

## بررسی بیان موتاسیون های p53 و HER-2/neu در بیماران مبتلا به سرطان معده و ارتباط آن با پیش آگهی بیماری

دکتر محمد عباسی\*، دکتر احمد رضا مبین\*\*، دکتر امیر مجلسی\*، دکتر ناصر کمالیان\*\*\*، دکتر علیرضا منصف\*\*\*\*

دریافت: ۸۶/۱۰/۳ ، پذیرش: ۸۷/۷/۱۳

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** سرطان معده از شایعترین بدخیمی‌ها در کشور ایران بوده و در بعضی از مناطق، حتی رتبه اول را در میان سرطان‌های تشخیص داده شده داراست. با توجه به نقش موتاسیون‌های توموری در پیش آگهی و نحوه انتخاب درمان در سرطانه‌های مختلف، این مطالعه برای تعیین ارتباط بین موتاسیون‌های P53 و افزایش بیان مارکر HER-2/neu با پیش آگهی بیماران و ارزیابی صحیح‌تر و درمان مناسب‌تر سرطان معده، انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه به شکل توصیفی - مقطعی روی ۵۱ بیمار (۳۶ نفر مرد، ۱۵ نفر زن با میانگین سنی  $۶۱/۳ \pm ۱۲/۵$  سال) که پس از انجام آندوسکوپی و بیوپسی از بافت تومورال و یا پس از جراحی بر اساس آزمایشات آسیب شناسی از نمونه بافت تهیه شده، مبتلا به سرطان معده شناخته شدند، انجام شد. ابتدا لام‌های تهیه شده اولیه و نمونه‌های بافتی که بصورت بلوک پارانینی در مراکز مختلف پاتولوژی وجود داشتند، جمع‌آوری شدند و مجدداً مورد بازرسی قرار گرفتند. سپس لام‌های تهیه شده از بافت تومورال و بافت مجاور، به روش ایمونوهیستوکیستمتری (IHC) با استفاده از کیت متعلق به شرکت DAKO ایالات متحده، رنگ آمیزی و توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی X40، X10 از جهت رویت تغییر رنگ ایجاد شده، مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به بیان طبیعی مارکر HER-2/neu در بافتهای طبیعی، زمانی نمونه مربوطه مثبت تلقی میشد که تغییر رنگ در بیش از ۵۰٪ بافت رنگ پذیر، رخ میداد. اما در مورد مارکر P53، فقط تغییر رنگ در نمونه مربوطه، بعنوان جواب مثبت تلقی گردید. همچنین با استفاده از اطلاعات بدست آمده از شرح عمل انجام شده، گزارش آسیب شناسی، معاینه فیزیکی و بررسیهای پاراکلینیک، مرحله و گرید بیماری مشخص و سپس آنالیز آماری انجام شد.

**نتایج:** نتایج بدست آمده نشان داد که مارکر P53 در ۵۱ درصد و مارکر HER-2/neu در ۵۴/۹ درصد بیماران مثبت بود. اگرچه هیچگونه ارجحیت جنسی و سنی در بروز این مارکرها وجود نداشت، اما با افزایش درجه بافت شناسی تومور، میزان بروز موتاسیون P53 افزایش نشان می‌داد. همچنین با افزایش مرحله بیماری، میزان افزایش در بیان HER-2/neu نیز افزایش می‌یافت. این مطالعه ارتباطی بین موتاسیون P53 با مرحله بیماری و افزایش بیان HER-2/neu با درجه بافت شناسی آدنوکارسینوم معده، نشان نداد.

**نتیجه نهایی:** بین درجه بافت شناسی سرطان معده و بروز موتاسیون در P53 و همچنین با احتمال بالایی بین مرحله بیماری با افزایش بیان مارکر HER-2/neu ارتباط مستقیمی وجود دارد. این یافته‌ها میتواند نشان دهنده ارزش پروگنوستیک این دو مارکر در بیماران مبتلا به سرطان معده از نوع آدنوکارسینوم معده باشند.

**کلید واژه‌ها:** ژن p53 / سرطان معده / ژن erB-2

\* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (moh\_abbasi@yahoo.com)

\*\* استادیار گروه بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\* استاد گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*\* دانشیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

**مقدمه :**

سرطان معده یکی از علل عمده مرگ ومیر ناشی از سرطان در کل دنیا میباشد و در حال حاضر پس از سرطان ریه ، مقام دوم را دارد (۱) . با آنکه بروز این بیماری در بسیاری از نقاط دنیا بتدریج کاهش یافته است، اما از شایعترین بدخیمی ها در کشور ایران بوده و در بعضی از مناطق ، حتی رتبه اول را در میان سرطان های تشخیص داده شده داراست.

