

بررسی میزان فراوانی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در نمونه‌های پاتولوژی و انکوژن HER2/neu در بیماران مبتلا به سرطان معده و ارتباط آن با مرحله بیماری در زمان تشخیص در مرکز درمانی شهدای تجریش

دکتر محمد مظفر*، دکتر سید مسعود حسینی**، دکتر سینا زرین تن**، دکتر افشین مرادی***

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان معده یکی از شایعترین سرطان‌ها در جهان است که علیرغم پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه درمان، میزان بقای آن پایین است که از علل مهم آن مراجعه دیر جهت درمان است. هلیکوباکتر پیلوری و بیان بیش از حد ژن HER2 به عنوان فاکتورهای پروگنوستیک سرطان معده مطرح شده‌اند. در این مطالعه ما ارتباط این دو فاکتور را در سرطان معده مورد بررسی قرار داده‌ایم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته‌نگر 59 نفر از بیماران مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش طی سال‌های 1393 و 1394 که تحت عمل جراحی گاسترکتومی قرار گرفته بودند، مورد بررسی واقع شدند. بررسی هیستوپاتولوژیک نمونه‌های برداشته شده، انجام شد و میزان فراوانی موارد مثبت از نظر هلیکوباکتر پیلوری و Her2/neu تعیین شد. مرحله بیماری هم مشخص گردید. داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه 20 آنالیز شدند.

یافته‌ها: 59 بیمار مورد بررسی قرار گرفتند (میانگین سنی $60/0 \pm 12/9$ سال، مردان 74/6٪). از بین بیماران 42/4٪ مثبت از جهت هلیکوباکتر پیلوری بودند. وضعیت Her2/neu به صورت 18/6 درصد +3، 8/5 درصد +2، 11/9 درصد +1 و 61/0 درصد منفی بود. فراوان‌ترین مرحله، مرحله IV بود (47/5٪). مثبت شدن Her2/neu با مرحله بالاتر از بیماری و بقای کمتر ارتباط داشت (P -value ها هر دو 0/015). ارتباط مثبت بودن هلیکوباکتر پیلوری با مثبت بودن Her2/neu مورد سنجش واقع شد که معنادار نبود (P -value = 0/104).

نتیجه‌گیری: در مجموع در مطالعه ما نکته مهم ارتباط بیان Her2/neu با بقای کوتاه‌تر است و سایر ارتباطات معنادار به دست نیامده است. مثبت بودن هلیکوباکتر پیلوری نمی‌تواند مثبت شدن Her2/neu را پیش بینی کند.

واژه‌های کلیدی: سرطان معده، Her2/neu، هلیکوباکتر پیلوری

نویسنده پاسخگو: دکتر سید مسعود حسینی

تلفن: 021-22721144

E-mail: mdhosseini63@gmail.com

* استاد گروه جراحی عمومی و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهدای تجریش

** دستیار گروه جراحی عمومی و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهدای تجریش

*** دانشیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهدای تجریش

تاریخ وصول: 1398/01/19

تاریخ پذیرش: 1398/03/01

زمینه و هدف

سرطان معده یکی از شایعترین بدخیمی‌ها است و در جهان، در بین زنان و مردان به ترتیب سومین و پنجمین عامل مرگ و میر مرتبط با سرطان قلمداد می‌گردد.¹ اگرچه مکانیسم‌های دخیل در ایجاد سرطان معده هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما ریسک فاکتورهای متعددی شناسایی شده است که در بین آنها، عفونت هلیکوباکتر پیلوری، یکی از قوی‌ترین عوامل کارسینوژنیک شناخته می‌شود. کشف هلیکوباکتر پیلوری، تئوری سنتی که با آن ایجاد چند نوع بیماری گوارشی توجیه می‌شد را دچار تحولات بنیادین کرده است. اکنون این عقیده وجود دارد که هلیکوباکتر پیلوری نه تنها فاکتور پاتوژنیک اصلی برای چند بیماری غیربدخیم معده مثل گاستریت مزمن فعال، دیس پپسی و زخم پپتیک است، اما مهم‌تر از آن، هلیکوباکتر پیلوری به عنوان فاکتور اتیولوژیک اصلی بیماری‌های بدخیم عمدتاً لنفوم و آدنوکارسینوم گاستریک است.^{2,3} ارتباط علیتی بین عفونت هلیکوباکتر و سرطان معده به واسطه داده‌های اپیدمیولوژیکی حمایت می‌شود که به صورت میانگین، بیش از نیمی از جمعیت جهان، دچار عفونت هلیکوباکتر هستند و افراد دچار عفونت هلیکوباکتر اغلب درجاتی از گاستریت مزمن و افزایش خطر ایجاد سرطان معده را دارند.⁴

