

مقاله اصلی

بررسی ایمونوهیستولوژیک بیان HER2 و P53 در مننژیوم و ارتباط آنها با درجه هیستولوژیک

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۶/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۷/۰۵

خلاصه

مقدمه

مننژیوم شایع‌ترین تومور داخل جمجمه‌ای اولیه با فراوانی قریب ۳۰٪ می‌باشد. سیستم تقسیم بندی WHO 2007 مننژیوم را به سه درجه تقسیم کرده است. عود زود هنگام شایع‌ترین سناریوی شکست درمان جراحی مننژیوم است. HER2 یک پروتئین غشایی با فعالیت تیروزین کینازی می‌باشد که در سرطان‌های مختلف از جمله آدنوکارسینوم پستان افزایش بیان آن مشاهده شده است و هدف درمان دارویی با Herceptin می‌باشد. P53 یک ژن سرکوب کننده تومور است که به DNA متصل شده و در صورت اشتباه در همانندسازی با مکانیسم ناشناخته از ادامه سیکل تقسیم سلول جلوگیری میکند. موتاسیون ژن آن منجر به بیان بیش از حد آن و ایجاد تومورهای مختلف در انسان میشود. مطالعه حاضر به بررسی رابطه بین بیان HER2 و P53 و درجه هیستولوژیک و رفتار نامطلوب (عود) مننژیوم می‌پردازد.

روش کار

۵۳ بلوک پارافینی مننژیوم انتخاب و بیان HER2 و P53 در آن با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی بررسی شد.

نتایج

از ۴۴ مورد مننژیوم درجه یک (خوش خیم) و بدون عود تنها ۴ (۹٪) مورد دارای بیان HER2 و ۲ مورد (۴/۵٪) دارای بیان P53 بودند، از میان ۱۳ مورد دارای درجه هیستولوژیک دو و سه (آتیپیک یا آناپلاستیک) و یا خوشخیم دارای عود ۴ مورد (۳۰٪) بیان HER2 و ۴ مورد (۳۰٪) بیان P53 دارند که این اختلاف از نظر آماری معنادار نیست، هرچند بطور کلی بیان این دو مارکر با افزایش درجه تومور و سابقه عود افزایش نشان میدهد. از بین ۸ مورد که HER2 را بیان کرده اند ۴ مورد (۵۰٪) بیان P53 نیز داشتند و از بین ۴۹ مورد که بیان HER2 نداشتند تنها ۲ مورد (۴٪) P53 را بروز دادند لذا بین بیان HER2 و P53 رابطه آماری معنادار دیده می‌شود (p-value=۰/۰۰۲).

بین بیان HER2 و P53 و سن بیماران، موقعیت مکانی تومور، جنسیت بیمار از نظر آماری رابطه معنادار یافت نشد.

نتیجه گیری

در مننژیوم‌هایی که درجه هیستولوژیک تومور مورد شک است خصوصاً در مواردی که تعداد میتوز در حد مرزی می‌باشد رنگ آمیزی HER2, P53 ممکن است در افتراق موارد بینابینی مورد استفاده قرار گرفته، در برخی بیماران پلان درمانی را تغییر دهد و لزوم رادیوتراپی پس از جراحی را خاطر نشان سازد.

کلمات کلیدی

مننژیوم، P53، HER2، neu

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

سید عباس طباطبایی یزدی^۱

نوید فتحی^{۲*}

لیدا جراحی^۳

مهدی فروغیان^۴

هادی رزمآرا^۵

فرزانه فرزام^۵

معصومه صفایی^۵

مهسا اکبری^۵

۱-ریس گروه بخش پاتولوژی دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲-متخصص پاتالوژی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران.

۳-استاد گروه پزشکی اجتماعی

۴-استاد یار گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد.

۵-دستیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

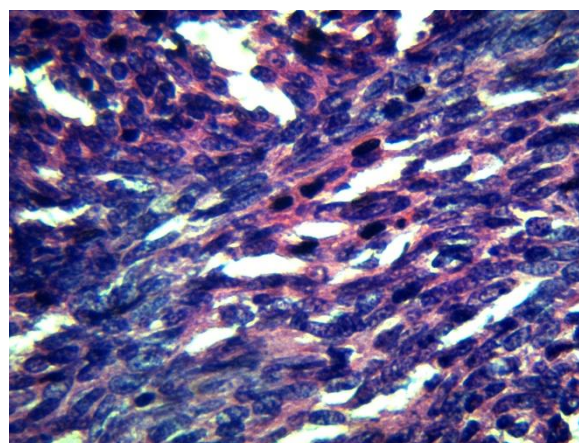
* مشهد، حاشیه انتهای بلوار سجاد، پلاک ۴۵۸