اگرچه هنوز هم اتیولوژی سرطان معده روشن و مشخص نیست، اما علل غیر ژنتیک ، نقش مهمی در ایجاد تومور ایفا می کنند که از این میان عوامل تغذیه ای، بویژه رژیم پر نمک و غذاهای دودی نمکی ، بسیار مهم هستند. علاوه بر آن ، عوامل عفونی نظیر هلیکوباکتر پیلوری بعنوان یک عامل مهم اتیولوژیک ، مطرح میباشد (۶-۲) . اغلب سرطان معده در ۹۰٪ موارد ، اسپورادیک هستند. اما تعداد کمی از آنها ، در ارتباط با شجره خانوادگی است. اختلال ژنتیکی اکتسابی همچنان نقش مهمی در روند تومورزایی در سرطان معده را دارا هستند (۷) . امروزه کشف ژن هایی مانند P53 و HER-2/neu این احتمال را بوجود آورده که شاید سیر بالینی و پیش آگهی سرطان معده را بتوان بهتر از قبل پیشگویی کرد . از طرفی مشخص شده که تعداد زیادی از ژن ها در بدخیمی های انسانی ، چندین برابر تقویت میشوند ، لذا جهت بررسی موتاسیون ژنی ، تاکنون مطالعات فراوانی روی سرطانهای مختلف بدن انسان انجام شده است . در میان ژن های تنظیم کننده چرخه سلولی ، قابل توجه ترین ژن موتاسیون یافته مهار کننده رشد سلولی در بدخیمی ها ، از جمله سرطان معده ، ژن P53 است (۸) . علاوه بر آن ، نقش بسیاری از ژنهای انتقال دهنده سیگنال رشد سلولی نیز در پیشرفت سرطان معده مشخص شده است که در این میان ، در بسیاری از گزارشات تحقیقاتی ، افزایش بیان ژن HER-2/neu بررسی و از نظر پیش آگهی ، ارزیابی شده است (۹،۱۰) .

دیده شده که هرچه اندازه تومور بزرگتر ، تهاجم عمقی تر و درگیری سیستم لنفاوی و عروقی بیشتر باشد ، میزان موتاسیون در P53 بالاتر است (۱۱،۸) . البته گزارشاتی نیز وجود دارند که ارتباط بین P53 با پروگنوز سرطان معده را رد می کنند (۱۲) و در طرف مقابل محققینی وجود دارند که بر این عقیده اند که موتاسیون

در ژن P53 باعث مقاومت تومور به کموتراپی میشود (۱۳) . مخالفان این عقیده نیز فراوانند (۱۵،۱۴) .

با توجه به این واقعیت که با تجزیه تحلیل مولکولی موتاسیون های توموری ، میتوان بدخیمی ها را به زیر گروههای دقیق تر از آنچه که فعلاً با دسته بندی های هیستولوژیک امکان پذیر است تقسیم کرد ، و با توجه به شیوع بالای این سرطان گوارشی در ایران و احتمال ارتباط بین موتاسیون در ژن P53 و افزایش بیان در HER-2/neu ، با پیش آگهی بیماری که میتواند باعث انتخاب روش مناسب درمانی شود ، این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی همدان با هدف تعیین و ارزیابی بیان موتاسیون های P53 و HER-2/neu در بیماران مبتلا به سرطان معده و ارتباط آن با پیش آگهی بیماری طراحی و اجرا شد.

**روش کار :**

این مطالعه به شکل توصیفی - مقطعی بر روی ۵۱ بیمار مبتلا به سرطان معده ، مراجعه کننده به بخش هماتولوژی - آنکولوژی بیمارستان فرشچیان همدان از سال ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۳ ، انجام گردید.

کلیه بیمارانی که پس از انجام آندوسکوپی و بیوپسی از بافت تومورال و یا پس از جراحی بر اساس آزمایشات آسیب شناسی از نمونه بافت تهیه شده ، مبتلا به سرطان معده شناخته شدند ، وارد مطالعه گردیدند. نمونه گیری و انجام آزمایشات با رضایت افراد صورت گرفت . هیچگونه مداخلات درمانی خارج از روال روتین ، صورت نگرفت و هزینه آزمایشات بر افراد تحمیل نشد.

