



بسمه تعالی
جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان گلستان
معاونت تحقیقات و فناوری

پیشنهاد طرح پژوهشی
(Research Proposal)

عنوان طرح:

میزان بیان ژن HER2 و ارتباط آن با خصوصیات بالینی و پاتولوژیکی بیماران مبتلا به سرطان معده در مراجعه کنندگان به مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر شهر گرگان در سالهای ۱۳۹۰-۱۳۸۵

نام و نام خانوادگی طرح دهندگان^۱:

دکتر رضا خاندوزی

دانشکده / مرکز تحقیقاتی

واحد توسعه تحقیقات بالینی / EDC / هسته پژوهشی معاونت

هسته پژوهشی شهرستان:

کمیته تحقیقات دانشجویی:استاد راهنما.....

طرح بصورت مشترک بااست.....

طرح پایان نامه^۲ مقطع پزشکی با راهنماییمی باشد.

^۱ فرد یا افرادی هستند که پیش نویس طرح را تهیه نموده و در اجرای تحقیق مشارکت دارند. بر این اساس و در این نوشتار عبارات مجریان یا مجریان اصلی و طرح دهندگان معادل یکدیگر هستند.

^۲ اگر طرح پایان نامه دانشجویی از سایر دانشگاهها است لازم است نام اساتید راهنما و دانشگاه محل تحصیل ذکر گردد.



قسمت دوم - خلاصه مشخصات طرح

عنوان طرح:

میزان بیان ژن HER2 و ارتباط آن با خصوصیات بالینی و پاتولوژیکی بیماران مبتلا به سرطان معده در مراجعه کنندگان به مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر شهر گرگان در سالهای ۱۳۹۰-۱۳۸۵

مجری /مجریان طرح:

دکتر رضا خاندوزی

دانشکده/ مرکز تحقیقاتی/ هسته پژوهشی معاونت/ هسته پژوهشی شهرستان:

EDC/ کمیته تحقیقات دانشجویی:

واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی

مکان اجرای پژوهش:

مدت اجرای طرح: ۹ ماه

دانشگاه علوم پزشکی گرگان

خلاصه ضرورت اجرا و اهداف کاربردی طرح (حداکثر ۲۵۰ کلمه):

سرطان معده در جهان بعنوان چهارمین سرطان شایع و دومین عامل مرگ بر اثر سرطان شناخته می شود . سرطان معده یکی از شایع ترین بدخیمی ها در سرتاسر جهان می باشد ، شیوع این سرطان ناشی از فرآیند ایجاد بافت سرطانی در معده چند مرحله بوده و جزء بیماریهای چند عاملی (multifactorial) دسته بندی می شود و دلیل آن هم ایجاد سرطان بر اثر وجود عوامل عفونی ، محیطی و ژنتیکی در افراد می باشد. امروزه کشف ژن هایی مثل HER2 این احتمال را بوجود آورده که با بررسی این ژن بتوان بروز متاستازوپیش آگهی را در این سرطان بهتر از قبل بررسی کرد. ژن HER2 در واقع یک پروتوانکوژن است که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ قرار دارد (q21.1۱۷). با توجه به اهمیت سرطان معده ، ما بر آن شدیم تا مطالعه ای با هدف بررسی ارتباط فراوانی بیان بیش از حد ژن HER2 در سرطان معده از نظر خصوصیات کلینیکی و پاتولوژی انجام دهیم.

خلاصه روش اجرای طرح (حداکثر ۱۰۰ کلمه):

این مطالعه بصورت توصیفی تحلیلی - کوهورت (گذشته نگر) می باشد. جامعه مورد مطالعه، بافت های سرطانی معده می باشند. ۸۰ نمونه بافت تومور معده پارافینی از بیمارستان ۵ آذر گرگان و آزمایشگاه گلستان در سالهای ۱۳۹۰-۱۳۸۵ جمع آوری می شوند. از روش ایمونوهیستوشیمی (IHC) برای تعیین ژن her2 در بافت های سرطانی معده انجام می شود در نهایت نتایج و اطلاعات حاصل از این مشاهدات و مطالعات وارد رایانه گردیده و توسط نرم افزار آماری SPSS- 16 و آزمونهای آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهند گرفت .