تلفن: 09153035469

Email: naveedfathee@yahoo.com

مقدمه

مننژیوم، تومور اولیه خوشخیم شایع اینتراکرانیا (۱۵٪ الی ۳۰٪) از منشا سلول‌های آراکنوئیدال می‌باشد و عموماً در بالغین میانسال و بیشتر در زنان بروز می‌کنند که در اکثر موارد در صورت انجام عمل جراحی و رزکسیون کامل تومور درمان قطعی میسر خواهد بود (۱-۳). اما ماهیت همه انواع آن یکسان نبوده و در مواردی عود زودرس و متاستاز دوردست و گسترش از طریق مایع مغزی نخاعی مشاهده می‌شود. متاسفانه روش قطعی برای پیشبینی عوارضی از این دست وجود ندارد. مننژیوم‌ها بر اساس دسته‌بندی سازمان جهانی بهداشت سال ۲۰۰۷ و براساس نمای آناپلازی هیستولوژیک و یا رفتار تهاجمی بعضی از واریانت‌های هیستولوژیک به سه دسته تقسیم می‌شوند که عبارتند از خوشخیم (درجه ۱)، آتیپیک (درجه ۲) و آناپلاستیک (درجه ۳) (شکل ۱).



شکل ۱. مننژیوم بدخیم، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، بزرگنمایی ۴۰۰ برابر

این دسته بندی را در جدول شماره ۱ مشاهده می‌کنید. درجات بالاتر هیستولوژیک بطور کلی با احتمال عود و مرگ و میر بیشتر همراه هستند اما این ارتباط قطعی و صد درصد نبوده و مننژیوم خوشخیم متاستاز دهنده به خوبی شناخته شده است (۴). مخصوصاً در مرزهای تعداد میتوز شمارش شده که تعیین کننده اصلی گرید هیستولوژیک و تغییر روند پایش بیمار یا احتمالاً درمان رادیولوژیک می‌باشد، اهمیت یافتن مارکرهایی که

قدرت پیشگویی بهتر رفتار مننژیوم را داشته باشند ملموس تر است.

HER2 یک پروتین ترانس ممبران با فعالیت تیروزین کینازی است که ارتباط بروز بیش از حد آن با بدخیمی های مختلفی از جمله کانسر پستان، کولورکتال، تخمدان... و همچنین رفتار تهاجمی در این تومور ها به اثبات رسیده است. بررسی بیان HER2 در مننژیوم در تحقیقات انگشت شماری صورت گرفته و نتایج متناقض می‌باشد. جدای از بررسی بیان HER2 برای کمک به پیشبینی بهتر رفتار مننژیوم، می‌توان از این اطلاعات برای بررسی درمان‌های احتمالی در جهت تارگت تراپی بر علیه HER2 (آنتی بادی‌های منوکلونال انسانی- Herceptin) بهره برد (۹-۵).

مارکر ایمونوهیستوشیمی احتمالی دیگری که می‌تواند در پیشبینی رفتار مننژیوم کمک کننده باشد پروتئین P53 می‌باشد. ژن پروتئین P53 از دسته ژن‌های سرکوبگر تومور بوده و بر ارتباط آن با رفتار تهاجمی و پروگنوز بد در تومورهای مختلف تاکید شده است. هرچند که بیان P53 به‌عنوان یک فاکتور پروگنوستیک دیگر در برخی مطالعات ارتباط قطعی با درجه هیستولوژیک مننژیوم داشته ولی در همه مطالعات مخصوصاً در باره ارتباط آن با عود تومور اتفاق نظر وجود ندارد (۱۰)، لذا این مارکر در کنار HER2 مورد بررسی قرار گرفت.

جدول ۱: معیارهای درجه بندی هیستولوژیک مننژیوم WHO 2007

مننژیوم گرید یک (خوشخیم)	مننژیوم بدون ویژگی های ضایعات گرید دو یا سه
مننژیوم با تهاجم مغزی و/یا	مننژیوم با تهاجم مغزی و/یا
	۴ یا بیشتر ولی کمتر از ۲۰ میتوز در ۱۰ میدان بزرگ میکروسکوپی ^۱ و/یا
	۳ یا بیشتر از ویژگی های زیر:
	افزایش سلولاریته
	تغییرات سلول کوچک
	هسته های برجسته
	از دست دادن طرح سلولی (شیتینگ)
	نکروز غیر قابل توجه با آمبولیزاسیون قبل از عمل تومور و/یا
	زیر گروه کوردوئید یا کلیرسل

¹ High power field

مننژیوم گرید سه (آناپلاستیک) ۲۰ یا بیشتر میتوز در ۱۰ میدان بزرگ میکروسکوپی و/یا از دست دادن ویژگیهای افتراقی که منجر به ایجاد نمای شبه کارسینوم یا سارکوم یا ملانوم بشود و/یا زیر گروه رابدوئید یا پاپیلاری

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه گذشته نگر است که در آن بیان HER2 و P53 در مننژیوم و ارتباط بیان این مارکرها با درجه مننژیوم بر اساس تقسیم بندی WHO 2007 بررسی شد.