ابتدا لام های تهیه شده اولیه ونمونه های بافتی که بصورت بلوک پارافینی در مراکز مختلف پاتولوژی وجود داشتند، جمع آوری شدند. آزمایشات (P53 و HER-2/neu) در آزمایشگاه بیمارستان شریعتی ، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران، انجام شد. در آزمایشگاه ، ابتدا از نظر تعیین پاتولوژی و درجه (Grade) تومور در مقایسه با اطلاعات اولیه، مجدداً مورد بازبینی قرار گرفتند. سپس لام های تهیه شده از بافت تومورال و بافت مجاور ، به روش ایمونوهیستو کیمستری ، با استفاده از کیت متعلق به شرکت DAKO ایالات متحده ، رنگ آمیزی و توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی X40 ، X10 از جهت رویت تغییر رنگ ایجاد شده ، مورد بررسی قرار گرفتند . با توجه به بیان طبیعی مارکر HER-2/neu در بافتهای طبیعی، زمانی نمونه مربوطه مثبت تلقی میشد که تغییر رنگ در بیش از ۵۰٪

بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده بر حسب درجه در جدول ۱ و بر حسب مرحله در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۱: میزان موتاسیون P53 در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده بر حسب درجه بیماری

موتاسیون P53	درجه بیماری			
	I (درصد)	II (درصد)	III (درصد)	IV (درصد)
مثبت	۵ (۴۱/۷)	۸ (۴۴/۴)	۱۳ (۶۵)	۰ (۰)
منفی	۷ (۵۸/۳)	۱۰ (۵۵/۶)	۷ (۳۵)	۱ (۱۰۰)
جمع	۱۲ (۱۰۰)	۱۸ (۱۰۰)	۲۰ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)

جدول ۲: میزان موتاسیون P53 در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده بر حسب مرحله بیماری

موتاسیون P53	مرحله بیماری					
	Ia (درصد)	Ib (درصد)	II (درصد)	IIIa (درصد)	IIIb (درصد)	IV (درصد)
مثبت	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)	۱ (۲۳/۳)	۴ (۴۴/۴)	۱ (۵۰)	۱۷ (۵۰)
منفی	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۶۶/۷)	۵ (۵۵/۶)	۱ (۵۰)	۱۷ (۵۰)
جمع	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)	۹ (۱۰۰)	۲ (۱۰۰)	۳۴ (۱۰۰)

همچنین میزان بیان بیش از ۵۰٪ از HER-2/neu در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده بر حسب درجه در جدول ۳ و بر حسب مرحله در جدول ۴ آورده شده است.

جدول ۳: میزان افزایش بیان ژن HER-2/neu در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده بر حسب درجه بیماری

افزایش بیان ژن HER-2/neu	درجه بیماری			
	I (درصد)	II (درصد)	III (درصد)	IV (درصد)
مثبت	۷ (۵۸/۳)	۷ (۳۸/۹)	۱۳ (۶۵)	۱ (۱۰۰)
منفی	۵ (۴۱/۷)	۱۱ (۶۱/۱)	۷ (۳۵)	۰ (۰)
جمع	۱۲ (۱۰۰)	۱۸ (۱۰۰)	۲۰ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)

بافت رنگ پذیر، رخ میداد. اما در مورد مارکر P53، فقط تغییر رنگ در نمونه مربوطه، بعنوان جواب مثبت تلقی میشد. در ضمن، با استفاده از اطلاعات بدست آمده از شرح عمل انجام شده، گزارش آسیب شناسی، معاینه فیزیکی، و بررسی های پاراکلینیک شامل: آزمایشات خونی، رادیوگرافی ساده سینه، سونوگرافی و سی تی اسکن شکم و لگن، درجه و مرحله (Stage, Grade) بیماری مشخص گردید. کلیه اطلاعات بدست آمده شامل: سن، جنس، بافت شناسی تومور، درجه و مرحله تومور، و مارکرهای P53 و HER-2/neu بدست آمده در فرم مخصوص جمع آوری اطلاعات ثبت شد. سپس داده های حاصله از مطالعه استخراج شد و توسط نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

### نتایج:

از کل بیماران مورد مطالعه ۳۶ بیمار (۷۰/۶٪) مرد و ۱۵ بیمار (۲۹/۴٪) زن بودند. میانگین سنی شرکت کنندگان در مطالعه  $61/3 \pm 12/5$  سال بود. از نظر نوع پاتولوژی، تمامی موارد مورد بررسی به غیر از یک مورد، آدنوکارسینوم بودند، آن یک نوع دیگر هم از نوع لنفوم معده بود که از مطالعه کنار گذاشته شد.

