

# 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

## 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 پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۷/۱۴

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۲۳

### چکیده:

**سابقه و هدف:** کارسینوم معده یکی از فراوان‌ترین و بدخیم‌ترین سرطان‌هاست و تشخیص زودرس بیماری در شیوه درمان و میزان بقای بیماران بسیار موثر است. در سال‌های اخیر ژن‌های متعددی مثل HER-2 که شاید در ارتباط با پیش آگهی و بقای بیمار هستند، مطرح شده است. هدف این مطالعه، بررسی ارتباط و فراوانی بیان ژن HER-2 در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده است.

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

**نتایج:** ۳۴ درصد از مبتلایان HER-2 مثبت بودند، ولی ۶۶ درصد دارای این مارکر نبودند و هیچ گونه ارجحیت جنسی و سنی در بروز این مارکر وجود نداشت. همچنین این مطالعه ارتباطی بین درجه بافت‌شناسی، افزایش مرحله بیماری، درگیری گره‌های لنفی، با افزایش بروز HER-2 در بیماران آدنوکارسینوم معده نشان نداد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تحقیق، فراوانی به نسبت زیادی را از بیان پروتئین HER-2 در مبتلایان سرطان آدنوکارسینوم معده نشان داد، ولی در هیچ موردی ارتباط و همبستگی معناداری مشاهده نشد.

**واژگان کلیدی:** ایمنو هیستوشیمی، HER-2، آدنوکارسینوم معده، هلیکوباکتریلوری

### مقدمه:

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. 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. استئوهای واضح بیمارانی هستند که تحمل انجام جراحی شکمی را ندارند 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.

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 طور کلی کانسر معده، چهارمین کانسر شایع و دومین دلیل مرگ ناشی از کانسر است. در آسیا و کشورهای اروپای شرقی سرطان معده هنوز یکی از علل شایع مرگ ناشی از سرطان 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

نویسنده مسئول: محسن صدری

پست الکترونیک: gudarzim@yahoo.com

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 فیکسسیون 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 شست‌وشو با آب انجام شد و hematoxylin برای رنگی کردن محیط به کار گرفته شد و بعد از همه این مراحل و شست‌وشو و خشک کردن، لام‌ها مطالعه شد.

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

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

برای تحلیل داده‌ها از آمارهای توصیفی و آزمون‌هایی مانند کای اسکور و T test به وسیله برنامه SPSS استفاده شد. مقادیر p کمتر از ۰,۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. در این مطالعه در بازنگری مدارک اصل امانت و صداقت رعایت شد و اطلاعات مربوط به بیماران محرمانه و محفوظ نگه داشته شد.

**یافته‌ها:**

در بررسی ۱۰۳ 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-2 مثبت و ۶۸ نمونه (۶۶) HER-2 منفی داشتند. ۸ نمونه (۷,۸) well diff و ۲۸ نمونه (۲۷,۲) moderately diff و ۶۷ نمونه (۶۵) poor diff بود. بررسی ارتباط عواملی مثل سن و درجه تمایز و تهاجم به بافت‌ها و درگیری لنف و جنس و هلیکوباکتری با HER-2 نشان داد که هیچ‌کدام از این عوامل ارتباط آماری معناداری با بروز ژن HER-2 فراوانی آن ندارد (جدول ۱)

**بحث:**

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

استفاده از شیمی درمانی (کموتراپی) به تنهایی پس از گاسترکتومی، افزایش خیلی کمی در بقای بیماران دارد. با این حال، شیمی درمانی چند دارویی قبل و پس از جراحی و همچنین شیمی درمانی و پرتو درمانی پس از جراحی، 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. ۱۰۳ نمونه به روش تمام شماری از بلوک‌های پارافینی بایگانی شده در آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان طالقانی تهران از سال ۱۳۹۵ تا سال ۱۳۹۷ وجود داشت. انتخاب شد. تمامی این بیماران ایرانی بوده‌اند و قبل از عمل گاسترکتومی شیمی درمانی یا رادیوتراپی انجام نداده بودند. اطلاعات جدول شماره ۱: توزیع بیماران و بررسی برحسب HER-2 به تفکیک عوامل مرتبط

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

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

در بررسی و مطالعه بین بیان ژن HER-2 با 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<sub>2</sub> مثبت بودند. در بررسی‌های پیشین در سرتاسر دنیا این در محدوده ۴-۴۴ درصد (۲ و ۱) بوده در حالی که در کشور ما مشاهده می‌شود که میزان فراوانی به حداکثر نزدیک‌تر است. سوال این است که چرا در بیماران ما بیشتر بوده است.

یکی از دلایل مهم تاثیر عوامل محیطی و ژنتیکی 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 her<sub>2</sub> و پایین بودن سن ابتلا نیاز به مطالعه‌های بیشتر و گسترده‌تر و پیگیری عوامل موثر در این تفاوت است.

مبتلایان زن ۲۳ مورد (۲۲,۳ درصد) و ۸۰ نفر مرد (۷۷,۶ درصد) 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 ۱۳۹۱ نسبت 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 شماره ۱) نتایج مشابه مطالعه عباسی و همکاران (۵) در سال ۱۳۸۷ با بررسی ۵۱ بیمار نشان داد که ۱۲ بیمار (۲۳,۵ درصد) grade یا درجه تومور خوب تمایز یافته و ۱۸ بیمار (۳۳,۳ درصد) تمایز یافته متوسط و ۲۰ بیمار تمایز یافته ضعیف (۳۹,۲ درصد) و یک مورد تقسیم نشده یا grade 4 بود.

از لحاظ بررسی فراوانی تهاجم به بافت‌ها (رجوع به جدول شماره ۱) تقریباً مشابه نتایج عمادیان در سال ۱۳۹۰ بود (۶).

از لحاظ ارتباط بیان ژن HER-2 با تهاجم به بافت‌ها و درگیری گره لنفاوی نتایج مطالعه ما مانند مطالعه kivilcim و همکاران در سال ۲۰۱۵ (۷) Motoshima و همکاران 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-2 با تهاجم به بافت‌ها وجود نداشت.

از لحاظ فراوانی H.PYLOR و ارتباط آن با بیان HER-2 در مطالعه ما ۱۴ مورد از ۱۰۳ مورد (۱۳,۶ درصد) 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-2 در سرطان معده پرداخته شد.

## منابع:

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, Brunnicardi 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 advanced stomach and Its relationship with patients' survival. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 1391; 92(2-7) [IN Persian]
3. 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]
4. Emadian O, Naghshvar F, Yaseri A, Khalilian A,

5. 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-