کلمات کلیدی (۳ تا ۵ کلمه): her2 - آدنوکارسینومای معده - ایمونوهیستوشیمی (IHC)

خلاصه هزینه ها:

هزینه پرسنلی	۱۰۹۰۰۰۰۰ ریال	هزینه مسافرت	۰ ریال
هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی	۳۲۰۰۰۰۰۰ ریال	هزینه های دیگر	۱۰۰۰۰۰۰ ریال
هزینه مواد و وسایل مصرفی	۰ ریال	هزینه مواد و وسایل غیر مصرفی	۰ ریال
		جمع کل	۴۳۹۰۰۰۰۰ ریال



قسمت سوم - اطلاعات مربوط به عوامل اجرایی طرح

توجه: چنانچه طرح دهنده بیش از یک نفر باشد لازم است هر کدام از ایشان بطور جداگانه این قسمت (بند ۱ تا ۱۰) را تکمیل نمایند.

۱. نام و نام خانوادگی طرح دهنده: دکتر رضا خاندوزی
۲. رتبه علمی: متخصص رادیوتراپی (عضو هیئت علمی)
۳. محل خدمت: مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان
۴. نشانی محل خدمت: بیمارستان پنجم آذر -
۵. تلفن محل خدمت: ۳۲۲۲۰۵۶۱ تلفن همراه:
۶. نشانی پست الکترونیک:

۱. در صورتیکه طرح دهنده دارای سمتهای اجرایی در داخل یا خارج محیط دانشگاه است جدول زیر را تکمیل نماید.

عنوان سمت	نشانی محل کار	تاریخ شروع فعالیت در این سمت	تلفن محل کار

۲. درجات علمی و سوابق تحصیلی طرح دهنده به ترتیب از لیسانس به بعد ذکر گردد

درجه تحصیلی	رشته تحصیلی و تخصصی	دانشگاه یا محل تحصیل	کشور	سال دریافت
پزشک عمومی	پزشک عمومی	اصفهان	ایران	۱۳۸۱
دکترای تخصصی	متخصص رادیوتراپی	تهران	ایران	۱۳۸۷

۳. لیست پژوهش های در دست اجرا که مجری/مجریان طرح پیشنهادی در آن مشارکت دارد:

عنوان طرح	نام مجری	نوع مشارکت (مجری یا همکار)	زمان شروع	درصد پیشرفت کار	ملاحظات

۴. لیست مقالات چاپ شده توسط مجری/مجریان که مرتبط با موضوع طرح پژوهشی می باشد:

عنوان مقاله	نام نویسنده اول	سایر نویسندگان	مشخصات مجله (نام مجله، تاریخ چاپ و)



۷. مشخصات مشاورین علمی و همکاران طرح که دارای حقوق نویسندگی (authorship) می باشند:

ردیف	نام و نام خانوادگی	شغل و محل کار	درجه علمی	نوع همکاری (دقیق نوشته شود)	امضای همکار ^۱
۱	دکتر رامین آذرهوش	آزمایشگاه بیمارستان ۵ آذر	دانشیار - عضو هیئت علمی	مشاوره در انجام آزمایشات تخصصی	
۲	سهیلا صمدزاده	کارشناس پژوهش - تحقیقات بالینی	کارشناس	ورود اطلاعات	
۳	خاتون حیدری	کارشناس آزمایشگاه - بیمارستان ۵ آذر	کارشناس ارشد میکروب	انجام آزمایشات (IHC)	
۴	دکتر امیر حاجی محمدی	استادیار گروه جراحی	متخصص جراحی عمومی	مشاوره در خصوص تشخیص بالینی و درمان جراحی و پیگیری بیماران	

۸. مشخصات همکاران اجرایی طرح که دارای حقوق نویسندگی (authorship) نمی باشند:

ردیف	نام و نام خانوادگی	شغل و محل کار	درجه علمی	نوع همکاری (دقیق نوشته شود)

^۱ فرمهای فاقد امضای مشاورین علمی و همکاران طرح قابل طرح و بررسی در شورای پژوهشی نمی باشند.



