

میزان بروز HER-2/neu و P16 در تومورهای اپی تلیال تخمدان و ارتباط آن با شاخص های کلینیکوپاتولوژیک

دکتر سیما کدخدایان^۱، دکتر کامران غفارزادگان^۲، دکتر فاطمه همایی^{۳*}،
دکتر حبیب الله اسماعیلی^۴، دکتر شیرین ترابی^۵

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، بیمارستان قائم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. متخصص آناتوموپاتولوژی و کلینیکوپاتولوژی، گروه تحقیق و آموزش، بیمارستان رضوی، مشهد، ایران.
۳. دانشیار گروه رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان قائم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشیار گروه آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. رزیدنت زنان و مامایی، بیمارستان قائم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۸/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۱۸

خلاصه

مقدمه: سرطان تخمدان معمولاً در مراحل پیشرفته تشخیص داده می شود و مطالعه بر روی فاکتورهای مختلف جهت تشخیص زودرس این سرطان با ارزش می باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان بروز HER-2/neu و P16 در تومورهای اپی تلیال تخمدان و رابطه آن با شاخص های کلینیکوپاتولوژیک انجام شد.

روش کار: این مطالعه توصیفی- تحلیلی و مقطعی بر روی ۵۰ بلوک پارافینی تومورهای اپی تلیال تخمدان که از آرشیو بخش آسیب شناسی بیمارستان های امید و قائم (عج) مشهد طی سال های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۲ به دست آمده بود، انجام شد. پس از برش و تهیه اسلایدهای مناسب و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی آن ها، اسلایدها توسط یک پاتولوژیست باتجربه تفسیر شدند. اطلاعات مربوط به بیماران از پرونده های آن ها در بخش انکولوژی بیمارستان قائم (عج) استخراج شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون های آماری کروسکال والیس، من ویتنی، تی تست و کای اسکور انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در این مطالعه شایع ترین تومور اپی تلیال تخمدان، سرور آدنوکارسینوم (۶۴٪) بود. P16 در ۳۲٪ از تومورها بیان شده بود و بروز آن با مرحله بیماری و بقاء کلی بیماران ارتباط داشت (p=۰/۰۴، p=۰/۰۰۱). HER-2 در ۲۸٪ موارد بیان شده بود و بیان آن با نوع هیستولوژیک تومور ارتباط داشت (p=۰/۰۳). اما بین بروز آن با بقاء کلی بیماران (p=۰/۰۷) و مرحله بیماری (p=۰/۷۰) ارتباطی مشاهده نشد.

نتیجه گیری: با توجه به رابطه معنادار بیان P16 با مرحله بیماری و بقای کلی بیماران، بیان P16 به عنوان یک شاخص پیش بینی کننده بقاء کلی و مرحله بیماری به شمار می رود. در حالی که از بررسی بروز HER-2 نمی توان به عنوان شاخص پروگنوستیک بقاء کلی استفاده کرد.

کلمات کلیدی: ایمونوهیستوشیمی، تومور اپی تلیال تخمدان، P16، HER-2/neu

* نویسنده مسئول مکاتبات: فاطمه همایی؛ بیمارستان قائم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۱۱۰۲۶۷۵؛ پست الکترونیک: homaeeef@mums.ac.ir