از نظر درجه تومور، ۱۲ بیمار (۲۳/۵٪) در درجه I (Well Differentiated)، ۱۸ بیمار (۲۳/۳٪) در درجه II (Moderate Differentiated)، ۲۰ بیمار (۳۹/۲٪) در درجه III (Poorly Differentiated)، و تنها یک مورد (۲٪) در درجه IV (Undifferentiated) قرار داشتند.

از نظر مرحله تومور، هیچ بیماری در مرحله Ia بیماری تشخیص داده نشده بود. سه بیمار (۵/۹٪) در مرحله Ib، سه بیمار (۵/۹٪) در مرحله II، نه بیمار (۱۷/۶٪) در مرحله IIIb و ۳۴ بیمار (۶۶/۷٪) در مرحله IV، تشخیص داده شده بودند.

مارکر P53 در ۲۶ بیمار (۵۱٪) مثبت و در ۲۵ بیمار (۴۹٪) منفی بود. بررسی پاتولوژیک سرطان معده از لحاظ مارکر HER-2/neu در ۲۸ بیمار (۵۴/۹٪) مثبت و در ۲۳ بیمار (۴۵/۱٪) منفی بود. همراهی ایندو مارکر در ۱۴ بیمار (۲۷/۵٪) بطور همزمان دیده شد در حالیکه در ۱۱ بیمار (۲۱/۶٪) هر دو مارکر منفی گزارش شد. در ۱۲ بیمار (۲۳/۵٪) مارکر P53 مثبت اما HER-2/neu منفی بود، در مقابل، در ۱۴ بیمار (۲۷/۵٪) مارکر HER-2/neu مثبت داشتند ولی P53 آنها منفی بود. میزان موتاسیون P53 در

جدول ۴: میزان افزایش بیان ژن HER-2/neu در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده بر حسب مرحله بیماری

افزایش بیان ژن HER-2/neu	مرحله بیماری					
	Ia	Ib	II	IIIa	IIIb	IV
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
مثبت	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)	۱ (۳۳/۳)	۴ (۴۴/۴)	۱ (۵۰)	۲۸ (۵۱)
منفی	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۶۶/۷)	۵ (۵۵/۶)	۱ (۵۰)	۲۳ (۴۹)
جمع	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)	۹ (۱۰۰)	۲ (۱۰۰)	۵۱ (۱۰۰)

در بررسی روی مارکرهای P53 و HER-2/neu بر حسب جنس، از ۳۶ بیمار مرد مورد بررسی برای مارکر P53، ۱۷ بیمار (۴۷/۲٪) مثبت و ۱۹ بیمار (۵۲/۸٪) از نظر مارکر P53 منفی بودند. در جمعیت زنان مورد مطالعه نیز از ۱۵ بیمار زن مورد بررسی، ۹ بیمار (۶۰٪) مثبت و ۶ بیمار (۴۰٪) از نظر مارکر P53 منفی بودند. همچنین در بررسی روی مارکر HER-2/neu بر حسب جنس دیده شد که، از ۳۶ بیمار مرد تحت بررسی، ۲۰ بیمار (۵۵/۶٪) برای این مارکر مثبت و ۱۶ بیمار (۴۴/۴٪) منفی بودند. اما در زنان تحت مطالعه، ۸ بیمار (۵۳/۲٪) از نظر HER-2/neu مثبت و ۷ بیمار (۴۶/۷٪) منفی بودند. از نظر ارتباط سنی با دو مارکر مورد بررسی، ۲۶ بیمار با میانگین سنی  $13/9 \pm 6/7$  سال از نظر مارکر P53 مثبت بودند در حالیکه ۲۵ بیماریکه منفی بودند دارای میانگین سنی  $11/4 \pm 6/8$  سال داشتند. همچنین از نظر ارتباط سنی با HER-2/neu، ۲۸ بیمار با میانگین سنی  $13/8 \pm 5/4$  سال بیان بیش از ۵۰٪ از مارکر HER-2/neu را داشتند و مثبت تلقی شدند، و ۲۳ بیمار با میانگین سنی  $10/2 \pm 6/7$  سال، از این نظر منفی بودند.