قسمت چهارم – اطلاعات مربوط به طرح پژوهشی پیشنهادی

۱. عنوان طرح به فارسی:

میزان بیان ژن HER2 و ارتباط آن با خصوصیات بالینی و پاتولوژیکی بیماران مبتلا به سرطان معده در مراجعه کنندگان به مرکز آموزشی درمانی بیمارستان ۵ آذر شهر گرگان در سالهای ۱۳۹۰-۱۳۸۵

2. English Title of Proposal:

Relationship of overexpression of her2 gene with clinicopathologic properties in gastric carcinoma in patient referred to 5th Azar Hospital Gorgan during 2007-2012

۳. نوع طرح (بر اساس کاربرد نتایج طرح):

بنیادی^۱ ☐ کاربردی^۲ ☐ بنیادی-کاربردی ☒ HSR^۳ ☐

۴. بیان مسئله و ضرورت اجرای طرح در برگیرنده بخش های زیر:

سرطان دومین علت مرگ و میرانسان بعد از بیماریهای قلبی محسوب میگردد. سرطان بیماری است که در آن سلول های غیر طبیعی به صورت کنترل نشده تکثیر یافته و می توانند بافت های مجاور را درگیر کنند. سلولهای سرطانی همچنین می توانند از طریق جریان خون یا لنف به سایر نقاط بدن گسترش یابند. (۱) سرطان های دستگاه گوارش فوقانی از جمله سرطان معده ازجمله شایع ترین سرطان ها محسوب می شوند. (۲، ۳، ۴، ۵، ۶) به طور کلی شیوع بالای سرطان معده در ایران و خصوصاً در شمال این انگیزه را ایجاد می کند تا میزان بروز آن درارزیابی شده و بر لزوم شناسایی بیماران در معرض خطر و انجام سریعتر روش های تشخیصی در سنین بالا و در افراد دارای فاکتورهای خطر تاکید شود. (۳) با وجود کاهش میزان سرطان معده در دهه های اخیرهنوزیکی از علل مهم مرگ و میر ناشی از بدخیمیها میباشد. (۷) تحقیقات نشان می دهد که مردان تقریباً ۲ برابر بیشتر از زنان در معرض خطر سرطان معده قرار دارند و بیش از ۷۵۰۰۰۰ نفر سالانه بر اثر سرطان معده فوت می کنند. نتایج نشان داد که ۳۹ درصد علت مرگ های ناشی از سرطان مربوط به سرطان معده می باشد. شایع ترین نوع سرطان معده آدنوکارسینوم (adenocarcinoma) است که

^۱ طرح بنیادی طرحی است که دارای نتایج بالقوه بوده و نتایج حاصل از انجام آن بلافاصله پس از اتمام طرح قابل استفاده نباشد.

^۲ طرح کاربردی طرحی است که دارای نتایج بالفعل بوده و نتایج حاصل از انجام آن بلافاصله پس از اتمام طرح قابل استفاده باشد.

^۳ Health System Research تحقیقاتی را شامل می شود که در قالب طرحهای جامعه نگر ارائه میشوند.