مقدمه

سرطان تخمدان، هفتمین سرطان شایع زنان و پنجمین علت مرگ ناشی از بدخیمی به شمار می رود که احتمال بروز آن در طول زندگی هر زن، ۱ تا ۱/۵ درصد می باشد. میزان شیوع تومورهای اپی تلیال تخمدان بدین صورت ذکر شده است که تومورهای نوع سرروز ۷۵٪، موسینوز ۲۰٪، اندومتروئید ۲٪ و کارسینوم سلول روشن و کارسینوم تمایز نیافته هر کدام کمتر از ۱٪ می باشند (۱-۳). از آنجایی که علائم سرطان تخمدان در مراحل اولیه بیماری غیر اختصاصی است، اغلب بیماران در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه می کنند که در این صورت بقاء بیماران کوتاه و احتمال مرگ در آن ها به ۵٪/۰/۵ می رسد (۴، ۵). بنابراین اهمیت تشخیص زودرس آن بر هیچ کس پوشیده نیست. عوامل بیولوژیکی متعددی در پیدایش و پیشرفت این سرطان دخیل هستند که یکی از آن ها، پروتئین HER-2¹/neu می باشد (۶). این پروتئین در ۳۰٪ موارد سرطان پستان بروز می کند و بروز آن با پیش آگهی بیماری ارتباط دارد (۷-۹). اما در مورد نقش HER-2 در سرطان تخمدان، هنوز سؤالات زیادی وجود دارد که باید به آن ها پاسخ داده شود. در مطالعه هوگال و همکاران (۲۰۰۳) بین بیان HER-2 و بقاء بیماران ارتباطی مشاهده نشد و نتیجه گرفتند که بیان HER-2 در بیماران مبتلا به تومور اپی تلیال تخمدان، یک فاکتور پیش بینی کننده نیست (۱۰). مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۱۴) نیز نشان داد که احتمالاً بیان HER-2، تأثیر معنی داری بر بقاء بیماران مبتلا به سرطان تخمدان ندارد (۱۱).

پروتئین P16، یکی از تنظیم کننده های چرخه سلولی است که به عنوان سرکوب کننده تومور، نقش خود را ایفا می کند (۱۲). مطالعات نشان داده اند که احتمالاً موتاسیون پروموتور آن در ایجاد سرطان تخمدان نقش دارد. مطالعه جیوردانو و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که میزان بیان P16 با مرحله بیماری ارتباط دارد و به طور مثبت و معنی داری با پروگنوز ضعیف بیماری در ارتباط است (۱۳). همچنین مطالعه خوجا و همکاران

(۲۰۰۷) نشان داد که بیان بالاتر P16 با بقاء پایین تر بیماران مبتلا به کارسینوم تخمدان پیشرفته همراه است (۱۴).

لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان بروز HER-2/neu و P16 در تومورهای اپی تلیال تخمدان و نقش آن ها در پیشرفت بیماری انجام شد.

روش کار

این مطالعه توصیفی- تحلیلی و مقطعی ۱۳۹۲ بر روی ۵۰ بلوک پارافینی تومورهای اپی تلیال تخمدان که از آرشیو بخش آسیب شناسی بیمارستان های امید و قائم (عج) مشهد طی سال های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۲ به دست آمده بود، انجام شد. ابزار گردآوری داده ها بر پایه پرسشنامه و مشاهده و شیوه گردآوری داده ها، آزمایشگاهی و استفاده از پرونده بیماران بود. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد رسید.

ابتدا حجم نمونه بر اساس مطالعه وانگ^۲ (۲۰۱۴) (۱۱) محاسبه شد و ۵۰ مورد لام از انواع تومور اپی تلیال تخمدان تأیید شده (اعم از خوش خیم، بوردرلاین و بدخیم) به روش نمونه برداری آسان انتخاب شدند. سپس بر اساس معیارهای زیر، بلوک مناسب حاوی تومور جدا شد. معیارهای انتخاب بلوک مناسب شامل: بیش ترین بافت تومورال و حداقل میزان نکروز بود.

از این ۵۰ تومور اپی تلیال: ۳ مورد نوع خوش خیم (۲ مورد سیستادنوم سرروز و ۱ مورد سیستادنوم موسینوز)، ۴ مورد سرروز کارسینوم بوردرلاین و ۴۳ مورد تومور بدخیم شامل ۳۲ مورد سیستادنوکارسینوم سرروز، ۷ مورد سیستادنوکارسینوم موسینوز، ۲ مورد کارسینوم اندومتروئید، ۲ مورد کارسینوم سلول روشن بودند.