عفونت هلیکوباکتر پیلوری به طور مثبت با پیشرفت بیماری و پروگنوز ضعیف کارسینوم معده غیرکاردیا مرتبط است.⁵⁻⁷ در مقایسه با کارسینوم معده مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری، بیماران با کارسینوم معده غیرمرتبط با هلیکوباکتر پیلوری، ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک بسیار مختلفی دارند.⁸ علیرغم میزان بالای عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بین جمعیت، فقط 1 تا 3 درصد افراد دچار هلیکوباکتر پیلوری، به کارسینوم معده پیشرفت می‌کنند.^{9,10}

مسیرهای سیگنالینگ و ژن‌های مختلفی در پاتوژنز سرطان معده و در تعامل با هلیکوباکتر پیلوری در این مسیر نقش دارند. اما در سال‌های اخیر فاکتور دیگری در سرطان معده شناسایی شده است که از آن به عنوان گیرنده 2 فاکتور رشد اپیدرمال انسانی (HER2) یاد می‌شود. نام‌های دیگر این فاکتور، CerbB-2 و ERBB2 می‌باشد که پروتئونکوژنی واقع در کروموزوم 17q21 است که یک پروتئین ترانس ممبران را با فعالیت تیروزین کینازی، کد می‌کند که عضوی از خانواده گیرنده HER است و در مسیرهای انتقال سیگنال

که منجر به رشد سلول و افتراق آن می‌شود، نقش دارد.¹¹ تقویت ژن HER2 و بیان بیش از حد محصول آن، ابتدا در سرطان پستان کشف شد و به طور چشمگیر با نتایج بدتر همراهی دارد.¹² بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که HER2 همچنین در چند بدخیمی دیگر هم حضور دارد که شامل سرطان کولورکتال، سرطان تخمدان، سرطان پروستات، سرطان ریه و مخصوصاً سرطان معده و مری هم می‌شود.¹³

در سرطان معده و مری، فراوانی بیان بیش از حد HER2 در مطالعات، بسیار متفاوت گزارش شده است و مطالعات در مورد ارزش پروگنوستیک آن، گزارشات ناهمخوانی داشته‌اند.¹⁴⁻¹⁷ با معرفی اخیر تراستازومب برای درمان بیماران دچار سرطان معده پیشرفته، نیاز بالینی برای ارزیابی HER2 سربعاً رو به افزایش گذاشته است. بیولوژی HER2 در سرطان معده با سرطان پستان متفاوت است. این به خاطر تفاوت‌های ذاتی در بیولوژی تومور، هتروژنیسیته اینتراتومورال بیان HER2 و رنگ‌آمیزی ناکامل غشاء است که به طور شایع در تومورهای معده دیده می‌شود.¹⁸ فراوانی بیان بیش از حد HER2 در سرطان معده و مری از 4/4% تا 53/4% گزارش شده است¹⁴⁻¹⁹ که میانگینی بالغ بر 17/9% دارد. هر چند مطالعات ویژگی‌های پروگنوستیک HER2 را نشان نداده‌اند، تعدادی از مطالعات حاکی از آن هستند که HER2 فاکتور پروگنوستیکی منفی بوده و رفتار زیستی تهاجمی‌تر و فراوانی بیشتر عود را در تومورهای HER2 مثبت نشان می‌دهد.

با توجه به مناقشه در مورد ارزش پروگنوستیک HER2، مرور سیستماتیک 12749 بیمار نشان داده است که 71% مطالعات گزارش کرده‌اند که وضعیت HER2 مثبت با کاهش بقا و ویژگی‌های کلینیکی پاتولوژیکال پیشرفت تومور مثل تهاجم سروزی، متاستاز و استیج بالاتر بیماری همراه بوده است.¹⁹ نتایج به وضوح از HER2 به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک منفی یاد می‌کنند که حاکی از این است که بیان بیش از حد و تقویت HER2 اختلالی مولکولی است که می‌تواند با پیشرفت سرطان معده همراه باشد. در این بین مطالعات بسیار اندکی انجام شده‌اند که ارتباط هلیکوباکتر پیلوری و وضعیت HER2 را در بیماران سرطان معده، بررسی کرده‌اند. این مطالعات اندک، عموماً حجم نمونه کوچکی داشته و نتایج متناقضی داشته‌اند.

آنالیز اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 20 انجام شد که در این زمینه از آزمون‌های کای دو، تی تست و آزمون فیشر استفاده شد. سطح معناداری آماری در حد P -value کمتر از 0/05 تعیین گردید. در کلیه مراحل مطالعه، پژوهشگران به مفاد بیانیه هلسینکی متعهد بودند. هیچ گونه افشای انفرادی اطلاعات بیماران صورت نگرفت و گزارش صرفاً به صورت جمعی منتشر می‌گردد. هیچ گونه هزینه اضافی بر بیماران تحمیل نگردید و روند درمان بیماران هم هیچ تغییری ننمود. از محدودیت‌های مطالعه هم مخدوش و یا ناقص بودن بعضی اطلاعات پرونده و همچنین عدم دسترسی به تعداد اندکی از بیماران جهت بررسی میزان بقاء و پیگیری ایشان بود.