در بافت های غده ای معده به وجود می آید و ۹۰ تا ۹۵ درصد از سرطان های معده را به خود اختصاص داده است. انواع دیگر سرطان معده عبارتند از لنفوم (lymphoma) که سیستم لنفاوی را درگیر می کند و سارکوم (sarcomas) که بافت های همبند (مانند عضلات، چربی و رگ های خونی) را درگیر می کند. (۸،۹) علائم بالینی سرطان معده در مراحل اولیه مشخص نبوده و به علت مبهم و غیراختصاصی بودن علائم و نشانه ها تشخیص آن دشوار می باشد (۱۰) بیماران معمولاً زمانی مراجعه میکنند که تومور گسترش پیدا کرده و به مرحله پیشرفته رسیده است که در این مرحله طول عمر کوتاه می باشد. به همین جهت تشخیص زودرس در سرطان معده بسیار با اهمیت است و در صورت وجود هر گونه شک به آن شرح حال و معاینه دقیق و گرافی معده برای لوکالیزه کردن تومور و بیوپسی ضروری می باشد. (۱۱) خصوصیات پاتولوژیکی شامل: گستردگی تومور اولیه عمق تهاجم تومور به لایه های چهارگانه معده و وجود و عدم وجود متاستاز و همچنین ورود سلول های بدخیم به مقاطع عروق بافتی و فضای دور عصبی. (۶،۱۲) با آن که اغلب موارد سرطان معده اسپورادیک است ولی تعداد کمی از آن ها در ارتباط با وجود سابقه خانوادگی ابتلا می باشد و اختلال ژنتیکی اکتسابی همچنان نقش مهمی در روند تومورزایی این سرطان دارا است. امروزه کشف ژن هایی مثل HER2 این احتمال را بوجود آورده که با بررسی این ژن بتوان بروز متاستاز و پیش آگهی را در این بیماری، پیش بینی کرد (۱۳،۱۴). تمام سلول های بدن به فاکتورهای رشد نیاز دارند که از معروف ترین آن ها فاکتور رشد اپیدرمی یا EGF می باشد (۱۴). فاکتور EGF دارای گیرنده هایی در سطح سلول های هدف است که EGFR یا EGF Receptor نامیده می شوند و از معروف ترین این گیرنده HER ۲ می باشند. ژن HER2 در واقع یک پروتوانکوژن است که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ قرار دارد (q21.1۱۷). این ژن یک تیروزین کیناز ترانس ممبران ۱۸۵ کیلو دالتونی مربوط به گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال و دو عضو دیگر خانواده ERBB را کد می کند. (۱۵،۱۶) آمپلیفیکاسیون یا افزایش بیان ژن ERBB2 بارها در بدخیمی های مختلف انسان (۱۷) مثل سرطان سینه (۱۸)، تخمدان، اندومتر، سرویکس (۲۰،۱۹)، معده (۲۱)، مری (۲۲)، کولون، مثانه، کلیه (۲۳) و ... مشاهده شده است. در ۳۰-۱۵٪ سرطان های معده ژن ERBB2 یا تکثیر شده (Amplification) یا بیش از حد طبیعی بیان می شود. (۲۴) در تمامی بیماران سرطانی معده ژن HER2 بیان می شود. اما میزان فراوانی ژن HER2 در این بیماران متفاوت می باشد. هرچه بیماران در مرحله ی بالاتری از بیماری قرار داشته باشند، میزان فراوانی ژن HER2 در آنها بالاتر است. به عبارتی ارتباط



مستقیمی بین افزایش میزان فراوانی این ژن وبالا رفتن مرحله بیماری وجود دارد.(۲۵،۲۶) اگرچه نقش ERBB2 در انکوژنز مشخص نیست اما از نظر بالینی به خاطر ارزش آن درپیش آگهی ونیزدردرمان با آنتی بادی منوکلونال (Herceptin / trastuzumab) که با هدف کاهش فراوانی رسپتور به کار میرود در مطالعات بالینی مشخص گردیده است.(۲۷،۲۸) مطالعات پراکنده ای در دهه گذشته نشان داده است که فراوانی بالای HER2 درسرطان معده نیز وجود دارد .(۲۹،۳۰) متأسفانه سرطان معده اکثراً در مراحل دیررس تشخیص داده می شود یعنی درمراحلی که بیماری از جدار معده عبور و به غدد لنفاوی اطراف رسیده است(۱۱) (Locally advanced) در این مرحله که شایع ترین مرحله مراجعه بیماران به پزشک می باشد(Stage III) درمان محدود به عمل جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی می شود که متأسفانه تمام این تلاش ها نتیجه مناسبی را در بر ندارد.(۲۹،۳۳،۳۱،۳۲،۳۰) هدف این مطالعه بررسی فراوانی بیان گیرنده های HER 2 در آدنوکارسینوم های معده و ارتباط این فراوانی با stage بیماری و خصوصیت پاتولوژیکی پیش آگهی بیماران می باشد.با توجه به اهمیت این موضوع در این پژوهش به بررسی فراوانی بیان بیش از حد ژن HER2 از نظر پاتولوژی می پردازیم. با انجام این طرح به این پرسش کلیدی پاسخ داده می شود که آیا ارتباطی بین بیان ژن her2 و خصوصیات هیستوپاتولوژیکی تومور نظیر Nstage، Tstage، grading، و در نهایت بقای بیماران وجود دارد.

۵. نوآوری طرح:

باتوجه به اینکه گرکان و سایر نواحی استان گلستان یک منطقه شایع در سرطان معده می باشد و با در نظر داشتن حضور قومیت های مختلف در این منطقه ، خواستار آن شدیم که در مورد ارتباط ژن Her2 با این سرطان بررسی به عمل آوریم .