سپس از کیت هرسپت شرکت داکو (اروپا) که یک آزمون سنجش نیمه کمی ایمونوهیستوشیمیایی است، برای تعیین بیان HER-2 و از کیت P16INK4A کد ۵۳۳۴ شرکت داکو برای تعیین بیان P16 استفاده شد. سپس نتایج به ۲ گروه کلی رنگ پذیری مثبت و منفی تقسیم شد. در مورد HER-21، اسلایدهایی که

² Wang

¹ human epidermal growth factor receptor 2

یافته ها

در این مطالعه میانگین سن افراد مبتلا $50/4 \pm 13/5$ سال و طیف سنی بیماران بین ۷۱-۱۹ سال بود و گروه سنی اکثر بیماران (۵۴٪) در محدوده ۶۰-۴۱ سال بود. از ۵۰ مورد تومور اپی تلیال تخمدان در این مطالعه، ۳۲ مورد (۶۴٪) سرور آدنوکارسینوم (شایعترین تومور اپی تلیال تخمدان)، ۷ مورد (۱۴٪) موسینوز آدنوکارسینوم، ۲ مورد (۴٪) کارسینوم اندومتروئید، ۲ مورد (۴٪) سلول روشن، ۴ مورد (۸٪) تومور سرور کارسینوم بوردرلاین و ۳ مورد (۶٪) تومور خوش خیم تخمدان (۲ مورد سیستماتنوم سرور و ۱ مورد سیستماتنوم موسینوز) وجود داشت.

از نظر مراحل مختلف بیماری، ۱ نفر (۲/۱٪) از بیماران در مرحله یک، ۱۳ نفر (۲۷/۷٪) در مرحله دو، ۳۰ نفر (۶۳/۸٪) در مرحله سه و ۳ نفر (۶/۴٪) در مرحله چهار بیماری مراجعه کرده بودند. قابل ذکر است که در این مطالعه از بین تومورهای تخمدان، ۳ مورد تومور خوش خیم وجود داشت که در مرحله بندی در نظر گرفته نشدند.

طیف مدت زمان پیگیری بیماران مبتلا به تومور بدخیم تخمدان ۶۰-۶ ماه و میانگین زمان پیگیری $10/3 \pm 27/7$ ماه بود.

احتمال بقاء کلی ۲۴ ماهه و ۶۰ ماهه بیماران به ترتیب ۷۰٪ و ۲۰٪ بود و بقاء بدون عود بیماری ۲۴ ماهه، ۴۲٪ و ۶۰ ماهه، ۱۷٪ بود.

از بین انواع تومورهای اپی تلیال تخمدان، P16 در ۴۶/۸٪ موارد آدنوکارسینوم سرور و در ۲۵٪ موارد سرور کارسینوم بوردرلاین مثبت بود، در حالی که در هیچ یک از انواع تومورهای اندومتروئید، کارسینوم سلول روشن و تومور خوش خیم P16 مثبت نشد. به طور کلی P16 در ۱۶ مورد (۳۲٪) مثبت شده بود.

ارتباط بیان P16 با مرحله بیماری در جدول ۱ نشان داده شده است. بر اساس این جدول و با حذف سه تومور خوش خیم در مرحله بندی و با استفاده از آزمون من ویتنی، در موارد P16 مثبت، مراحل بالاتری از بیماری نسبت به موارد P16 منفی وجود داشت که این ارتباط از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/04$).

رنگ آمیزی مثبت داشتند، بر اساس رنگ پذیری سیتوپلاسمی و غشایی به ۲ گروه تقسیم شدند. در مورد P16 نیز وجود یا فقدان رنگ آمیزی سیتوپلاسمی و هسته ای در نظر گرفته شد.

نتایج مثبت مربوط به HER بر اساس شدت رنگ پذیری به ۳ گروه رنگ پذیری خفیف، متوسط و شدید و بر اساس توزیع رنگ پذیری غشاء سلولی به ۴ گروه منفی (رنگ پذیری در ۰ تا ۱۰ درصد سلول ها)، +۱ رنگ پذیری در ۱۱-۵۰ درصد سلول ها، +۲، ۵۱-۷۵ درصد سلول ها مثبت و +۳ رنگ پذیری در ۷۶ تا ۱۰۰ درصد سلول ها مثبت شد. در گروه P16 نیز بیان P16 به عنوان یافته مثبت تلقی شد.