### بحث:

با توجه به ارجحیت جنسی ۲ به ۱ برای مردان در برابر زنان در بروز سرطان معده (۱۸-۱۶)، و نسبت بدست آمده ۲/۴ به ۱ در این مطالعه، میتوان قسمتی از این اختلاف را به تنوع عوامل محیطی موثر در بروز این سرطان در مناطق مختلف جهان، و بیشتر در معرض خطر بودن مردان با عوامل محیطی یا سایر فاکتورهای زمینه ای ناشناخته، ربط داد. بعلاوه، به نظر می رسد که

عدم پیگیری برای بررسی های اپیدمیولوژیک، تا حدی این اختلاف را قابل توجیه کند.

میانگین سنی بیماران وارد شده به طرح،  $61/3 \pm 12/5$  سال بود. اگرچه مواردی از بروز سرطان معده در سنین پایین تر (۲ مورد در دهه سوم زندگی) قرار داشتند، اما اکثریت بیماران در دهه پنجم زندگی بسر میبردند. مارکر P53 در ۲۶ نفر (۵۱٪) از بیماران ما در این مطالعه مثبت بود که با میزان ۴۸٪ موجود در مطالعه دیویس (Devoci) و همکاران (۱۹) و ۵۴/۵٪ در تحقیق شان (Shun) و همکاران (۲۰) تفاوت چندانی نداشت. مارکر HER-2/neu در ۲۸ نفر (۵۴/۹٪) از بیماران یافت شد عبارتی در بیش از نیمی از بیماران تحت مطالعه، افزایش بیش از ۵۰٪ از بیان این مارکر را داشتیم. در مطالعه ای که توسط آل موندری (Al-Moundhri) و همکاران نیز انجام شد فراوانی مارکر HER-2/neu ۵۴٪ در بیماران دچار سرطان معده بدست آمده بود (۲۱).

از لحاظ پاتولوژی سرطان معده، به غیر از یک بیمار که مبتلا به لنفوم معده بود، تمامی بیماران به آدنوکارسینوم معده مبتلا بودند که با توجه به میزان ۹۵ درصدی آدنوکارسینوم معده در پاتولوژی های سرطان معده، میزان حاصله از این مطالعه نیز با منابع مختلف، هماهنگی داشت.

از نظر مرحله بیماری، تعداد زیادی (۶۶٪) از بیماران در مرحله ۴ بیماری قرار داشتند که نشان دهنده تشخیص دیررس بیماری بود. هیچکدام از بیماران در مرحله Ia بیماری قرار نداشتند. مارکر P53 مثبت، در بین مردان (۱۷ بیمار ۴۷/۴٪) و زنان (۹ بیمار ۶۰٪)، تفاوت چندانی با هم نداشت و عبارتی، دیده شده که سن عاملی برای ارجحیت بروز مارکر P53 نیست. چنین نتیجه ای در مطالعات دیگر مانند مطالعه WU و همکاران (۳) نیز گزارش شد. در بررسی روی مارکر HER-2/neu بر حسب جنس دیده شد که ۵۵/۶٪ از بیماران مرد و ۵۳/۳٪ از بیماران زن، از نظر این مارکر، مثبت بودند. اما بنا به آنالیز آماری دیده شد که بین افزایش بیان این مارکر با جنسیت بیمار برای بروز سرطان معده، رابطه معنی داری وجود ندارد.

از نظر سنی نیز ۲۶ بیمار با میانگین سنی  $60/7 \pm 13/9$  سال، موتاسیون در ژن P53 داشتند، در حالیکه ۲۵ بیمار با میانگین سنی  $11/4 \pm 6/8$  سال، این موتاسیون را

نداشتند. عبارتی دیده شد که اختلاف سنی آشکاری از لحاظ بروز یا عدم بروز موتاسیون در سنین بالاتر و پایین تر وجود ندارد. متوسط سنی برای موتاسیون HER-2/neu بیشتر بود. بیست و هشت بیمار با میانگین سنی  $58/4 \pm 13/8$  سال از نظر مارکر HER-2/neu مثبت بودند، در مقابل، ۳۳ بیمار با میانگین سنی  $64/7 \pm 10/2$  سال، از نظر افزایش بیان مارکر HER-2/neu، منفی بودند. لذا اگرچه به نظر می رسد موتاسیون این ژن در سنین کمتری از بروز سرطان معده رخ میدهد، اما این اختلاف قابل توجه، نیازمند به بررسی بیشتری دارد.