هدف کلی مطالعه عبارت بود از: بررسی میزان فراوانی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در نمونه‌های پاتولوژی و انکوژن HER2/neu در بیماران مبتلا به سرطان معده و ارتباط آن با مرحله بیماری در زمان تشخیص.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: داشتن تشخیص پاتولوژیک آدنوکارسینوم معده، رضایت بیمار جهت ورود به مطالعه. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: داشتن سرطان در سایر ارگان‌های بدن، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف در شش ماه اخیر، داشتن بیماری پیشرونده غیر از سرطان معده که تأثیر عمده بر بقای بیمار داشته باشد، نداشتن رضایت جهت ورود به مطالعه.

یافته‌ها

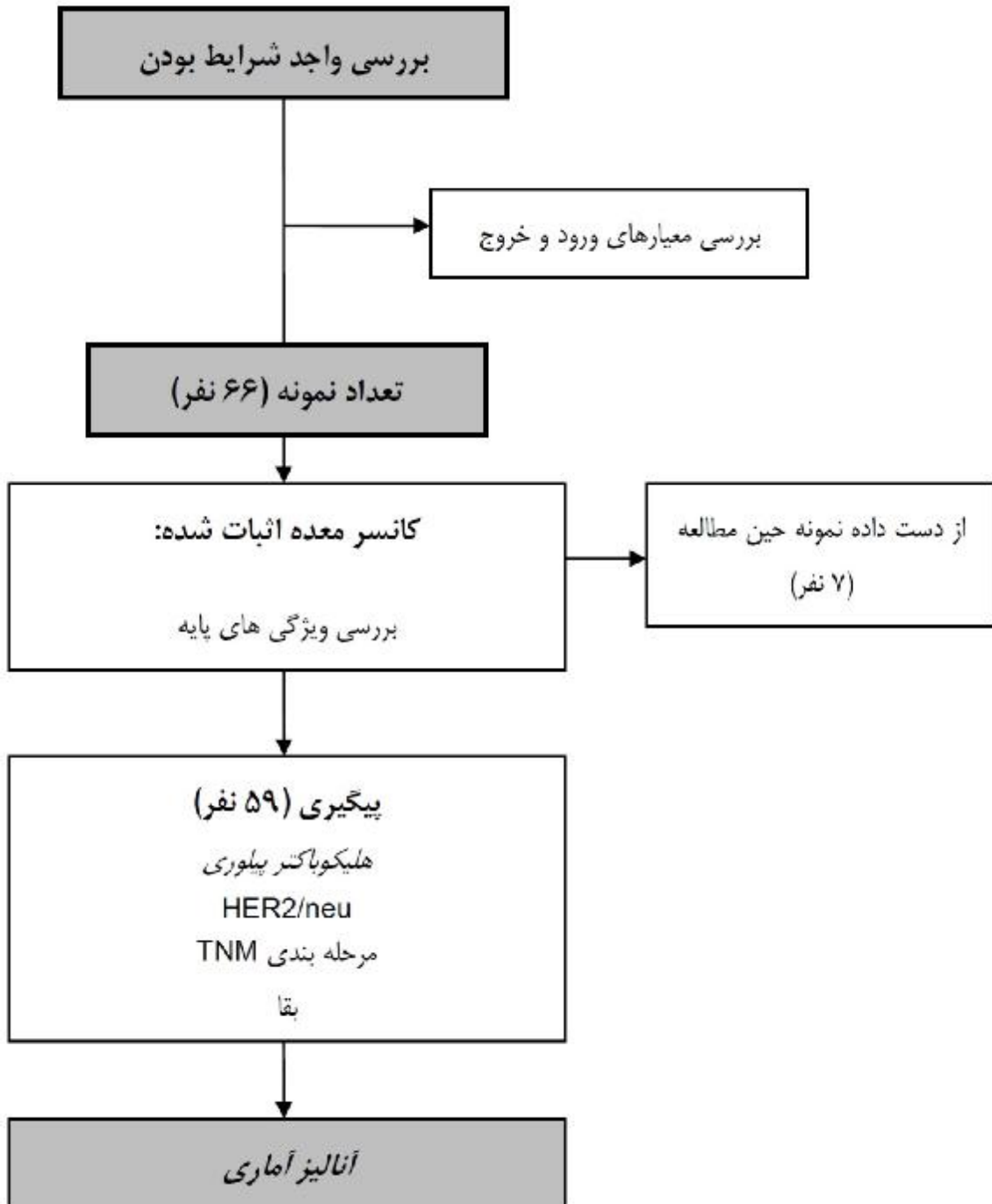
در مطالعه ما 59 بیمار مبتلا به سرطان معده مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران در مطالعه ما $60/0 \pm 12/92$ سال بود. توزیع جنسیتی در بیماران مورد مطالعه، 15 زن (25/4%) و 44 مرد (74/6%) بود. از لحاظ کشف هلیکوباکتر پیلوری در نمونه‌های بیماران، 34 مورد منفی (57/6%) و 25 مورد مثبت (42/4%) بودند. در نمونه‌های مورد بررسی بیماران ما، HER2 در 36 مورد منفی (61/0%)، در 7 مورد (+1) (11/9%)، در 5 مورد (+2) (8/5%) و در 11 مورد (+3) (18/6%) بود که به صورت خلاصه در 36 مورد (61%) منفی و در 23 مورد (39%) مثبت بود.