شاخص های کلینیکی و پاتولوژیک مطالعه اعم از سن بیماران، نوع تومور اپی تلیال تخمدان و مرحله بیماری، از پرونده بیماران موجود در بخش انکولوژی بیمارستان قائم (عج) استخراج شد. احتمال بقاء بیماران مبتلا به تومور بدخیم تخمدان در طول پیگیری (۶۰-۶ ماه) از دو جهت بررسی شد: ۱- بقاء بدون عود بیماری طی مدت ۲۴ ماه و ۶۰ ماه، ۲- بقاء کلی بیماران طی مدت ۲۴ ماه و ۶۰ ماه. آنالیز بقاء با استفاده از آزمون کاپلان-مایر و تست لوگ رنک^۱ انجام شد.

از بین ۴۷ بیمار مبتلا به تومور بدخیم تخمدان (با حذف ۳ مورد تومور خوش خیم در محاسبه احتمال بقاء) در طی مدت پیگیری بیماران، ۲۸ مورد (۵۹/۵٪) فوت کردند. سپس بیماران زنده طی مدت مذکور از نظر زمان عود بیماری بررسی شدند. از بین ۱۹ بیمار زنده، در ۱۳ نفر (۲۷/۶٪) عود بیماری مشاهده شد، در حالی که در ۶ نفر (۱۲/۹٪) بیماری عود نداشت.

داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون های آماری کروسکال والیس، من ویتنی، تی تست و کای اسکوئر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت توصیف ویژگی های فردی بالینی و پاراکلینیکی بیماران از روش های آماری توصیفی مانند جداول فراوانی و توصیف داده ها استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

¹ Log Rank

جدول ۱: توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب بیان P16 و مرحله بیماری

| مرحله تومور | P16 مثبت تعداد (درصد) | P16 منفی تعداد (درصد) | کل تعداد (درصد) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| یک | ۰ (۰/۰) | ۱ (۱) | ۱ (۲/۱) |
| دو | ۲ (۱۲/۵) | ۱۱ (۳۲/۴) | ۱۳ (۲۷/۷) |
| سه | ۱۳ (۸۱/۳) | ۱۷ (۵۰/۰) | ۳۰ (۶۳/۸) |
| چهار | ۱ (۶/۳) | ۲ (۵/۹) | ۳ (۶/۴) |
| کل | ۱۶ (۱۰۰) | ۳۱ (۱۰۰) | ۴۷ (۱۰۰) |

ارتباط بیان P16 با احتمال بقاء کلی بیماران و احتمال بقاء بدون عود بیماری در جدول ۲ نشان داده شده است. بر اساس این جدول و با استفاده از آزمون کاپلان مایر، بقاء کلی ۲۴ ماهه و ۶۰ ماهه بیماران P16 مثبت از بیماران P16 منفی کمتر بود و از نظر آماری معنی دار بود ($p=۰/۰۰۱$)، در حالی که بر اساس همین آزمون، احتمال بقاء بدون عود بیماری طی ۲۴ ماه و ۶۰ ماه در بیماران P16 مثبت کمتر از موارد منفی بود که از نظر آماری معنی دار نبود ($p=۰/۲۵$).

