

بررسی فراوانی افزایش بیان ژن ERCC1 و رابطه آن با پاسخ درمانی به کموآدیاسیون حاوی پلاتینیوم در بیماران مبتلا به سرطان سرویکس

دکتر شکیبیا محبی تبار^{۱*}، دکتر اسداله علیدوستی^۲، دکتر احمد عامری^۳، دکتر عیسی صالحی^۴، ناصر ولایی^۵، دکتر مرتضی طباطبایی فر^۶،
دکتر نادره بهتاش^۵، مژگان قاندي^۶، هایده نامداری^۶

۱. گروه رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. استادیار، گروه رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴. عضو هیأت علمی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵. استاد، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۶. کارشناس ارشد، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: درمانهای رایج برای سرطان سرویکس مبتنی بر کموآدیوتراپی با پایه پلاتینیوم ممکن است تحت تأثیر ویژگیهای ژنی هر بیمار باشد. توجه به این ویژگیها می تواند پاسخ درمانی مناسبتر و یا پرهیز از کموآدیوتراپی غیر ضروری را به دنبال داشته باشد. از آنجا که افزایش بیان ژن ERCC1 در برخی از مطالعات با پاسخ درمانی به کموآدیوتراپی در برخی از تومورها ارتباط داشته است، این تحقیق جهت بررسی پاسخ و یا عدم پاسخ به درمان نسبت به مواجهه با ژن ERCC1، انجام گرفت.

مواد و روشها: تحقیق به روش cross sectional روی ۳۲ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس که تحت کموآدیاسیون قرار گرفته بودند انجام گرفت. بافت سرطانی از نمونه های بیوپسی شده به دست آمد و با روش PCR از نظر بیان ژن ERCC1 ارزیابی شد. بر اساس نتیجه بررسی ژن مذکور بیماران در دو گروه ERCC1 مثبت و ERCC1 منفی قرار گرفتند و پاسخ درمانی در دو گروه مذکور با یکدیگر مقایسه و OR آن تعیین گردید.

یافته ها: میانگین سن بیماران مورد بررسی، ۵۶/۶±۱۲ سال بود. ۷۵٪ پاسخ به درمان داشتند و بیمارانی که پاسخ به درمان نداشتند ۲/۸ برابر بیشتر از آنهایی که پاسخ به درمان داشتند، در مواجهه با ژن ERCC1 بودند (OR=۲/۸).

نتیجه گیری: به نظر می رسد که وجود ژن ERCC1 در بافت تومورال می تواند در پیش بینی پاسخ درمانی به کموآدیوتراپی با پلاتینیوم کمک کننده باشد. مطالعات بیشتر در این خصوص برای رسیدن به نتایج قطعی تر پیشنهاد می شود.

واژگان کلیدی: ژن ERCC1، کموآدیوتراپی، درمانهای ترکیبی، پلاتینیوم، سرطان سرویکس

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Mohebi Tabar S, Ali Doosti A, Ameri A, Salehi E, Valai N, Tabatabaee Far M, Behtash N, Ghaedi M, Namdari H. Prevalence of ERCC1 overexpression and its relation with response to Cisplatin-based chemoradiation in cervical cancer. *Pejouhandeh* 2011;16(2):79-82.

مقدمه

هیستولوژیک، درگیری لنفونودها، عوامل خطر برای جراحی یا رادیوتراپی و ترجیح بیمار، می تواند جراحی و یا رادیوتراپی موضعی با یا بدون کموآدیوتراپی باشد. به طور معمول سرطانهای Microinvasive با تهاجم کمتر از ۳ میلی متر (stage IA) جراحی کنسرواتیو (۴-۱)، سرطانهای مهاجم در مراحل اولیه (stage IA2 و IB1) و بعضی از تومورهای کوچک (stage IIA)

درمان سرطان سرویکس به عنوان یکی از سرطانهای رایج در زنان، بر اساس سائز تومور، مرحله بیماری، تابلوی

* نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر شکیبیا محبی تبار؛ تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، مرکز تحقیقات سرطان، انستیتو کانسر ایران، صندوق پستی ۳۹۴-۱۴۱۹۵؛ تلفن: ۸۸۵۹۲۲۸۹-۲۱-۹۸++؛ پست الکترونیکی:

Dr.mohebitabarsh@yahoo.com

مواد و روشها

تحقیق با طراحی cross sectional انجام گرفت. جمعیت مورد تحقیق عبارت بودند از مبتلایان به سرطان سرویکس با تشخیص پاتولوژی که برای درمان به بیمارستان امام حسین مراجعه کرده بودند. بیمارانی که قبلاً تحت عمل هیستریکتومی قرار گرفته بودند از مطالعه حذف شدند. تحقیق روی ۳۲ بیمار که به طور مستمر مراجعه نمودند انجام گرفت.

همه بیماران با روش درمانی استاندارد بخش رادیوتراپی انکولوژی تحت درمان کمورادیاسیون با سیس پلاتین 40 mg/m^2 یکبار در هفته و رادیوتراپی اکسترنال چهار فیلد باکس با دوز ۴۵۰۰ تا ۵۰۰۰ سانتی گری و براکی تراپی با دوز ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰ سانتی گری قرار گرفتند. میزان پاسخ به درمان بر اساس اطلاعات پرونده بر اساس معاینه توسط متخصص ژنیکوآنکولوژی و یا با تصویربرداری، حداقل ۳ ماه بعد از خاتمه درمان بدست آمد و در بیمارانی که پس از شروع مطالعه وارد طرح شدند نیز پاسخ بالینی با این دو روش ۳ ماه بعد از خاتمه کمورادیاسیون ارزیابی شد.

بلوک‌های پاتولوژی مربوط به بیوپسی سرویکس بیماران جهت بررسی تغییرات بیان ژن ERCC1 با روش PCR بررسی گردید. این روش بررسی بیان ژن، روش استاندارد در مقالات قبلی بود (۱۶ و ۱۷).

پاسخ به درمان در نمونه‌ها و فراوانی ژن ERCC1 در نمونه‌ها تعیین و میزان واقعی آن (Confidence-Interval: CI) با احتمال ۹۵٪ در جامعه برآورد گردید. پاسخ و عدم پاسخ به درمان نسبت به مواجهه با ژن مورد نظر با آزمون دقیق فیشر مورد قضاوت آماری قرار گرفت و (Odd's ratio: OR) آن محاسبه گردید.

یافته‌ها

تحقیق روی تعداد ۳۲ بیمار مبتلا به کانسر سرویکس واجد شرایط انجام گرفت. میانگین سن بیماران $56/5 \pm 12$ سال با دامنه ۳۷ الی ۸۱ سال بود. مرحله تومور، در ۹ بیمار (۲۷/۳٪) در STAGE IB1، ۱۶ بیمار (۴۸/۵٪) در STAGE IIB، ۵ بیمار (۱۵/۲٪) در STAGE IIIB و ۲ بیمار (۹/۱٪) در STAGE IV قرار داشته‌است. پاسخ به درمان در ۲۴ نفر (۷۵٪) وجود داشت و ۸ نفر (۲۵٪) پاسخ به درمان نداشتند.

ژن ERCC1 در ۱۴ بیمار (۴۳/۷٪) مثبت بود. توزیع بیماران مورد بررسی برحسب پاسخ به درمان و به تفکیک مواجهه با ژن در جدول شماره ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد از میان بیمارانی که پاسخ به درمان نداشتند ۵ نفر (۶۲/۵٪) در

با هیستریکتومی رادیکال و یا رادیوتراپی، و سرطانهای پیشرفته (stage IB2 تا stage IVA) بوسیله رادیوتراپی همزمان با کموتراپی درمان می‌گردند (۱۴-۵).

با توجه به اینکه سرطان دهانه رحم یکی از علل مهم مرگومیر زنان در کشورهای در حال توسعه است، درمان صحیح و پیگیری منظم این بیماران از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این خصوص مهمترین نگرانی و دغدغه در بیمارانی که تحت درمان با رادیوتراپی و کموتراپی حاوی پلاتینیوم قرار دارند، عدم پاسخ درمانی مناسب است که نهایتاً منجر به مرگ بیمار می‌شود (۱۵).