با توجه به اینکه مطالعات اخیر به بررسی نقش Her2/neu و هلیکوباکتر پیلوری در بیماران پرداخته‌اند، ما بر آن شدیم که به تکمیل پژوهش در این زمینه بپردازیم. اولاً در مطالعات مختلف پیرامون نقش Her2/neu و هلیکوباکتر پیلوری در پروگنوز بیماران، اطلاعات و یافته‌های متناقضی وجود دارد و ثانیاً در مورد ارتباط هلیکوباکتر پیلوری و Her2/neu در سرطان معده با همدیگر، مطالعات بسیار اندکی موجود است. ما در این مطالعه به بررسی این دو مساله و همچنین سایر ارتباطات بین پارامترهای مورد بررسی خود پرداختیم. به طور خلاصه می‌توان گفت که «تعیین اندکس‌های مؤثر بر پیش آگهی در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت گاسترکتومی» و «بهبود پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان معده تحت گاسترکتومی» از اهم دلایل انتخاب موضوع این مطالعه بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه گذشته‌نگر، 66 بیمار مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش تهران طی سال‌های 1393 و 1394 که تحت عمل جراحی گاسترکتومی قرار گرفته بودند، انتخاب شده و مورد مطالعه قرار گرفتند که در نهایت به دلیل مخدوش بودن اطلاعات، عدم امکان دسترسی برای بررسی بقاء یا تشخیص غیر از سرطان، 7 نفر از مطالعه خارج شده و 59 نفر مورد بررسی و آنالیز نهایی واقع شدند. این افراد تحت بررسی هیستوپاتولوژیک نمونه‌های برداشته شده قرار گرفتند و میزان فراوانی موارد مثبت از نظر هلیکوباکتر پیلوری بر اساس آزمون گیمسا مورد ارزیابی قرار گرفت و نیز فراوانی انکوژن HER2/neu بر اساس ایمونوهیستوشیمی تعیین شد. در ادامه مرحله بیماری در زمان تشخیص در گروه‌های بیماران با و بدون عفونت هلیکوباکتر پیلوری و با و بدون انکوژن HER2/neu تعیین شد و مورد مقایسه قرار گرفت. برای جمع‌آوری اطلاعات از چک لیست استفاده شد که مشتمل بر متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنسیت، عفونت هلیکوباکتر پیلوری، مرحله تومور، متاستاز و انکوژن HER2/neu بود. نحوه ورود و خروج بیماران در تصویر آ نشان داده شده است.

تصویر 1- فلوجارت ورود بیماران به مطالعه



جدول 1- متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	میانگین یا میزان	ارتباط با سن ^{***}	ارتباط با جنس ^{***}
سن [*]	60/0 ± 12/9	---	P-value = 0/468
جنس ^{**}	مرد = 44 بیمار (74/6%) زن = 15 بیمار (25/4%)	P-value = 0/468	---
T ^{**}	T in-situ = 2 بیمار (3/4%) T1 = صفر بیمار (0/0%) T2 = 10 بیمار (16/9%) T3 = 19 بیمار (32/2%) T4 = 27 بیمار (45/8%)	---	---
N ^{**}	N0 = 16 بیمار (27/1%) N1 = 14 بیمار (23/7%) N2 = 10 بیمار (16/9%) N3 = 18 بیمار (30/5%)	---	---
M ^{**}	M0 = 57 بیمار (96/6%) M1 = 2 بیمار (3/4%)	---	---
Stage ^{**}	Stage 0 = 1 بیمار (1/7%) Stage I = 6 بیمار (10/2%) Stage II = 9 بیمار (15/2%) Stage III = 41 بیمار (69/5%) Stage IV = 2 بیمار (3/4%)	P-value = 0/981	P-value = 0/303
H. pylori ^{**}	مثبت = 25 بیمار (42/4%) منفی = 34 بیمار (57/6%)	P-value = 0/357	P-value = 0/244
HER2/neu ^{**}	منفی = 36 بیمار (61/0%) 1+ = 7 بیمار (11/9%) 2+ = 5 بیمار (8/5%) 3+ = 11 بیمار (18/6%)	P-value = 0/135	P-value = 0/053
بقاء [*]	14/8 ± 9/8 ماه	---	---

یا متاستاتیک، بدخیمی تهاجمی است که پیش آگهی ضعیفی علیرغم انجام شیمی درمانی داشته و میزان بقای میانگین آن 7/5 تا 12 ماه است. سرطان معده، بیماری حساس به کموتراپی است و با عوامل شیمی درمانی مختلف 30 تا 40 درصد پاسخ می‌دهد. اما در شرایط پیشرفته، بیماری به علت پاسخ ناکامل کنترل نمی‌شود و پیشرفت و دست‌اندازی بیماری و عوارض مرتبط با درمان هم جزو عوامل مزید بر علت هستند.