جدول ۲: احتمال بقاء کلی و بقاء بدون عود بیماری در بیماران تحت مطالعه بر حسب بیان P16

| مدت پیگیری (ماه) | احتمال بقاء کلی | | احتمال بقاء بدون عود بیماری | | سطح معنی داری |
|------------------|-----------------|----------|-----------------------------|----------|---------------|
| | P16 مثبت | P16 منفی | P16 مثبت | P16 منفی | |
| ۲۴ | ٪۴۲ | ٪۸۶ | ٪۳۳ | ٪۴۷ | ۰/۰۰۱ |
| ۶۰ | ٪۸ | ٪۱۷ | ٪۵ | ٪۲۲ | ۰/۲۵ |

در رابطه با شدت رنگ پذیری جزء غشایی HER-2 و نوع تومور، آزمون کروسکال والیس نشان داد که از بین این تومورها، بیشترین شدت مثبت شدن جزء غشایی (+۳ و +۲) HER-2 در تومور بوردرلاین (۷۵٪)، تومورهای اندومتریئید (۵۰٪) و سرروز آدنوکارسینوم (۳۱/۳٪) بود. در حالی که در تومورهای سلول روشن،

موسینوز آدنوکارسینوم و تومورهای خوش خیم، جزء غشایی با شدت خفیف (+۱ و ۰) بروز کرده بود که از نظر آماری معنی دار بود ($p=۰/۰۳$).

با توجه به اینکه بیان با شدت های +۲ و +۳ جزء مثبت در نظر گرفته می شود، بنابراین جزء غشایی HER-2 در ۲۸٪ بیماران مثبت بود. در رابطه با شدت بیان جزء غشایی HER-2 و ارتباط آن با مرحله بیماری، آزمون کروسکال والیس نشان داد که بیشترین شدت بیان جزء غشایی HER-2 در مرحله سه مشاهده شد که از نظر آماری معنی دار نبود ($p=۰/۷۰$) (جدول ۳).

جدول ۳: توزیع فراوانی جز غشایی HER-2 به تفکیک شدت بیان آن و مرحله بیماری

| مرحله | منفی تعداد (درصد) | +1 تعداد (درصد) | +2 تعداد (درصد) | +3 تعداد (درصد) | کل تعداد (درصد) |
|-------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| یک | ۱ (۱۰۰) | ۰ (۰/۰) | ۰ (۰/۰) | ۰ (۰/۰) | ۴ (۱۰۰) |
| دو | ۶ (۴۶/۲) | ۴ (۳۰/۸) | ۳ (۲۳/۱) | ۰ (۰/۰) | ۱۳ (۱۰۰) |
| سه | ۱۳ (۴۳/۳) | ۷ (۲۳/۳) | ۷ (۲۳/۳) | ۳ (۱۰/۰) | ۳۰ (۱۰۰) |
| چهار | ۲ (۶۶/۷) | ۰ (۰/۰) | ۱ (۳۳/۳) | ۰ (۰/۰) | ۳ (۱۰۰) |
| کل | ۲۲ (۵۰/۰) | ۱۱ (۲۲/۰) | ۱۱ (۲۲/۰) | ۳ (۶/۰) | ۴۷ (۱۰۰) |

همچنین بر اساس آزمون کاپلان مایر، احتمال بقاء کلی بیماران طی مدت ۲۴ ماه و ۶۰ ماه در موارد مثبت جزء غشایی HER-2، نسبت به موارد منفی کمتر بود که از نظر آماری معنی دار نبود ($p=۰/۰۷$) (جدول ۴). احتمال بقاء بدون عود بیماری نیز در بیماران با جزء غشایی مثبت نسبت به موارد منفی کمتر بود که از نظر آماری معنی دار نبود ($p=۰/۶۴$) (جدول ۴).

جدول ۴: احتمال بقاء کلی و بقاء بدون عود بیماری در بیماران تحت مطالعه بر حسب بیان جزغشایی HER-2

| سطح معنی داری | احتمال بقاء بدون عود بیماری | | احتمال بقاء کلی | | مدت پیگیری (ماه) |
|---------------|-----------------------------|------------|-----------------|------------|------------------|
| | HER-2 منفی | HER-2 مثبت | HER-2 منفی | HER-2 مثبت | |
| 0.07 | ٪۴۵ | ٪۴۰ | ٪۸۸ | ٪۵۷ | ۲۴ |
| 0.64 | ٪۲۲ | ٪۱۳ | ٪۲۹ | ٪۲۵ | ۶۰ |

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی تعیین میزان مارکرهای HER-2 و P16 در تومورهای اپی تلیال تخمدان و ارتباط آن با شاخص های کلینیکی و پاتولوژیک اعم از مرحله بیماری، نوع هیستولوژیک تومور و بقاء بیماران طی مدت مطالعه انجام شد.