متابولیسم داروهای سایتوتوکسیک از فاکتورهای ژنتیکی تأثیر می‌پذیرد و تفاوت‌های مهمی در متابولیسم دارو در میان افراد و نژادهای مختلف وجود دارد. بهینه کردن کموتراپی با استفاده از مارکهای پیشگویی کننده کموسنسیتیویتی مثل مارکهای فارماکولوژنومیک می‌تواند به بهبود نتایج درمانی کمک کند و پزشک قادر خواهد بود بر اساس اطلاعات بیولوژیک مولکولی هر تومور با دقت بیشتری درمان مناسب برای هر بیمار را انتخاب نماید (۱۶).

در مطالعه‌ای که توسط Vilmar و همکاران در دپارتمان انکولوژی دانشگاه کپنهاک در دانمارک در سال ۲۰۰۸ انجام شد، ارتباط میان ژن ERCC1 با پاسخ به شیمی درمانی با پلاتینیوم در مبتلایان به سرطان ریه از نوع non-small cell بررسی گردید. این مطالعه نوعی مطالعه متآنالیز و مبتنی بر ۳۴ مطالعه قبلی که از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۸ انجام شده بود، می‌باشد. نتایج این مطالعه نشان داد بیماران با سطح پایین بیان ژن ERCC1 به طور معنی‌داری از شیمی درمانی با پلاتینیوم سود برده‌اند و میزان پاسخ درمانیشان بیشتر بود و پاسخ به شیمی درمانی با پلاتینیوم با بیان کمتر ERCC1 رابطه مستقیم داشت. نهایتاً مقاله بیان کرد که ERCC1 نقش مهمی را به عنوان تومور مارکر در طراحی برنامه شیمی درمانی بیماران کانسر ریه از نوع non-small cell دارد (۱۸).

در این خصوص این سؤال مطرح می‌گردد که آیا در مورد سرطان سرویکس بیان این ژن با مقاومت یا پاسخ درمانی نامناسب به کمورادیوتراپی همراه است یا خیر؟ با توجه به اهمیت دستیابی به پاسخ درمانی مطلوب در مبتلایان به سرطان دهانه رحم و با توجه به ضرورت دستیابی به پاسخ سؤال مطرح شده در بالا و عدم انجام مطالعه بر روی این ژن در ایران، این مطالعه طراحی و در سالهای ۱۳۸۶-۱۳۸۹ در بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امام حسین انجام گرفت.

سرطانهای تخمدان، معده، سر و گردن، کولون و ریه با مقاومت بالینی به رژیم‌های حاوی پلاتینیوم همراه بوده است. بیمارانی که پروفایل ژنتیکی آنها نشان‌دهنده مقاومت به پلاتینیوم است کاندید دریافت داروهای دیگر می‌شوند و بیمارانی که پروفایل حساس به پلاتینیوم دارند از رژیم‌های حاوی پلاتینیوم سود بیشتری می‌برند. بروز ژن ERCC1 یک مارکر بسیار مفید برای پیش‌بینی مقاومت به سیس پلاتین و آنالوگ‌های آن است (۱۷).

این تحقیق مثل همه تحقیقات دارای کاستی‌هایی می‌باشد که از جمله و مهمترین آنها مقدار نمونه کم بود که یکی از علل آن هزینه بالای انجام آزمایشات بروز ژن بود. اما در عوض سعی شد این تحقیق بدون سوگیری انجام گیرد و با توجه به شیوع و روند رو به افزایش سرطان سرویکس و عوارض شناخته شده عدم درمان در این بیماران، به نظر می‌رسد تحقیق حاضر، تحقیق با ارزشی باشد، اما با توجه به محدودیت این تحقیق تحقیقات بیشتر را توصیه می‌نماید.