نمونه گیری غیر احتمالی مبتنی بر هدف از طریق بررسی پرونده های بایگانی بخش آسیب شناسی بیمارستان قائم مشهد بین سال های ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۴ صورت پذیرفت. ۵۷ بیمار که بر اساس پاسخ آسیب شناسی تشخیص پاتولوژیک مننژیوم داشته اند و تکمیل اطلاعات مورد نیاز در مطالعه از جمله عود تومور از طریق بررسی پرونده و تماس تلفنی میسر شد وارد مطالعه گردید و بلوک های پارافینی آنها استخراج شد.

معیارهای ورود به مطالعه از این قرار بود:

تومورهایی که بلوک پارافینی آنها بافت کافی برای بررسی ایمونوهیستوشیمی داشته باشد.

بیمارانی که پرونده بایگانی آنها کامل بوده (از جمله عود تومور) و اطلاعات لازم برای مطالعه را شامل باشد.

معیارهای خروج از مطالعه به شرح زیر بود:

تومورهایی که بر اساس نمای هیستولوژیک، رادیولوژیک و خصوصیات بالینی، تشخیص مننژیوم قطعی نباشد.

تومورهایی که به دلایل تکنیکی امکان رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی بلوک های پارافینی آنها امکان پذیر نباشد.

لام های بیماران از بایگانی بخش استخراج و دوباره مورد بررسی قرار گرفت. تشخیص و درجه هیستولوژیک و ساب تایپ هیستولوژیک گزارش شده دوباره توسط دو پاتولوژیست تایید شد.

بلاک های مناسب جهت انجام رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی انتخاب شدند. رنگ آمیزی برای جستجوی پروتئین P53 و HER2 با استفاده از کیت های شرکت دانمارکی DAKO به ترتیب با شماره کد (dot num: 8940016) A 0485 و (dot num: 7001) 7001 (dot num: 2490013) به روش زیر انجام گرفت. در

این پژوهش از آنتی بادی های بدون نیاز به رقیق سازی استفاده شد.

از بلوک پارافینی مربوطه برش های ۳ میکرونی بر روی لام های اکتیو (شارژدار) تهیه شد. سپس لام ها به مدت یک ساعت در فور به حرارت ۶۰ درجه سانتیگراد قرار داده شد و بعد آن مرحله دیپارافینه و هیدراتاسیون انجام شد. در مرحله بعد لام ها در محلول آنتی ژن رتریوال قرار داده شد و به مدت ۳۰ دقیقه در بن ماری جوش با حرارت ۹۴ تا ۹۸ درجه سانتی گراد قرار داده شد.

پس از سرد شدن لام ها به مدت ۱۵ دقیقه در آب مقطر و سپس در محلول بافر تریس شستشو داده شد. پس از آن در محیط سر بسته مرطوب محلول پراکسیداز روی لامها ریخته شد و پس از گذشت ده دقیقه لامها به مدت ۵ دقیقه با آب مقطر و سپس بافر تریس شستشو داده شد. آنتی بادی مورد نظر در محیط سر بسته مرطوب به مدت ۶۰ دقیقه روی لامها قرار گرفت و سپس لامها به مدت ۵ دقیقه با آب مقطر و سپس با بافر تریس شستشو داده شد. آنتی بادی ثانویه (EnVision) به مدت ۲۰ دقیقه روی لامها در محیط سر بسته مرطوب قرار گرفت و لامها به مدت ۵ دقیقه با آب مقطر و سپس تریس شستشو داده شد. محلول کروموژن به مدت ده دقیقه در محیط سر بسته مرطوب روی لامها قرار گرفته و سپس به مدت ۵ دقیقه با آب مقطر شستشو داده شد. پس از آن لامها به مدت ۵ دقیقه در محلول هماتوکسیلین مایر و سپس ۵ دقیقه با آب مقطر شستشو شد. در انتها لامها را به منظور دهیدراتاسیون نمونه ها در درصد های افزایش یابنده الکل به ترتیب ۷۰٪ - ۸۰٪ - ۹۰٪ - ۹۹٪ قرار داده شد و پس از خشک شدن لامل چسبانده شد.