بروز همزمان هر دو مارکر P53 و HER-2/neu در سرطان معده، تنها در ۲۷/۵٪ موارد، یعنی ۱۴ بیمار از ۵۱ بیمار تحت مطالعه، دیده شد. لذا با توجه به آنالیز آماری، به نظر می رسد که همراهی این دو مارکر باهم، نشان دهنده مکانیسمهای پاتولوژیک مرتبط باهم در بروز سرطان معده نیست. ال موندری و همکاران نیز در تحقیق خود ابراز داشتند که همراهی P53 و مشخصه های مهاجم بودن تومور از جمله HER-2/neu ارتباطی با فاکتور پیشگویی کننده عواقب بیماری ندارد (۲۱).

#### نتیجه نهایی:

همانگونه که ذکر شد، با افزایش درجه تومور از درجه I به درجه III بیماری، میزان مثبت شدن مارکر P53 افزایش می یابد، که این نکته قابل توجهی به نظر می رسد. هوندا و همکاران نیز در تحقیق خود نشان دادند که با افزایش گرید تومور درصد بیان مارکر P53 افزایش می یابد (۲۲). لذا با توجه به ارتباط رفتار تومور با نوع درجه بافت شناسی آن، میزان بالاتر از موتاسیون این ژن در گرید بالاتر، ارزشمند است. در مورد مارکر HER-2/neu و ارتباط آن با درجه تومور، به استثنای بیماران قرار گرفته در درجه II، میزان بیان این مارکر در درجه III نسبت به درجه I افزایش نشان میدهد. اما با توجه به پایین بودن درصد مثبت شدن این مارکر در درجه II ( $38/9\%$ ) در برابر درجه I ( $58/3\%$ )، نمیتوان ارزیابی صحیحی در رابطه بین درجه تومور و مارکر HER-2/neu بعمل آورد و لذا نیاز به مطالعات بیشتری است.

#### سپاسگزاری:

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان که در به انجام رساندن این مطالعه ما را یاری نمودند، کمال تشکر و سپاس را داریم. در ضمن از دکتر محمد رضا ابوالحسنی بخاطر کمک در جمع آوری اطلاعات و جناب آقای مهندس خسرو مانی مشاور آماری، قدردانی و سپاسگزاری میشود.

۱۷ بیماری که در مراحل قبل از مرحله ۴ قرار داشتند و تنها ۹ مورد ( $53\%$ ) از کل بیماران مراحل کمتر از مرحله ۴) P53 مثبت در مقابل  $50\%$  P53 مثبت از کل بیماران در مرحله ۴، با توجه به بررسی آماری، به نظر می رسد که این مطالعه ارتباط بین مرحله بیماری با میزان مثبت شدن مارکر P53 را نشان نمی دهد.

در بررسی بین ارتباط بین مارکر HER-2/neu با مرحله بیماری دیده شد که به غیر از بیمارانی که در مرحله ۱ سرطان معده قرار گرفته بودند (۳ بیمار که هر سه نفر مارکر HER-2/neu مثبت داشتند) بقیه موارد میزان مثبت شدن این مارکر با افزایش مرحله بیماری افزایش می یافت (به ترتیب  $33/3\%$ ،  $44/4\%$ ،  $50\%$ ،  $55/9\%$  در مراحل II, IIIa, IIIb, IV). لذا به نظر میرسد که، افزایش مرحله سرطان معده، با میزان مثبت شدن مارکر HER-2/neu بنا به آنالیز آماری، ارتباط مستقیم دارد. در جستجوهای انجام شده در منابع الکترونیک نتوانستیم مطالعات مشابهی را پیدا کنیم که به این رابطه پرداخته باشند.

نهایتاً میتوان نتیجه گیری کرد که بین درجه بافت شناسی سرطان معده و بروز موتاسیون در P53 ارتباط معنی داری وجود دارد. همچنین با احتمال بالایی بین مرحله بیماری با افزایش بیان مارکر HER-2/neu ارتباط مستقیمی وجود دارد بطوریکه توصیه میشود با افزایش حجم نمونه مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود. در کل، این یافته ها میتوانند نشان دهنده ارزش پروگنوستیک این دو مارکر در بیماران مبتلا به سرطان معده از نوع آدنوکارسینوم معده باشند. در ضمن، تعداد زیادی از بیماران ( $66\%$ ) در هنگام تشخیص، در مرحله ۴ بیماری قرار داشتند که نشاندهنده تشخیص دیررس بیماری بود. لذا لزوم آگاه نمودن جامعه از علائم و نشانه های بیماری و تاکید بر مراجعه زودتر به پزشک و نیز تدابیر لازم جهت تشخیص بموقع و شروع درمان وجود دارد.

