷) مرد بودند. از ۱۰۳ نمونه بافتی ۳۵ نمونه (۳۴) HER-2مثبت و ۶۸ نمونه (۶۶) HER-2منفی داشتند ۸نمونه (۷،۸) well diff،و ۲۸ نمونه (۲۷،۲)moderately diff.و ۶۷ نمونه (۶۵) poor diff.بود. بررسی ارتباط عواملی مثل سن ودرجه تمایز و تهاجم به بافت ها و درگیری لنف و جنس و هلیکوباکتری با HER-2 نشان داد که هیچ‌کدام از این عوامل ارتباط آماری معناداری با بروز ژن HER-2و فراوانی آن ندارد(جدول ۱)

## بحث:

تحقیق نشان داد که از ۱۰۳ نمونه بافتی ۳۵ نمونه HER-2 مثبت و شش نمونه HER-2منفی بود. از لحاظ درجه تمایز هشت نمونه خوب تمایز یافته و ۲۸ نمونه تمایزیافته متوسط و ۶۷ نمونه تمایزیافته ضعیف بود و از لحاظ جنسیت ۲۳ نفز زن و ۸۰ نفر مرد بودند. دراین مطالعه میزان

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-12 ]

مبتلایان زن ۲۳ مورد (۲۲,۳درصد ) و۸۰ نفر مرد (۷۷,۶درصد) بود که میزان این نسبت برابر با ۳,۴ بود. نسبت مردان مبتلا بیشتر از زنان بود که این میزان در مطالعه‌های مشابه در مطالعه جان بابایی در سال ۱۳۹۱نسبت مبتلا شوندگان مرد به زن برابر ۲,۳ (۱۹)در مطالعه لشکری‌زاده در سال ۱۳۹۳ برابر با ۲,۷ بود(۱۸).

این تفاوت را می‌توان به تنوع عوامل محیطی موثر و عوامل زمینه‌ای ناشناخته در بروز این سرطان در مناطق مختلف جهان دانست که مردان در معرض خطر بیشتر قرار می‌گیرند.

از لحاظ فراوانی تمایز نیز (رجوع به جدول شماره۱) نتایج مشابه مطالعه عباسی و همکاران(۵) در سال ۱۳۸۷با بررسی ۵۱ بیمار نشان داد که ۱۲ بیمار (۲۳,۵درصد) grade یا درجه تومور خوب تمایز یافته و ۱۸ بیمار (۲۳,۳درصد)تمایز یافته متوسط و ۲۰ بیمار تمایز یافته ضعیف (۳۹,۲درصد) و یک مورد تقسیم نشده یا grade 4بود.

از لحاظ بررسی فراوانی تهاجم به بافت‌ها(رجوع به جدول شماره۱) تقریبا مشابه نتایج عمادیان در سال ۱۳۹۰ بود(۶).

از لحاظارتباط بیان ژن HER-2 با تهاجم به بافت‌ها و در گیری گره لنفاوی نتایج مطالعه ما مانند مطالعه kivilcim و همکاران در سال ۲۰۱۵(۷)Motoshima و همکارا ن در سال ۲۰۱۸ (۸ )مطالعه Aditi و همکاران(۹) و مطالعه عمادیان در سال ۱۳۹۰(۶)بود و مانند همه این مطالعه‌ها ارتباط آماری معنادار در بیان ژن HER-2با تهاجم به بافت‌ها وجود نداشت.

از لحاظ فراوانیH.PYLOR و ارتباط آن با بیان HER-2در مطالعه ما۱۴ مورد از ۱۰۳ مورد (۱۳,۶درصد) H.Pylori مثبت بودند، ولی برخلاف مطالعه jung ho shim همبستگی معنی‌داری بین آن دو نبود$p=0.094$(۱۰).

در این مطالعه بررسی فراوانی بیان ژن HER-2در سرطان معده پرداخته شد.

یافته‌های این مطالعه میزان فراوانی به نسبت زیادی را از بیان پروتئین HER-2در مبتلایان سرطان آدنوکارسینوم معده نشان داد، ولی در هیچ موردی ارتباط و همبستگی معناداری مشاهده نشد.

در بررسی و مطالعه بین بیان ژن HER-2با عوامل پاتولوژیک مثل هلیکوباکتر پیلوری یا عوامل زمینه‌ساز مانند سن و جنس رابطه معناداری یافت نشد.