در هر سری رنگ آمیزی از آدنوکارسینوم پستان HER2 مثبت و آدنوکارسینوم روده P53 مثبت بعنوان شاهد مثبت و از یک برداشت با حذف مرحله افزودن آنتی بادی اختصاصی اولیه به عنوان کنترل منفی استفاده شد. همچنین در هنگام مشاهده لامها از سلول های طبیعی منگوتلیال غیر تومورال به عنوان کنترل منفی داخلی بهره گرفته شد. طبقه بندی HER2 بر اساس معیار های مشخص خوانش آن در کانسر پستان (جدول ۲) انجام شد و همانند کانسر پستان نمره های ۲+ و ۳+، HER2 مثبت (شکل

۶ مورد (۱۰/۵٪) پروتئین P53 را بیان کردند. ۱ مورد (۱۰۰٪) در میان مننژیوم‌های آناپلاستیک و ۱ مورد (۱۱٪) در میان مننژیوم‌های آتیپیک و ۲ مورد (۶۶٪) در میان مننژیوم‌های خوش خیم دارای عود و ۲ مورد (۴/۵٪) در میان مننژیوم‌های خوش خیم بدون عود P53 را بیان کردند. این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست (جدول ۴).

همچنین از میان ۸ مورد توموری که HER2 را بیان کرده اند ۴ مورد بیان P53 نیز داشته اند. اما از میان ۴۹ موردی که بیان HER2 نداشته اند تنها ۲ مورد بیان P53 داشتند، این تفاوت از نظر آماری با انجام تست دقیق فیشر معنادار می‌باشد ($p=0/002$) (جدول ۵).

بین بیان HER2 و P53 و سایر پارامترهای جنس و سن و موقعیت مکانی تومور و نوع هیستولوژیک ارتباط معنادار یافت نشد.

جدول ۳. توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب بیان HER2 و

هیستولوژی-رفتار مننژیوم

هیستولوژی و رفتار بیان HER2	خوشخیم		خوشخیم		مجموع
	بدون عود	همراه عود	بدون عود	خوشخیم	
مثبت	۴	۱	۲	۱	۸
منفی	۴۰	۲	۷	۰	۴۹
مجموع	۴۴	۳	۹	۱	۵۷

جدول ۴. توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب بیان P53 و

هیستولوژی-رفتار مننژیوم

هیستولوژی و رفتار بیان P53	خوشخیم		خوشخیم		مجموع
	بدون عود	همراه عود	بدون عود	خوشخیم	
مثبت	۲	۲	۱	۱	۶
منفی	۴۲	۱	۸	۰	۵۱
مجموع	۴۴	۳	۹	۱	۵۷

۲) و نمره های ۰ و +۱، HER2 منفی در نظر گرفته شد چرا که رنگ پذیری ضعیف (SCORE 1+) اهمیت پروگنوستیک یا درمانی و همراهی با تغییرات ملکولی ندارد. رنگ پذیری P53 بر اساس حد آستانه رنگ آمیزی قوی هسته ای در بیشتر از ۵٪ هسته ها، توسط دو پاتولوژیست مورد خوانش قرار گرفت. نهایتاً داده‌ها به دقت وارد نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) شد و با استفاده از آزمون‌های آماری مختلف تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها انجام گرفت. P-Value کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲. سیستم نمره دهی واکنش ایمنولوژیک HER2

نمره (Score)	نماهای تشخیصی
۰	هیچ رنگی در غشای سیتوپلاسمی سلولها دیده نمیشود و یا در کمتر از ۱۰٪ سلولها دیده میشود.
+۱	رنگ پذیری ضعیف در بیشتر از ۱۰٪ سلولها دیده میشود
+۲	رنگ آمیزی ضعیف و یا متوسط تمام غشای سیتوپلاسمی در بیشتر از ۱۰٪ سلولها
+۳	رنگ آمیزی کامل و شدید غشای سیتوپلاسمی در بیشتر از ۳۰٪ سلولها

نتایج

تعداد کل بیماران ۵۷ مورد می‌باشد. ۴۲ (۷۴٪) بیمار زن و ۱۵ (۲۶٪) بیمار مرد میباشند. نسبت ابتلا زن به مرد ۲/۸۴ میباشند. کمترین و بیشترین سن مربوط به بیماران مذکر بوده (به ترتیب ۱۸ و ۸۳ ساله) و دامنه سنی بیماران ۶۵ سال است. متوسط سنی بیماران ۴۶/۹ سال است. ۱ مورد (۱/۸٪) مننژیوم آناپلاستیک و ۹ مورد (۱۵/۸٪) مننژیوم آتیپیک و ۳ مورد (۵/۳٪) مننژیوم خوشخیم دارای عود و ۴۴ مورد (۷۷/۲٪) مننژیوم خوشخیم بدون عود در مطالعه ما وجود داشت.

۸ مورد (۱۴٪) HER2 را بیان کردند. ۱ مورد (۱۰۰٪) در میان مننژیوم‌های آناپلاستیک و ۲ مورد (۲۲٪) در میان مننژیوم‌های آتیپیک و ۱ مورد (۳۳٪) در میان مننژیوم‌های خوشخیم دارای عود و ۴ مورد (۹٪) در میان مننژیوم‌های خوشخیم بدون عود HER2 را بیان کردند. این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست (جدول ۳).