ژن HER2 پروتوانکوژنی است که تکثیر و بیان بالای این ژن باعث بیان بیش از حد پروتئینی در غشای سلولی می‌شود که ویژگی‌های انکوژنیک به سلول بدخیم می‌دهد و بیشتر از همه جا، در سرطان پستان مطالعه شده است. بیان HER2 در سرطان پستان تا 30 درصد دیده شده است که به عنوان مارکر پروگنوستیک ضعیف شناخته شده است. بیان بیش از حد HER2 در طیفی از بدخیمی‌های ارگان‌های سالیید دیگر نشان داده شده است که شامل سرطان کولورکتال، سرطان معده، سرطان ریه و سرطان تخمدان هم می‌شود. در این مطالعه HER2 در سرطان معده و ارتباط آن با فراوانی عفونت هلیکوباکتر پیلوری و ارتباط آنها با مرحله مورد سنجش واقع شد.

سن بیماران مورد مطالعه ما به صورت میانگین 60/0 سال بود و در مطالعه ما ارتباط سن با پارامترهای دیگر از قبیل میزان عفونت هلیکوباکتر پیلوری، بیان HER2 و مرحله معنی‌دار نبود. میانگین سن در بیماران HER2 مثبت در مطالعه ما 63 سال و در موارد HER2 منفی، 58 سال بود. در مطالعات مختلفی که HER2 را مورد سنجش قرار داده‌اند و ما آنها را مورد بررسی قرار داده‌ایم، طیف سنی بیماران از 51 تا 69 سال متغیر بود که به طور میانگین، سن بیماران در مطالعات مورد سنجش، 59 سال بود. در اکثر مطالعات تفاوتی بین سن بیماران HER2 مثبت و منفی وجود نداشت. فقط مطالعه چنگ²⁴ ذکر کرده است که موارد HER2 مثبت به طور چشمگیری مسن‌تر از موارد HER2 منفی بوده‌اند (70/6 سال در برابر 64/2 سال، $P < 0.05$).

توزیع مرحله بیماران در 1 مورد (1/7%) صفر، در 6 مورد (10/2%) مرحله I، در 9 مورد (14/5%) مرحله II، در 41 مورد (72%) مرحله III و در 2 مورد (3/3%) مرحله IV بود. از لحاظ ویژگی‌های تومور در پاتولوژی، T در 2 مورد درجا، در 10 مورد (16/9%) T2، در 19 مورد (32/2%) T3 و در 27 مورد (45/8%) T4 بود. وضعیت غدد لنفاوی در 16 مورد (27/1%) N0، در 14 مورد (23/7%) N1، در 10 مورد (16/9%) N2 و در 18 مورد (30/5%) N3 بود. وضعیت متاستاز (M) در 57 مورد (96/6%)، M0 و در 2 مورد (3/4%)، M1 بود. میزان بقای بیماران در مجموع $9/76 \pm 14/81$ ماه بود.

جدول 1 متغیرهای زمینه‌ای، میزان مثبت بودن هلیکوباکتر پیلوری، میزان مثبت بودن HER2/neu، بقای بیماران و ارتباط این متغیرها را با سن و جنس در بیماران مورد مطالعه نشان می‌دهد. ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با HER2 مورد سنجش واقع شد که معنادار نبود ($P\text{-value} = 0/104$). ارتباط مثبت شدن HER2 با Stage مورد سنجش واقع شد که از لحاظ آماری معنادار بود ($P\text{-value} = 0/015$). ارتباط بقاء با وجود هلیکوباکتر پیلوری هم سنجیده شد که ارتباط معنادار نبود ($P\text{-value} = 0/178$). ارتباط بقا با مثبت شدن HER2/neu هم سنجیده شد که از لحاظ آماری تفاوت معنادار بود ($P\text{-value} = 0/015$). ارتباط میزان بقاء با مرحله بیماری هم سنجیده شد که تفاوت معناداری بین مرحله‌های مختلف مشاهده نشد ($P\text{-value} = 0/475$).

بحث

در مقیاس جهانی، سرطان معده دومین عامل شایع مرگ و میر ناشی از سرطان است که نزدیک به یک میلیون مورد هر ساله تشخیص داده می‌شود که البته از لحاظ میزان بروز، کاهشی نسبی پیدا کرده است؛ سرطان‌های معده غیر از کاردیا کاهش یافته و سرطان‌های پروگزیمال معده (کاردیا و تومورهای مری - معده) با میزان تقریباً 10 درصد در سال افزایش یافته‌اند. سرطان معده غیرقابل رزکت پیشرفته

مثبت بیشتر از بیماران هلیکوباکتریپیلوری منفی بوده است ($P < 0.05$).