در این مطالعه، به طور کلی P16 در ۱۶ مورد (٪۳۲) مثبت شده بود. در مقالات مختلف میزان بروز P16 در کارسینوم تخمدان متفاوت بود. در مطالعه خوجا و همکاران (۲۰۰۷) در نروژ سطح بالای P16 در ٪۳۱ موارد کارسینوم پیشرفته تخمدان بیان شده بود (۱۴) و در مطالعه دونگ و همکاران (۱۹۹۷)، P16 تنها در ٪۱۱ تومورهای بدخیم تخمدان منفی بود و هیچ یک از تومورهای خوش خیم تخمدان آن را بروز نداده بودند (۱۵). از بین انواع تومورهای اپی تلیال تخمدان، P16 در ٪۴۶/۸ موارد آدنوکارسینوم سروز و در ٪۲۵ موارد سروز کارسینوم بوردرلاین مثبت بود، در حالی که در هیچ یک از انواع تومورهای اندومتروئید، کارسینوم سلول روشن و تومور خوش خیم P16 مثبت نشد. در مطالعه انیل و همکار (۲۰۰۶) نیز P16 مثبت در اغلب موارد آدنوکارسینوم های متاستاتیک از سرویکس به تخمدان گزارش شده بود (۱۶).

در مطالعه حاضر در موارد P16 مثبت، مراحل بالاتری از بیماری نسبت به موارد P16 منفی وجود داشت (p=۰/۰۴) که این ارتباط از نظر آماری معنی دار بود. اما مطالعه سورویاک و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که شدت بیان P16 هیچ ارتباطی با درجه تومور ندارد (۱۷). اما مطالعه انیل و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که درجه بالای کارسینوم سروز تخمدان به طور معناداری نشان دهنده بیان بالاتر P16 می باشد (۱۸).

همچنین در این مطالعه بقاء کلی ۲۴ ماهه و ۶۰ ماهه بیماران P16 مثبت از بیماران P16 منفی کمتر بود که از نظر آماری معنی دار بود (p=۰/۰۰۱). در حالی که احتمال بقاء بدون عود بیماری طی ۲۴ ماه و ۶۰ ماه در بیماران P16 مثبت کمتر از موارد منفی بود که البته از نظر آماری معنی دار نبود (p=۰/۲۵). در مطالعه کوموس و همکاران (۲۰۰۷) گزارش شد که بیماران مبتلا به سرطان تخمدان در مرحله پیشرفته با میزان متوسط بیان P16 بقاء بهتری نسبت به میزان کم یا زیاد P16 دارند (۱۹).

در این مطالعه بیش ترین شدت مثبت شدن جزء غشایی (+۳ و +۲) HER-2 در تومور بوردرلاین (٪۷۵)، تومورهای اندومتروئید (٪۵۰)، و سروز آدنوکارسینوم (٪۳۱/۳) بود. در حالی که در تومورهای سلول روشن، موسینوز آدنوکارسینوم و تومورهای خوش خیم، جزء غشایی با شدت خفیف (+۱ و ۰) بروز کرد که از نظر آماری معنی دار بود (p=۰/۰۳). در مطالعه کورونادو مارتین^۱ و همکاران (۲۰۰۷)، HER-2 در ٪۲۴/۲ تومورهای تخمدان بیان شده بود و بیان آن محدود به تومور سلول روشن و تمایز نیافته بود. به علاوه HER-2 در هیچ یک از تومورهای خوش خیم تخمدان بیان نشده بود (۲۰). در مطالعه مارشال و همکاران (۲۰۰۴) نیز HER-2 در ٪۶/۷ از تومورهای تخمدان بیان شده بود و در تومورهای بوردرلاین با آن مواجه نشده بودند (۲۱).