نتیجه‌گیری

مجموعه یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که اندازه‌گیری و تعیین وضعیت ژن ERCC1 در پیش‌بینی پاسخ درمانی سرطان سرویکس به کمورادیوتراپی می‌تواند کمک کننده باشد و آزمایش بروز این ژن می‌تواند نتایج کاربردی داشته باشد. هرچند که این موضوع نیازمند بررسی بیشتر با حجم نمونه بالاتری است و انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه برای رسیدن به نتایج قطعی ضروری به نظر می‌رسد.

لازم به ذکر است که مقاله مزبور منتج از پایان‌نامه شماره ۶۲ ثبت شده در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

مواجهه با ژن بوده‌اند و از بیمارانی که پاسخ به درمان داشته‌اند ۹ نفر (۳۷/۵٪) در مواجهه با ژن بودند ($P < 0/2$). بیمارانی که پاسخ به درمان نداشتند ۲/۸ برابر بیشتر از بیمارانی که پاسخ به درمان داشتند در مواجهه با ژن ERCC1 بودند (OR: ۲/۸).

جدول ۱- توزیع مبتلایان به سرطان سرویکس بر حسب پاسخ به درمان و تفکیک مواجهه با ژن ERCC1

درمانی ژن	پاسخ	
	داشته	نداشته
نداشته	۱۵	۳
داشته	۹	۵
جمع	۲۴ (۷۵٪)	۸ (۲۵٪)

Odd's Ratio=۲/۸

بحث

تحقیق نشان داد بیماران سرطان سرویکس که پاسخ به درمان نداشتند نسبت به بیمارانی که پاسخ به درمان داشتند ۲/۸ برابر بیشتر در مواجهه با ژن ERCC1 بودند. همانطور که در مقدمه مقاله آمده مشابه این تحقیق انجام نگرفته و یا لاقبل در دسترس قرار نگرفته است تا بتوان مسئله مشابهات و مغایرات آنها را مورد بحث و تفسیر قرار داد. اما سؤال این است که چرا و چگونه مواجه بودن با این ژن شانس پاسخ به درمان کمورادیوتراپی را کاهش می‌دهد.

ERCC1 یک آنزیم پیش برنده در پروسه‌های سیستم NER (nucleotide excision repair) است که مسؤؤل پاک کردن ترکیبات اضافی تولید شده (DNA-Add) توسط پلاتینیوم در هسته سلول است. به نظر می‌رسد که مقاومت به سیس پلاتین با حذف این ترکیبات اضافی که در سلول‌های تومورال بر اثر کموتراپی ایجاد می‌شود، ارتباط دارد. سلول‌های دارای ERCC1 به داروهای DNA-CROSS مقاومند و در عوض سلول‌های فاقد ERCC1 به این داروها حساسترند (۱۶). در مطالعات انجام شده سطوح بالای ERCC1 در بافتهای تومورال

REFERENCES

- Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: VT Devita Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1295-308.
- Morris M, Mitchell MF, Silva EG, Copeland LJ, Gershenson DM. Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1993;51(2):193-6.
- Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). Gynecol Oncol 1989;33(3):265-72.
- Boyce J, Fruchter RG, Nicastrì AD, Ambiavagar PC, Reinis MS, Nelson JH Jr. Prognostic factors in stage I Carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1981;12(2 Pt 1):154-65.
- Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29(1):9-16.
- Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. Cancer 1992;69(11):2796-806.

7. Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ, Gay FL, Hatch KD, Partridge EE, et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991;43(2):108-12.
8. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):375-8.
9. Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(2):205-10.
10. Fuller AF Jr, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33(1):34-9.
11. Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G. The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. *Cancer* 1990;66(12):2451-6.
12. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001;6(1):7-43.
13. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):969-78.
14. Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(4):763-75.
15. Thomas GM, Dembo AJ. Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer* 1991;1(1):1-8.
16. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(10):983-91.
17. Perez CA, Kavanagh BD. Gynecologic tumors, uterine cervix. In: Perez CA, Bredy LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1800-42.
18. Vilmar A, Sørensen JB. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) in platinum-based treatment of non-small cell lung cancer with special emphasis on carboplatin: A review of current literature. *Lung Cancer* 2009;64(2):131-9.