مجموع فراوانی مرحله‌های 1 و 2، 22/1% و فراوانی مرحله‌های 3 و 4، 72/9% است. در مطالعات مختلف این میزان‌ها تفاوت‌های چشمگیری داشته‌اند. از مطالعه Kim و همکارانش²⁶ می‌توان یاد کرد که مرحله‌های پایین صفر درصد و مرحله‌های بالا را 100% گزارش کرده است تا مطالعه چوا و همکارانش²⁷ که میزان مرحله‌های پایین را 57% و مرحله‌های بالا را 43% گزارش کرده است. اما ارتباط هلیکوباکتریپیلوری و مرحله با HER2/neu در مطالعه ما معنادار نبود. در مطالعات، گزارشات مختلفی پیرامون ارتباط HER2 با مرحله منتشر شده است. در مطالعه شون و همکارانش²² در بیماران HER2 مثبت، مرحله پیشرفته‌تر از بیماران HER2 منفی بوده است (37/1% در برابر 4/3%). مطالعه چنگ و همکارانش²⁴ هم HER2 را با بیماری چشمگیر پیشرفته‌تر مرتبط گزارش کرده است (Stage های 3 و 4، $P < 0.05$). اما از دیگر سو در مطالعه یو²⁰ و لاپواسیر²³ ارتباطی بین HER2 و مرحله تومور یافت نشده است.

بقاء در بیماران HER2 منفی به طور میانگین 17/4 ماه و در بیماران HER2 مثبت، 10/9 ماه بوده است ($P\text{-value} = 0/015$). در مطالعات مورد بررسی دیده شد که به طور میانگین بقای بیماران HER2 مثبت، 21 ماه و HER2 منفی، 33 ماه بوده است. اما در همین زمینه هم اختلاف بین مطالعات وجود دارد. دو مطالعه بقای طولانی‌تری را در موارد HER2 مثبت²⁸ و²⁹ گزارش می‌کند در حالی که اکثر مطالعات دیگر، HER2 را پیشگویی کننده بقای کوتاه‌تر دانسته‌اند. به طور مثال در مطالعه He و همکارانش میزان بقاء به طور میانگین 18 ماه بوده است در حالی که در موارد HER2 مثبت این میزان 17 ماه و در موارد HER2 منفی، 18/5 ماه بوده است.¹⁴ در مطالعه شون و همکارانش²² میانگین بقای بیماران HER2 مثبت، کوتاه‌تر بوده است ($P < 0.05$).

ارتباط HER2 و هلیکوباکتریپیلوری با متاستاز به لنف نود هم معنادار به دست نیامد. در اکثر مطالعاتی که ارتباط HER2 را با متاستاز به لنف نود بررسی کرده‌اند، این رابطه معنادار قلمداد شده است. به طور مثال در مطالعه شون²² موارد HER2 مثبت، رفتار تهاجمی‌تری از لحاظ متاستاز لنف نود داشته‌اند (38% درصد در برابر 17%). در مطالعه لاپواسیر و همکارانش²³ هم ارتباط HER2+ و تهاجم لنفوواسکولار چشمگیر گزارش شده است ($P < 0.05$). اما

در مطالعه ما تفاوتی بین دو جنس از لحاظ میزان بیان HER2 و هلیکوباکتریپیلوری وجود نداشت. در اکثر مطالعات انجام شده، تفاوت جنسیتی چشمگیر گزارش نشده است اما در مطالعه لی و همکارانش²⁵ ارجحیت چشمگیر در مردان از لحاظ HER2 مثبت بودن، یافت شده است. در نمونه‌های مورد بررسی بیماران ما، HER2 در 36 مورد منفی (61/0%)، در 7 مورد (+1) (11/9%)، در 5 مورد (8/5%) +2 و در 11 مورد (18/6%) +3 بود که به صورت خلاصه در 36 مورد (61%) منفی و در 23 مورد (39%) مثبت بود. در مطالعات مختلف مقادیر مختلفی از مثبت شدن HER2 گزارش شده است. به طور مثال در مطالعه یو و همکارانش²⁰ میزان +3 در حد 8/9%، +2 در حد 22/1%، +1 در حد 4/4% و منفی در حد 64/4% بوده است. در مطالعه هی و همکارانش¹⁴ هم میزان +3 در حد 9/64%، +2 در حد 12/69% و +1 در حد 77/66% بوده است. مطالعه هادی و همکارانش²¹ هم میزان +3 را در حد 14/2%، +2 را در حد 32/9% و +1 را در حد 52/9% گزارش کرده است. مطالعه شون و همکارانش²² هم میزان مثبت شدن HER2 را 30/3% اعلام کرده است. مطالعه لاپواسیر و همکاران (23) هم میزان HER2 در حد +3 را 10/5%، +2 را 8/1% و +1 را 81/4% گزارش کرده است. به طور کل در مطالعات مورد بررسی ما میزان مثبت شدن HER2 از 4 تا 53 درصد بود که میانگین آن در حدود 18% محاسبه گردیده است. به نظر می‌رسد این تفاوت‌های وسیع در میزان مثبت شدن HER2 وابسته به متدهای مختلف شناسایی ژن HER2/neu و بیماران منتخب در شرایط و ویژگی‌های گوناگون است.