نتوانست رابطه معنا دار بین بیان HER2 و درجه هیستولوژیک مننژیوما بدست آورد هرچند بر ارتباط بین عود و بیان HER2 تاکید می کند (۲۱). از طرفی وانگ و می در مطالعه خود بر روی ۸۰ مورد مننژیوم به موارد زیر دست می آید که تا حدودی مشابه مقادیر بدست آمده در مطالعه ماست.

درصد بیان HER2 در مطالعه وانگ و می:

۳ مورد از ۲۰ مورد مننژیوم خوشخیم بدون عود (۱۵٪)

۶ مورد از ۲۰ مورد مننژیوم خوشخیم همراه با عود (۳۰٪)

۷ مورد از ۲۰ مورد مننژیوم آتیپیک (۳۵٪)

۱۰ مورد از ۲۰ مورد مننژیوم بدخیم (۵۰٪)

همچنین او مانند ما تومورهای خوشخیم عود کننده را از تومورهای خوشخیم غیر عود کننده جدا کرده است و ارتباط معنا داری از نظر آماری بین افزایش بیان HER2 و درجه هیستولوژیک و عود نشان داده است (۲۲). وانگ در مقاله خود نتایج تحقیقات مختلف در این زمینه را مرور کرده و به تفاوت های فوق برخورد می کند (۲۳). عدم استفاده از آنتی بادی های یکسان و تفاوت در روندهای انجام ایمونوهیستوشیمی می تواند یکی از علل این نا همخوانی آماری در مطالعات مختلف از نظر شیوع بیان HER2 باشد. به هر روی وانگ و توو در مطالعه خارج از بدن بر روی سلول های تومورال مننژیوم نشان دادند که در گروه با بیان افزایش یافته HER2 مهاجرت و تکثیر سلول ها افزایش دارد و در صورتی که HER2 با واسطه interfering RNA مهار شود تکثیر سلولی کاهش یافته و آپوپتوز زود هنگام اتفاق می افتد.

ما، بین بیان افزایش یافته P53 و هیستولوژی یا رفتار نامطلوب (عود) تومور رابطه معنا دار نیافتیم ($p < 0.05$)، اما درصد بیان P53 در تومورهای دارای هیستولوژی یا رفتار نامطلوب (آتیپیک، آناپلاستیک و یا خوشخیم دارای عود) به طور متوسط ۳۰٪ و بیشتر از مننژیوم های خوشخیم بدون عود (۴/۵٪) است. در مطالعات مختلف در سراسر دنیا بر سر این موضوع نیز اتفاق نظر کامل وجود ندارد، در داخل کشور علیپور در مطالعه خود در دانشگاه علوم پزشکی مشهد بین درجه هیستولوژیک مننژیوم و بیان P53 رابطه معنا دار بدست آورده است در مطالعه وی

جدول ۵: توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب بیان HER2 و P53

بیان HER2	بیان P53		
	مثبت	منفی	مجموع
مثبت	۴	۴	۸
منفی	۲	۴۷	۴۹
مجموع	۶	۵۱	p-value=۰/۰۰۲

بحث

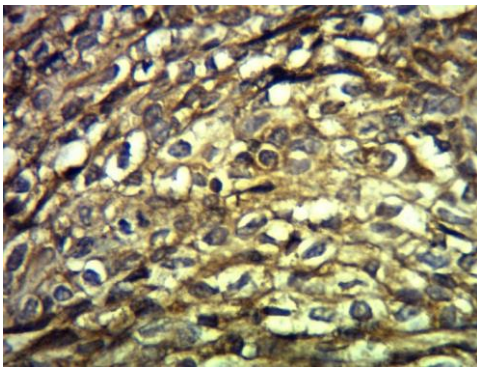
در مطالعه حاضر ۱۴٪ موارد بیان HER2 و ۱۰/۵٪ موارد بیان P53 داشتند. بیان این دو مارکر مولکولی به نسبت بیشتری در تومورهای آناپلاستیک، آتیپیک و خوشخیم دارای عود نسبت به خوشخیم بدون عود دیده میشود، بطوری که اگر تومورها را در دو دسته تقسیم نماییم، یک گروه شامل مننژیومهای خوشخیم دارای عود و آتیپیک و آناپلاستیک و دسته دیگر مننژیومهای خوشخیم بدون عود، در مجموع ۱۳ مورد (۲۲/۸٪) در گروه اول و ۴۴ مورد (۷۷/۲٪) در گروه دوم قرار میگیرند و ۴ مورد (۳۰٪) از ۱۳ مورد گروه اول بیان HER2 و P53 و ۴ مورد (۹٪) از ۴۴ مورد گروه دوم بیان HER2 و ۲ مورد (۴/۵٪) بیان P53 را نشان می دهند، که از نظر آماری معنا دار خواهد بود (بیان HER2 با آزمون کای دو $p=0.048$ و بیان P53 با آزمون دقیق فیشر $p=0.02$). اما ارتباط آماری معنا دار بین بیان HER2 یا P53 و گرید هیستولوژیک یا عود تومور به صورت مجزا اثبات نشد (جدول ۱-۲).