از آنجایی که بیان با شدت های +۲ و +۳ جزء مثبت در نظر گرفته می شود، جزء غشایی HER-2 در ٪۲۸ بیماران مثبت بود. همچنین بیش ترین شدت بیان جزء غشایی HER-2 در مرحله سه مشاهده شد (p=۰/۷۰). در مطالعه Eltabbakh در سال ۱۹۹۷ در آمریکا، HER-2 در ٪۲۵-۲۰ تومورهای بوردرلاین (به

¹ Coronado Martín

پژوهش و تحقیق ارائه دهد. امید است با پیدا کردن تأثیر فاکتورهای مختلف جهت تشخیص زودرس سرطان تخمدان گام های مؤثری برداشته شود.

نتیجه گیری

با توجه به رابطه معنادار بیان P16 با مرحله بیماری و بقای کلی بیماران، بیان P16 به عنوان یک شاخص پیش بینی کننده بقای کلی و مرحله بیماری به شمار می رود. در حالی که شدت بروز غشاء HER-2 با مراحل مختلف بیماری و انواع آسیب شناسی تومور و بقای کلی و بقای بدون بیماری متفاوت بود هرچند که تفاوت فوق از نظر آماری معنا دار نبود و نمی توان از آن به عنوان شاخص پروگنوستیک بقای کلی استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات و همکاری گروه محترم آسیب شناسی تشکر و قدردانی می گردد.

خصوص نوع سروموسینوز) بیان شده بود و بیان آن با مراحل بالاتر بیماری همراه بود (۲۲). مطالعه رینر و همکاران (۲۰۰۴) نیز نشان داد که بین بیان HER-2 و مرحله تومور ارتباط معنی داری وجود دارد (۲۳). در این مطالعه، احتمال بقای کلی بیماران و احتمال بقای بدون عود بیماری طی مدت ۲۴ ماه و ۶۰ ماه در مواردی که جزء غشایی HER-2 مثبت بود، نسبت به موارد منفی کمتر بود، ولی از نظر آماری معنی دار نبود. همچنین در مطالعات زیادی ذکر شده است که از بیان HER-2 نمی توان به عنوان شاخص پیش بینی کننده بقای بیماران مبتلا به تومور تخمدان استفاده کرد (۲۴-۲۶). اگرچه برخی مطالعات دیگر گزارش کرده اند که بیان HER-2 به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک مستقل بر روی بقای مؤثر است (۲۷).

با توجه به اینکه این مطالعه به روش هیستوشیمی و بر روی ۵۰ بیمار انجام شده است، امید است مطالعات آینده به روش FISH و بر روی تعداد بیشتری از بیماران انجام شود تا در جهت تعیین نقش بیان HER-2 در این زمینه نتایج جدیدی را به دنیای

منابع

1. Berek JS. Berek & Novak's gynecology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 133-46.
2. Rock JA, Jones HW. TeLinde's Operative Gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.1487-96.
3. Berton-Rigaud D1, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCI) Consensus Review for Uterine and Ovarian Carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.
4. Harter P1, Gershenson D, Lhomme C, Lecuru F, Ledermann J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCI) Consensus Review for Ovarian Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Ovarian Tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.
5. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 135(2):223-30
6. Tangjitgamol S, Tanvanich S, Srijaipracharoen S, Manusirivithaya S. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/ neu in primary and extra-corporeal endometrial cancer. *Histol Histopathol* 2013;28(6):787-94.
7. Mamani-Cancino AD, Veloz-Martínez MG, Casasola-Busteros I, Moctezuma-Meza C, García-Cebada JM. [Frequency factor Her-2/neu overexpression in patients with breast cancer]. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82(6):369-76.(Spanish).
8. Wang Y1, Zhang XR, Fu J, Tan W, Zhang W. [Prognostic value of expression of FASE, HER-2/neu, bcl-2 and p53 in stage I non-small cell lung cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*.2004;26(6):369-72.(Chinese).
9. Zahir ST, Tafti HF, Rahmani K. Overexpression of HER-2/neu in patients with prostatic adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(15):6425-8.
10. Høgdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Bock JE, Glud E, et al. Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic

- value in patients with ovarian carcinoma: from the Danish MALOVA Ovarian Cancer Study. *Cancer* 2003;98(1):66-73.
11. Wang Y1, Wang D, Ren M. Prognostic value of HER-2/neu expression in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35(1):33-8.
 12. Bhagat R1, Kumar SS, Vaderhobli S, Premalata CS, Pallavi VR, Ramesh G, et al. Epigenetic alteration of p16 and retinoic acid receptor beta genes in the development of epithelial ovarian carcinoma. *Tumour Biol* 2014;35(9):9069-78.
 13. Giordano G1, Azzoni C, D'Adda T, Rocco A, Gnetti L, Froio E, et al. Human papilloma virus (HPV) status, p16INK4a, and p53 overexpression in epithelial malignant and borderline ovarian neoplasms. *Pathol Res Pract* 2008;204(3):163-74.
 14. Khouja MH1, Baekelandt M, Nesland JM, Holm R. The clinical importance of Ki-67, p16, p14, and p57 expression in patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(4):418-25.
 15. Dong Y, Walsh MD, McGuckin MA, Gabrielli BG, Cummings MC, Wright RG, et al. Increased expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 2 (CDKN2A) gene product P16INK4A in ovarian cancer is associated with progression and unfavourable prognosis. *Int J Cancer* 1997;74(1):57-63.
 16. O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2006;13(1):8-15.
 17. Surowiak P1, Materna V, Maciejczyk A, Pudelko M, Suchocki S, Kedzia W, et al. Decreased expression of p16 in ovarian cancers represents an unfavourable prognostic factor. *Histol Histopathol* 2008;23(5):531-8.
 18. O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE, Deavers MT, Malpica A, McCluggage WG. High-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly higher p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous borderline tumor. *Histopathology* 2007; 50: 773-9.
 19. Kommoss S, du Bois A, Ridder R, Trunk MJ, Schmidt D, Pfisterer J, Kommoss F. the AGO-OVAR. Independent prognostic significance of cell cycle regulator proteins p16(INK4a) and pRb in advanced-stage ovarian carcinoma including optimally debulked patients: a translational research subprotocol of a randomised study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 306-13.
 20. Coronado Martín PJ1, Fasero Laiz M, García Santos J, Ramírez Mena M, Vidart Aragón JA. [Overexpression and prognostic value of p53 and HER2/neu proteins in benign ovarian tissue and in ovarian cancer]. *Med Clin (Barc)* 2007;128(1):1-6.(Spanish).
 21. Wu Y1, Soslow RA, Marshall DS, Leitaio M, Chen B. Her-2/neu expression and amplification in early stage ovarian surface epithelial neoplasms. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):570-5.
 22. Eltabbakh GH, Belinson JL, Kennedy AW, Biscotti CV, Casey G, Tubbs RR. p53 and HER-2/neu overexpression in ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1997;65(2):218-24.
 23. Riener EK, Arnold N, Kommos F, Lauinger S, Pfisterer J. The prognostic and predictive value of immunohistochemically detected HER-2/neu overexpression in 361 patients with ovarian cancer: a multicenter study. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):89-94.
 24. Steffensen KD1, Waldstrøm M, Brandslund I, Jakobsen A. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(6):1040-7.
 25. Hoopmann M1, Sachse K, Valter MM, Becker M, Neumann R, Ortmann M, et al. Serological and immunohistochemical HER-2/neu statuses do not correlate and lack prognostic value for ovarian cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010;19(6):809-15.
 26. Ferrero A1, Dompè D, Ravarino N, Ramella A, Fuso L, Maggiorotto F, et al. Angiogenesis and molecular markers in advanced epithelial ovarian cancer: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 2011;123(2):301-7.
 27. Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, Perdelli L, Papadia A, Lorenzi P, et al. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. *Clinical study. Oncology* 2005;68(2-3):154-61.