در مطالعه ما ارتباطی بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری و مثبت شدن HER2/neu وجود نداشت. به طوری که توزیع تقریبی 40% مثبت و 60% منفی از لحاظ مثبت شدن HER2 در دو گروه هلیکوباکتریپیلوری مثبت و منفی تکرار شده بود. در مطالعات پیرامون ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک سرطان‌های معده HER2/neu، ارتباط بیان این ژن با عفونت هلیکوباکتریپیلوری عمدتاً بررسی نشده است. اما در معدود مطالعات موجود، مطالعه شون و همکارانش²² و همچنین مطالعه چنگ و همکارانش²⁴ که در سال‌های 2014 و 2016 انجام شده‌اند، هر دو ارتباط بیان HER2 را با وجود عفونت هلیکوباکتریپیلوری رد کرده‌اند. تنها یک مطالعه توسط یو و همکارانش²⁰ انجام شده است که در طی آن میزان بیان HER2 در حد +3 و +2 در بیماران هلیکوباکتریپیلوری

می‌رسد که در مطالعات آینده باید نوع ساب تایپ بافتی سرطان معده و همچنین میزان تمایز نمونه‌ها مورد بررسی قرار گیرد تا ارتباطات HER2 با این پارامترها به دست آید.

نتیجه‌گیری

در کل از این مطالعه نتیجه می‌گیریم میزان مثبت شدن هلیکوباکتر پیلوری با مثبت شدن HER2/neu در ارتباط نمی‌باشد. با این حال موارد مثبت HER2/neu دارای مرحله بالاتر و بقای کمتر بودند. بنابراین علیرغم اینکه هلیکوباکتر پیلوری یک ریسک فاکتور قوی برای سرطان معده محسوب می‌شود، احتمالاً در مثبت شدن بیان HER2/neu نقش عمده‌ای ندارد. بیان HER2/neu با بروز موارد پیشرفته‌تر سرطان معده و بقای کمتر بیماران همراه است.

از دیگر سو مطالعات اندکی وجود دارند که این رابطه را رد می‌کنند که به طور مثال می‌توان به مطالعه یو²⁰ و هی¹⁴ اشاره کرد.

در مجموع در مطالعه ما نکته مهم ارتباط بیان HER2 با بقای کوتاه‌تر است و سایر ارتباطات معنادار به دست نیامده است. به نظر می‌رسد با توجه به مطالعات مختلف اخیر، ارتباط HER2 با نوع ساب تایپ بافتی سرطان معده پیشنهاد شده است. به طور مثال در مطالعه یو و همکارانش²⁰ نوع روده ای سرطان معده بروز بالاتری از HER2/neu در حد 3+ را به نسبت نوع منتشر همراه داشته است. در مطالعه He و همکارانش¹⁴ هم میزان مثبت HER2 در انواع روده‌ای و انواع با تمایز بالا بیشتر بوده است. در مطالعه هادی و همکارانش²¹ هم در نوع روده‌ای، مختلط با تمایز متوسط بیان HER2 بیشتر بوده است. با توجه به مجموع مسائل گفته شده به نظر

Abstract:

Evaluation of Incidence of Helicobacter Pylori infection and HER2/neu Oncogene Expression in Pathology Samples of Patients with Gastric Cancer and their Association with Stage of Disease in Shohada Tajrish Hospital

*Mozafar M. MD **, *Hosseini S. M. MD ***, *Zarrintan S. MD ***, *Moradi A. MD ****

(Received: 8 April 2019 Accepted: 22 May 2019)

Introduction & Objective: Gastric cancer is one the most prevalent cancers around the world and is associated with low survival rates despite the advances in therapy modalities. This low rate of survival is mainly due to delayed seeking for treatment. Helicobacter pylori and HER2/neu gene overexpression are suggested as prognostic factors for gastric cancer. In this study, we evaluated the association of these two factors in gastric cancer.

Materials & Methods: Fifty-nine patients with gastric cancer who had undergone gastrectomy in Shohda-Tajrish hospital during 2014 to 2015 were evaluated in this study. Histopathologic assessment of the samples was done and the frequencies of Helicobacter pylori positivity and HER2/neu overexpression were measured. The stage of gastric cancer was determined in patients. The data were analyzed with SPSS 20.0 and the associations of study parameters were investigated.

Results: Mean age was 60.0 years. 74.6% of the study patients were male. 42.4% were positive for Helicobacter pylori. The status of HER2/neu membrane staining was as follows: 3+ (18.6%), 2+ (8.5%), 1+ (11.9%) and negative (61%). The most common stage was stage IV (47.5%). The association between Helicobacter pylori and HER2/neu expression was not significant ($P > 0.05$). The HER2/neu overexpression was correlated with disease stage and survival duration ($P < 0.05$).

Conclusions: Overall, there was a potential correlation between HER2/neu overexpression and lower survival in our study. There was no other significant association between parameters. Positive Helobacter pylori could not predict HER2/neu overexpression.