مطالعات انگشت شماری به بررسی بیان HER2 در تومورهای مختلف سیستم عصبی پرداخته اند. بیان HER2 با پروگنوز بدتر در آستروسیتوم (۱۱-۱۵) و مدولوبلاستوم (۱۶-۱۸) ارتباط دارد همچنین گلیوبلاستوم اولیه در مقایسه با انواع ثانویه به میزان بیشتری HER2 را بیان می کند (۱۹).

از نظر ارتباط بین بیان HER2 و درجه هیستولوژیک مننژیوم که در مطالعات معدودی بررسی شده، کم و بیش پاسخ های حد وسط و متفاوت گزارش شده است. در مطالعه محزون در دانشگاه اصفهان بروز HER2 در تومورهای درجه ۲ و ۳ حدود ۳۸٪ میباشد که از بیان آن در تومورهای درجه ۱ بیشتر است اما این اختلاف آماری معنی دار نمی باشد (۲۰). همچنین لوسوآرن

نتیجه گیری

در مننژیوم‌هایی که درجه هیستولوژیک تومور، مورد شک است خصوصا در مواردی که تعداد میتوز در حد مرزی می‌باشد رنگ آمیزی P53, HER2 ممکن است بتواند در افتراق موارد بینابینی مورد استفاده قرار بگیرد. بررسی از نظر بروز HER2 و P53 شاید در برخی بیماران پلان درمانی را تغییر دهد و لزوم رادیوتراپی پس از جراحی را خاطر نشان سازد. بین بیان HER2 و P53 در مننژیوم احتمالا رابطه معنا دار برقرار است.



شکل ۲. رنگ آمیزی ایمنو هیستوشیمی HER2، رنگ پذیری کامل غشایی در بیش از ۳۰٪ سلولها مشاهده میشود. (+۳) بزرگنمایی ۴۰۰ برابر نهایتا نیکوست که در آینده مطالعاتی با در نظر گرفتن نکات زیر توسط محققان به انجام رسد.

مطالعاتی در زمینه استاندارد کردن روند انجام رنگ آمیزی ایمنو هیستوشیمی در تومورهای سیستم عصبی و تعیین میزان تاثیر رنگ آمیزی با آنتی بادی‌های مختلف در نتایج متناقض مطالعات گذشته.

مطالعاتی با جمعیت آماری بیشتر جهت رد یا اثبات رابطه بیان HER2 با هیستولوژی و رفتار مننژیوم.

همراه سازی مطالعات ایمنو هیستوشیمی HER2 با بررسی های ژنتیکی و مولکولی مرتبط با آن.

مطالعات آینده نگر از نظر بررسی ارتباط بیان اولیه HER2 و P53 با میزان عود و بیان این عوامل در مننژیوم عود کرده.

مطالعات RCT از نظر میزان تاثیر درمان با هرسپتین بر پیش آگهی مننژیوم دارای بیان HER2.

۱۰۰٪ موارد مننژیوم آتیپیک یا آناپلاستیک P53 را بروز دادند در صورتی که این نسبت در مننژیوم های خوشخیم تنها ۰/۰۶٪ بود. لکن مطالعه دیگری که در بیمارستان شهدای تجریش انجام گرفته، نتوانست ارتباط معناداری بین بیان P53 و درجه هیستولوژیک مننژیوم به دست آورد (p=۰/۰۸۷).

از سه مورد مننژیوم خوشخیم دارای عود در مطالعه حاضر ۲ مورد بیان P53 داشتند. در مطالعه علیپور تومورهای عود کننده تنها در نوبت دوم بیان P53 (۱۰۰٪ موارد) داشتند و هیچ کدام در نوبت اول، بیان افزایش یافته‌ای از نظر P53 نشان نداند لذا نتیجه می‌گیرد که بررسی P53 از نظر پیشینی عود بی حاصل است. در مطالعات خارجی، لامفازامز در بررسی آینده نگر ۶۹ مورد مننژیوم، اظهار می‌کند که هیچ ارتباط بارزی از نظر میزان عود و بیان P53 وجود ندارد (۲۶). از طرفی کامی در مطالعه ۸۰ مورد مننژیوم بر ارتباط بین بیان P53 و گرید هیستولوژیک و عود مننژیوم صحه می‌گذارد (۲۷).

