

HER2 CISH

رِسپتور **HER2** که به عنوان **Human epidermal growth, Factor 2 neu, ERBB2** یا **CD340** نیز شناخته می شود پروتئو انکوژنی است که بر روی کروموزوم ۱۷ قرار گرفته و کد کننده یک گلیکوپروتئین ترانس مامبران با فعالیت تیروزین کینازی ذاتی می باشد. این پروتئین در تعامل با سایر اعضای خانواده **EGFR** در تمایز سلولی در طول امبریونز، مهاجرت و تمایز انواع مختلف سلول ها دخالت دارد. بیان بیش از حد **HER2** در بیش از ۲۰٪ انواع آدنوکارسینوم شامل ریه، رحم، دستگاه گوارش، سیستم ادراری، پستان و ضامم پوستی مشاهده می شود. در مورد کارسینوم های پستان و معده، بیان بیش از حد این گیرنده نشان دهنده پیش آگهی بدتر بوده و در ضمن به درمان با **Herceptin** حساس می باشد. **Herceptin** در واقع آنتی بادی منوکلونال انسانی (**Anti HER2 Trastuzumab**) بلوک کننده **EGFR** می باشد. اثرات مشابهی در مورد سایر کارسینوم ها شامل کانسر تخمدان، معده و غدد بزاقی نیز مشاهده شده است.

انواع مولکولار سرطان پستان :

بر اساس وجود گیرنده های هورمونی و بیان بیش از حد ژن **HER2**، کانسرهای پستان به ۵ گروه مولکولی طبقه بندی می شوند:

- Luminal A (ER+, HER2-)
- Luminal B (ER+, HER2+)
- HER2 positive (ER-, PR+, HER2+)
- Normal breast type (ER+, HER2-)
- Basal-like (ER-, HER2-, EGFR+ or Keratin 5/6+)

بر اساس این تقسیم بندی، ارزیابی پروتئین **HER2** ابتدا با استفاده از آزمایش **Immunohistochemistry (IHC)** انجام شده و در صورت حصول نتیجه بینابینی (2+)، با استفاده از روشهای

Fluorescent in situ hybridization (FISH) یا **Chromogenic in situ hybridization (CISH)**

مورد ارزیابی بیشتر و دقیق تر قرار می گیرد. در روش **IHC** میزان بیان پروتئین در سطح سلول سنجش می شود، درحالیکه با استفاده از روشهای هیبریدیزاسیون، میزان تقویت ژن در سطح **DNA** بررسی می شود. علیرغم اینکه آزمایش **IHC** در مقایسه با تکنیک های **FISH** و **CISH** با سهولت بیشتری در آزمایشگاه های پاتولوژی در دسترس است و روش ارزانتری محسوب می شود ولی متاثر از تغییرات در متدولوژی می باشد، درحالیکه روش **FISH** حساس تر و اختصاصی تر بوده ولی گرانتر می باشد و نیاز به تجهیزات خاص دارد و می بایست در اولین فرصت لام بررسی و گزارش شود. علاوه بر آن در روش **FISH** امکان افتراق نواحی مهاجم با نواحی درجا (**in situ**) که به صورت معمول می توانند مثبت باشند به ویژه، برای همکاران غیر مجرب می تواند مشکل ساز بوده و نتایج مثبت و یا منفی کاذب داشته باشد. روش **CISH** به عنوان روش جایگزین، بر اساس یک واکنش رنگزایی عمل می کند و با استفاده از میکروسکوپ نوری قابل انجام بوده و محدودیت های کمتری در مقایسه با روش **FISH** دارد.

موارد استفاده از تست :

بیمارانی که دارای تومور با واکنش 3+ در روش **IHC** برای مارکر **HER2** هستند مثبت در نظر گرفته شده و کاندیدای درمان با **Herceptin** می باشند درحالیکه موارد 2+ نیازمند تایید با روش های **CISH** یا **FISH** می باشند.

براساس آخرین توصیه های American Society of clinical oncology و College of American Pathologists

تست CISH همچنین در کارسینوم های

Grade 1 ductal type و hormone receptor-positive lobular and tubular carcinoma, cribriform, mucinous, adenoid cystic and triple negative cases

که در روش IHC اولیه، نتیجه +3 داشته اند نیز کاربرد دارد، همچنین در صورتیکه IHC در یک نمونه بیوپسی منفی باشد ممکن است در نمونه رزکسیون در یک نمونه کارسینوم مهاجم grade 3 یا نمونه کارسینوم مهاجم که در نمونه بیوپسی اولیه میزان بسیار کمی از تومور وجود داشته باشد، یا نمونه های کارسینوم مهاجم درجه بالا که نتیجه آن با بیوپسی اولیه متفاوت باشند یا آرتیفکت های تکنیکی داشته باشند نیز قابل استفاده باشد.

نمونه مورد نیاز :

بلوک های پارافینه از نمونه هایی که ترجیحا در فرمالین ۱۰٪ بافره فیکس شده باشند برای CISH مناسب هستند. مدت زمان مطلوب فیکساسیون برای این روش ۶ تا ۲۴ ساعت است. استفاده از فیکساسیون نامناسب، تاخیر در فیکساسیون یا تغییر در زمان آن باعث نتایج نامطلوب شده و متاسفانه اکثرا تکرار آزمایش بر روی چنین نمونه هایی با عدم حصول نتیجه مطلوب همراه است.

استفاده از کیت های CISH یا FISH با پروب های دوگانه (dual) که علاوه بر سیگنال HER2 سیگنال سانترومر کروموزوم ۱۷ (CEP17) را نیز به عنوان کنترل مشخص می کنند، درمقایسه با پروب های تک (single) که فقط سیگنال HER2 را مشخص می کنند، موجب اجتناب از گزارش نتایج مثبت کاذب در موارد پلی زومی کروموزوم ۱۷ که یافته نسبتا شایعی در کارسینوم های پستان است، می گردد.

آزمایشگاه پاتوبیولوژی نوربا همکاری پاتولوژیست های عضو هیئت علمی دانشگاه، با راه اندازی آزمایش CISH HER2 (dual probe) افتخاردارد بیش از پیش، یاری رسان آزمایشگاه های محترم همکار و بیماران عزیز باشد.

مدارک مورد نیاز:

-بلوک و لام پاتولوژی بیمار و گزارش مربوط به آن

-لام و گزارش IHC