**منابع :**

1. Martin S, Karpeh H, David P, Kelsen E, Stomach cancer, cancer principles and practice of oncology. New York : Lippincot Williams and Wilkins, 2001:1092-1121.
2. The EUROCAST Study Group. An International association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1990; 341:1359-1362.
3. Wu MS. Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtypes, tumor, stage and Helicobacter infection. *Gastroenterology*. 1997; 112:1457-1465.
4. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321:1562.
5. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127.
6. Endo S, Ohkusa T, Saito Y. Detection of helicobacter pylori infection early stage gastric cancer. A comparison between intestinal-and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *Cancer* 1995; 75:2203.
7. Tahara E, Samba S, Tahara H. Molecular biological observation in gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:307-315.
8. Maehare Y. Prognostic value of p53 protein expression for patients with gastric cancer-a multivariate analysis. *Br J Cancer* 1999; 79: 1255-1261.
9. Albino AP. Amplification of HER-2/neu gene in human gastric adenocarcinoma: correlation with primary site. *Eur J Surg Oncol* 1995 Feb; 21(1): 56-60.
10. Brien TP. Prognostic factors in gastric cancer. *Mod Pathol* 1998; 11(9): 870-877.
11. Sasaki O, Kido K, Nagahama S. DNA ploidy, Ki-67 and P53 as indicators of lymph node metastasis in early gastric carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1999 feb; 21(1): 58-89.
12. Matturi L, Biondo B, Cuzullo A. prognostic significance of different biological markers(DNA index, ONCA index, apoptosis, p53, Karyotype) in 126 adenocarcinoma gastric biopsies. *Anti cancer research* 1998Jul-Aug; 18(48): 2819-25.
13. Cascinu S, Graziano F, Del Ferro E. Expression of P53 protein and resistance to protective chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 83:97.
14. Ikeguchi M, Saito H, Katano K. Relationship between the long-term effects of intraperitoneal chemotherapy and the expression of P53 and P21 in patients with gastric carcinoma at stage IIIa and IIIb. *Int Surg* 1997; 82: 170.
15. Yeh KH, Shun CT, Chen CL. High Expression of thymidylate synthase in association with the drug resistance of gastric carcinoma to high dose 5-fluorouracil-based systemic chemotherapy. *Cancer* 1998; 82: 1626.
16. Anil K, Rustgi. Neoplasms of the stomach. In: Goldman L, Ausiello D,(eds). *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2007.
17. Sun W, Haller D. Pancreatic, Gastric, and other Gastrointestinal Cancers. In: Dale DC, Federman DD(eds). *ACP Medicine USA: WebMD Inc*; 2007
18. Schmitz PG, Martin KJ. *Internal medicine Just the facts*. New York: McGraw-Hill , 2008.
19. Deveci MS, Deveci G. Prognostic value of p53 protein and MK-1 (a tumor-associated antigen) expression in gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2007;10(2):112-6.
20. Shun CT, Wu MS, Lin JT, Chen SY, Wang HP, Lee WJ, et al. Relationship of p53 and c-erbB-2 expression to histopathological features, helicobacter pylori infection and prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1997 Mar-Apr; 44(14):604-9.
21. Al-Moundhri MS, Nirmala V, Al-Hadabi I, Al-Mawaly K, Burney I, Al-Nabhani M, et al. The prognostic significance of p53, p27 kip1, p21 waf1, HER-2/neu, and Ki67 proteins expression in gastric cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study of 121 Arab patients. *J Surg Oncol* 2005 Sep ;91(4):243-52.
22. Honda T, Tamura G, Endoh Y, Nishizuka S, Kawata S, Motoyama T. Expression of tumor suppressor and tumor-related proteins in differentiated carcinoma, undifferentiated carcinoma with tubular component and pure undifferentiated carcinoma of the stomach. *Jpn J Clin Oncol* 2005 Oct; 35 (10): 580-6.