در مطالعه ما بین بیان HER2 و P53 ارتباط معنادار وجود دارد (p > ۰/۰۵)، ما تنها یک مطالعه را یافتیم که به بیان در دو مارکر بطور همزمان در مننژیوم پرداخته باشد، عبدالظاهر که روی ۶۰ مورد مننژیوم خوشخیم عود کننده تحقیق می‌کرد بین بیان HER2 و P53 رابطه معنادار پیدا نکرد (۲۴). به هر حال در سایر منابع بر وجود رابطه بین بیان HER2 و P53 در سایر تومورها اشاره شده و به عنوان مثال اکرم بر شیوع بیشتر بیان P53 در ساب تایپ ملکولی HER2 مثبت در کانسر پستان تاکید می‌کند (۲۵).

در مطالعه حاضر بین بیان HER2 و P53 و سایر پارامترهای جنس و سن و موقعیت مکانی تومور و نوع هیستولوژیک ارتباط معنا دار یافت نشد.

نکات قوت مطالعه حاضر استفاده از روش رنگ آمیزی یکسان بر روی تمام نمونه‌ها و بررسی همزمان دو مارکر HER2 و P53 و در نظر گرفتن همزمان ویژگی‌های هیستولوژیک و رفتاری مننژیوم می‌باشد. ویژگی محدود کننده این مطالعه عدم تساوی تعداد موارد در گروه‌های با هیستولوژی و رفتار مطلوب و نامطلوب و حجم کم نمونه می‌باشد.

References

- [1] Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'Yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008; 113:1953-68.
- [2] Longstreth WT, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD. Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer* 1993; 72:639-48.
- [3] Patil S, Scheithauer BW, Strom RG, Mafra M, Chicoine MR, Perry A. Malignant meningiomas with epithelial (adenocarcinoma-like) metaplasia: a study of 3 cases. *Neurosurgery* 2011; 69:884-92.
- [4] Rosai J, Ackerman S. *Surgical pathology*. 10th ed. New York: Mosby; 2011.
- [5] Szelachowska J, Jelen M, Kornafel J. Prognostic significance of intracellular laminin and Her2/neu overexpression in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006; 26:3871-6.
- [6] Tambo M, Higashihara E, Terado Y, Nutahara K, Okegawa T. Comparison of serum HER2/neu with immunohistochemical HER2/neu expression for the prediction of biochemical progression in metastatic prostate cancer. *Int J Urol* 2009; 16:369-74.
- [7] Livasy CA, Reading FC, Moore DT, Boggess JF, Lininger RA. EGFR expression and HER2/neu overexpression/amplification in endometrial carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006; 100:101-6.
- [8] Osman I, Mikhail M, Shuch B, Clute M, Cheli CD, Ghani F, et al. Serum levels of shed Her2/neu protein in men with prostate cancer correlate with disease progression. *J Urol* 2005; 174:2174-7.
- [9] Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, O'Malley F, Elavathil L, Trudeau M. HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:209-29.
- [10] Alipour Tabrizi H. Investigating the role of P53 in interactionary meningias and its relationship with histological and prognostic type. [PhD Thesis]. Mashhad: Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences; 2006 (Persian).
- [11] Andersson U, Guo D, Malmer B, Bergenheim AT, Brännström T, Hedman H, et al. Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas. *Acta Neuropathol* 2004; 108:135-42.
- [12] Dietzmann K, Von Bossanyi P. Coexpression of epidermal growth factor receptor protein and c-erbB-2 oncoprotein in human astrocytic tumors. An immunohistochemical study. *Zentral Pathol* 1994; 140:335-41.
- [13] Engelhard HH, Wolters M, Criswell PS. Analysis of CerbB2 protein content of human glioma cells and tumor tissue. *J Neuro Oncol* 1995; 23:31-40.
- [14] Liu G, Ying H, Zeng G, Wheeler CJ, Black KL, John SY. HER-2, gp100, and MAGE-1 are expressed in human glioblastoma and recognized by cytotoxic T cells. *Cancer Res* 2004; 64:4980-6.
- [15] Schlegel J, Stumm G, Brändle K, Merdes A, Mechttersheimer G, Hynes NE, et al. Amplification and differential expression of members of theerbB-gene family in human glioblastoma. *J Neuro Oncol* 1994; 22:201-7.