Key Words: Gastric Adenocarcinoma, HER2/neu, Helicobacter Pylori

* *Professor of General & Vascular Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Shohada-Tajrish Hospital, Tehran, Iran*

** *Assistant Professor of General & Vascular Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Shohada-Tajrish Hospital, Tehran, Iran*

*** *Associate Professor of Pathology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Shohada-Tajrish Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
2. Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD, Moss SF. Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett* 2011; 305(2): 228-238.
3. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1175-1186.
4. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 362(17): 1597-1604.
5. Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(11): 784-789.
6. Cho SJ, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kook MC, Seong MW, Park SR, Lee JS, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Nam BH, Park YI. Helicobacter pylori seropositivity is associated with gastric cancer regardless of tumor subtype in Korea. *Gut Liver* 2010; 4(4): 466-474.
7. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13(6): 607-615.
8. Matsuo T, Ito M, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Low prevalence of Helicobacter pylori-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011; 16(6): 415-419.
9. De Falco M, Lucariello A, Iaquinto S, Esposito V, Guerra G, De Luca A. Molecular mechanisms of helicobacter pylori pathogenesis. *J Cell Physiol* 2015; 230(8): 1702-1707.
10. Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, Lofgren JL, Gamazon ER, Feng Y, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the Helicobacter pylori INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. 2014; *Gut* 63(1): 54-63.
11. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science*. 1986; 232: 1644-1646.
12. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235: 177-182.
13. Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev*. 2015; 34: 157-164.
14. He C, Bian XY, Ni XZ, Shen DP, Shen YY, Liu H, Shen ZY, Liu Q. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 2171-2178.
15. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, Altmannsberger HM, Robinson E, Tafe LJ, Tang LH, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol*. 2012; 23: 2656-2662.
16. Baykara M, Benekli M, Ekinçi O, Irkkan SC, Karaca H, Demirci U, Akinci MB, Unal OU, Dane F, Turkoz FP, et al. Clinical Significance of HER2 Overexpression in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Gastrointest Surg*. 2015; 19: 1565-1571.
17. Kurokawa Y, Matsuura N, Kimura Y, Adachi S, Fujita J, Imamura H, Kobayashi K, Yokoyama Y, Shaker MN, Takiguchi S, et al. Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER2 expression in patients with resectable gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015; 18: 691-697.
18. Abrahão-Machado LF, Jácome AA, Wohnrath DR, dos Santos JS, Carneseca EC, Fregnani JH, Scapulatempo-Neto C. HER2 in gastric cancer: comparative analysis of three different antibodies using whole-tissue sections and tissue microarrays. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 6438-6446.
19. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. *J Cancer*. 2012; 3: 137-144.
20. Yoo MW, Han HS, Cho YH, Lee HG, Kim JH, Bang HY, Lee KY, Yoon SY. Is Helicobacter Pylori associated with Her2/neu Overexpression Y in Gastric Cancer Patients who Underwent Curative Resection? *Hepatogastroenterology*, 2014. 61(131): 858-62.
21. Hadi AA, Hindawi AE, Hareedy A, et al. Her2/neu Protein Expression and Oncogene Amplification in Gastric Carcinoma with Clinico-Pathological Correlation in Egyptian Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2016; 4(4): 535-542. doi: 10.3889/oamjms. 2016.104.
22. Shun CT, Wu MS, Lin JT, Chen SY, Wang HP, Lee WJ, Wang TH, Chuang SM. Relationship of p53 and c-erbB-2 expression to histopathological features, Helicobacter pylori infection and prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 1997. 44(14): 604-9.
23. Laboissiere RS, Buzelin MA, Balabram D, De Brot M, Nunes CB, Rocha RM, Cabral MM, Gobbi H. Association between HER2 status in gastric cancer and clinicopathological features: a retrospective study using whole-tissue sections. *BMC Gastroenterol*, 2015. 15: 157.
24. Chong VH, Telisinghe PU, Tan J, Abdullah MS, Chong CF. Profile of HER2 +ve Gastric Cancers in Brunei Darussalam. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016. 17(5): 2555-8.

25. Lee KE, Lee H-J, Kim YH, Yu HJ, Yang H-K, Kim W-H, Lee KU, Choe KJ, Kim J-P. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 173-9.
26. Kim W, Hwang I, Kim MJ, Jang SJ. Clinicopathological characteristics and predictive markers of early gastric cancer with recurrence. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 1158-64.
27. Choi JS, Kim MA, Lee HE, Lee HS, Kim WH. Mucinous gastric carcinomas. *Cancer* 2009; 115: 3581-90.
28. Yan B, Yau EX, Omar SB, Ong CW, Pang B, Yeoh KG, Salto-Tellez M. A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer. *J Clin Pathol* 2010; 63: 839-42.
29. Vizoso FJ, Corte MD, Alvarez A, García I, del Casar JM, Bongera M, González LO, García-Muñiz JL, Allende MT. Membranous levels of c-erbB-2 oncoprotein in gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and their prognostic significance. *Int J Biol Markers* 2004; 19: 268-74.