مطالعه حاضر میزان فراوانی به نسبت زیادی از بیان پروتئین را نشان داد، ولی به همبستگی و ارتباط بین آن دو تاکید زیادی نکرد، بنابراین به نظر می‌رسد مطالعه‌های جامع‌تر با تعداد نمونه زیادتر انجام شود چرا که در صورت نیاز، داروها و پیشگیری‌های مورد نیاز انجام شود تا پیش آگهی و طول عمر بیماران افزایش یافته و بتوانیم میزان این سرطان را کاهش دهیم.

تحقیق نشان داد که ۳۴ درصد موارد کانسر معده Her_2 مثبت بودند. در بررسی‌های پیشین در سرتاسر دنیا این در محدوده ۴-۴۴ درصد (۱و۲) بوده در حالی که در کشور ما مشاهده می‌شود که میزان فراوانی به حداکثر نزدیک‌تر است. سوال این‌است که چرا در بیماران ما بیشتر بوده است.

یکی از دلایل مهم تاثیر عوامل محیطی وژنتیکی است. دلیل مهم دیگر اینکه بیمارستان طالقانی به دلیل ریفرال بودن بیماران گوارشی به ویژه سرطانی که از مراکز دیگر کشور به این مرکز ارجاع داده می‌شوند، است. یکی از یافته‌های مهم و با ارزش تحقیق ما این بود که با وجود اینکه سن متوسط ابتلا ۶۰ سال است در بیماران ما در سن کمتر از ۶۰ سال زیاد بوده که نشان‌دهنده تاثیر عوامل ژنتیکی و محیطی است. در کشور ما به نظر می‌رسد شیوع آن در سنین پایین‌تری نسبت به دیگر نقاط جهان باشد. بنابراین با توجه به بالا بودن میزان شیوع her2 و پایین بودن سن ابتلا نیاز به مطالعه‌های بیشتر و گسترده‌تر و پیگیری عوامل موثر در این تفاوت است.

## منـابع:


1. Borjali M, Abbasi M, Asadian A, Aaiadi N. Effective group significant Death Anxiety and Life expectancy in Patients with Gastric Cancer. Jondi shapoor Medical Science Journal . 1395; 15(6) [IN Persian]

2. Billiar T, Andersen D, Hunter J, Brunicardi F, Dunn D, Pollock RE. Schwartz's principles of surgery. McGraw-Hill Professional; 2015. [IN Persian] Janbabaie Gh. Review of expression of 2-HER and HER1 receptors in adenocarcinoma specimens

3. advanced stomach and Its relationship with patients' survival. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 1391; 92(2-7) [IN Persian]

4. Abbasi M. Mobin A, Mjlesi O, Kamalian N, Monsef A. Investigating the expression of P53 and HER-2 mutations in gastric cancer patients and its relation with prognosis. Hamadan University of Medical Sciences Journal. 1387; 15(3) [IN Persian]

5. Emadian O, Naghshvar F, Yaseri A, Khalilian A, Shahrbandian M. Investigating P53 and 2-HER protein expression with predisposing factors adult gastric carcinoma adhesion by Immunohistochemistry. Mazandaran University of Medical Sciences Journal. 1390; 21(82) [IN Persian]

6. Uprak TK, Attaallah W, Çelikel ÇA, Ayrancı G, Yeğen C. HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters. Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi. 2015;31(4):207

7. Motoshima S, Yonemoto K, Kamei H, Morita M, Yamaguchi R. Prognostic implications of HER2 heterogeneity in gastric cancer. Oncotarget. 2018 Feb 6;9(10):9262.

8. Aditi R, Aarathi R, Pradeep R, Hemalatha L, Akshatha C, Amar K. HER-2 Expression in Gastric Adenocarcinoma—a Study in a Tertiary Care Centre in South India. Indian journal of surgical oncology. 2016 Mar 1;7(1):18-24.

9. Shim JH, Yoon JH, Choi SS, Ashktorab H, Smoot DT, Song KY, Nam SW, Lee JY, Park CH, Park WS. The effect of Helicobacter pylori CagA on the HER-2 copy number and expression in gastric cancer. Gene. 2014 Aug 10;546(2):288-


[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-12 ]