- [16] Das P, Puri T, Suri V, Sharma MC, Sharma BS, Sarkar C. Medulloblastomas: a correlative study of MIB-1 proliferation index along with expression of c-Myc, ERBB2, and anti-apoptotic proteins along with histological typing and clinical outcome. *Childs Nerv Syst* 2009; 25:825-35.
- [17] Gilbertson RJ, Pearson AD, Perry RH, Jaros E, Kelly PJ. Prognostic significance of the c-erbB-2 oncogene product in childhood medulloblastoma. *Br J Cancer* 1995; 71:473-7.
- [18] Herms JW, Behnke J, Bergmann M, Christen HJ, Kolb R, Wilkening M, et al. Potential prognostic value of C-erbB-2 expression in medulloblastomas in very young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:510-5.
- [19] Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, Maurage CA, Ramirez C, Siminski RM, et al. Low HER2-expressing glioblastomas are more often secondary to anaplastic transformation of low-grade glioma. *J Neuro Oncol* 2007; 85:281-7.
- [20] Mahzouni P, Movahedipour M. An immunohistochemical study of HER2 expression in meningioma and its correlation with tumor grade. *Pathol Res Practice* 2012; 208:221-4.
- [21] Loussouarn D, Brunon J, Avet-Loiseau H, Campone M, Mosnier JF. Prognostic value of HER2 expression in meningiomas: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Hum Pathol* 2006; 37:415-21.
- [22] Wang CL, Mei JH, Wang SS, Xu S, Xu LL, Xiong YF. Expression of HER2/neu in meningiomas: an immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study. *Chinese J Pathol* 2010; 39:156-60.
- [23] Waage IS, Vreim I, Torp SH. C-erb B2/HER2 in Human Gliomas, Medulloblastomas, and Meningiomas: a Minireview. *Int J Surg Pathol* 2013; 21:573-82.
- [24] Abdelzaher E, El-Gendi SM, Yehya A, Gowil AG. Recurrence of benign meningiomas: predictive value of proliferative index, BCL2, p53, hormonal receptors and HER2 expression. *Br J Neurosurg* 2011; 25:707-13.
- [25] Rosai J, Ackerman S. *Surgical pathology*. 10th ed. New York: Mosby; 2011. P. 1714.
- [26] Lanzafame S, Torrisi A, Barbagallo G, Emmanuele C, Alberio N, Albanese V. Correlation between histological grade, MIB-1, p53, and recurrence in 69 completely resected primary intracranial meningiomas with a 6 year mean follow-up. *Pathol Res Practice* 2000; 196:483-8.
- [27] Kamei Y, Watanabe M, Nakayama T, Kanamaru K, Waga S, Shiraishi T. Prognostic significance of p53 and p21WAF1/CIP1 immunoreactivity and tumor micronecrosis for recurrence of meningiomas. *J Neuro Oncol* 2000; 46:205-13.

*Original Article***Study of HER2 and P53 expression in meningioma and their relationship with histologic grade and recurrence**

Received:23/08/2017 - Accepted: 27/09/2017

Seyed Abbas Tabatabayi Yazdi¹
 Naveed Fathee^{2*}
 Lida Jarahi³
 Mehdi Foruqian⁴
 Hadi Razmara⁵
 Farzane Farzam⁵
 Maasume Safayi⁵
 Mahsa Akbari⁵

Abstract

Introduction: Meningiomas account for about 15–30% of all primary intracranial tumors. According to the 2007 WHO classification, meningiomas are divided into three grades (I, II and III). Recurrence is an issue following surgical treatment of meningioma, especially in grades II and III. HER2 (also known as erbB-2) is a 185-kD transmembrane glycoprotein with tyrosine kinase activity. HER2 is expressed in some human malignancies and can be a potential target for therapeutic intervention with selective inhibitors.

P53 is a tumor suppressor gene, which binds to DNA and stops cancer formation.

There are only a few studies on the relationship between meningioma and HER2 and P53 expression, and the results are different as well. The aim of this study was to determine this relationship.

Material and Methods: A total of fifty-seven paraffin blocks of meningioma were selected randomly, and immunohistochemical staining was then performed for each specimen.

Results: Overall eight of the 57 meningiomas were HER2-positive and 6 of them were P53-positive. HER2 expression was observed in 4 (30%) of the 13 grade II/III or recurrent grade I, and 4 (9%) of the 44 grade I meningiomas without recurrence. P53 expression was observed in 4 (30%) of the 13 grade II/III or recurrent grade I, and 2 (4.5%) of the 44 grade I meningiomas without recurrence. Consequently HER2 expression was detected in 14% of meningiomas and P53 expression was detected in 10.5% of them.

Conclusion: High grade meningioma and recurrent meningioma show more HER2 and P53 expression but significant difference was not seen between grade I without recurrence meningiomas and grade II/III meningioma or recurrent grade I meningiomas, from the point of view of HER2 and P53 expression. There is a significant relationship between p53 and her2 expression (P-Value=0.002). Study of HER2 and P53 expression may be useful for more accurate grading of meningioma.

Keywords: Meningioma, HER2(C-erb), P53

Acknowledgement: There is no conflict of interest.

*No.458 - sajjad blvd - mashad - iran

Tel: 09153035469

Email: naveedfathee@yahoo.com