۶. تعریف واژه‌ها:

Her2:

ژن HER2 در واقع یک پروتئین کوژن است که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ قرار دارد (q21.1۱۷). این ژن یک تیروزین کیناز ترانس ممبران ۱۸۵ کیلو دالتونی مربوط به گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال و دو عضو دیگر خانواده ERBB را کد می کند

تعریف آدنوکارسینومای معده:

تومور بدخیم مشتق شده از اپی تلیوم غددی معده است که توانایی تهاجم و متاستاز دارد.

ایمونوهیستوشیمی:

نام یک فرایند برای مکان یابی پروتئین ها در یاخته های یک بافت است. در این روش با استفاده از پادتن های (آنتی بادی های) منوکلونال ، پادگنهای (آنتی ژنهای) یاخته ها مشخص می شود.

۷. دست آوردهای مورد انتظار از اجرای طرح پیشنهادی:

استفاده از نتایج این تحقیق می تواند در تعیین استراتژی های مناسب درمانی و چگونگی جواب به درمان بسیار کمک کننده باشد.

در صورت اثبات وجود این ارتباط پزشک معالج می تواند دستورالعمل های درمانی را به نفع بیماران تغییر دهد. در صورت اثبات این طرح می تواند به صورت مقاله در کنگره ها و مجلات علوم پزشکی به چاپ برسد.



سابقه طرح و بررسی متون:

1- Fong و همکاران در سال ۲۰۰۸، تغییر دینامیک در بروز HER2 را طی فرایند کارسینوم سلول سنگفرشی دهان گزارش کردند افزایش بروز پروتین HER2 را به عنوان نشانگر مفیدی در تمایز هیستوپاتولوژیکی اپی تلیوم نرمال و دیسپلازی از کارسینوم سلول های سنگفرشی مطرح کردند یافته پژوهش های حاضر در توافق با آن نیست، چون اختلاف آماری معنی داری در بروز HER2 بین مخاط طبیعی دهان و دیسپلازی با کارسینوم سلول سنگفرشی مشاعده نشد. (۳۴)

2- Sabrina و همکاران در سال ۲۰۰۸ گزارش کردند که رنگ پذیری داخل سیتوپلاسمی HER2 ممکن است پیش گویی کننده پیش آگهی افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان باشد. (۳۵)

3- Churs-HO و همکاران در سال ۲۰۰۷ از روش ELISA رادیو ایمنواسی جهت ارزیابی نشانگر HER2 در افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان قبل وبعد از درمان استفاده کردند و گزارش کردند که میزان بروز HER2 کاهش چشمگیری را بعد از درمان کارسینوم سلول سنگفرشی نشان داد. (۳۶)

4- Xia و همکاران در سال ۱۹۹۹ با روش ایمنو هیستوشیمی در ۱۱۱ بیمار مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، میزان ۴ نوع از خانواده فاکتور رشدی اپیدرمال را بررسی کردند آنها رنگ پذیری غشایی و سیتوپلاسمی سلول های اپی تلیالی را مثبت در نظر گرفتند و بیان کردند HER2 عامل مهمی در پیشگویی پیش آگهی بیماری می باشد. (۳۷)

۵- شهربانو کیهانیان و همکارانش در سال ۱۳۹۰ در مقاله ای با عنوان شاخص های اپیدمیولوژیک و بدخیمی سرطان معده به این نتیجه رسیدن که اغلب بیماران مراجعه کننده (۴/۵ در صد) در زمان تشخیص در مرحله ی ۴ بیماری و دارای درجه تمایز ضعیف بوده اند، جدی گرفتن علائم گوارشی و انجام اقدامات تشخیصی لازم، خصوصا در سنین بالای ۴۵ سال با تاکید ویژه بر تشخیص زود هنگام بیماری و کاهش میزان مرگ و میر برای جمعیت در معرض خطر توصیه می شود. (۳۸)

۶- اکبر بیگلریان و همکارانش در سال ۱۳۸۶ در مقاله ای با عنوان تحلیل پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان معده و عوامل مربوط به آن به این نتیجه رسیدن که بیشتر بیماران در مرحله ی با گسترش موضعی یا متاستاتیک تشخیص داده شده اند. به نظر می رسد یکی از دلایل میزان بقاء و پیش آگهی پایین اینگونه بیماران، مشاوره ی پزشکی دیر هنگام و تأخیر در تشخیص می باشد. (39)

۷- قاسم جان بابایی و همکارانش در سال ۱۳۹۱ با مقاله با عنوان بررسی گیرنده her1 , her2 در نمونه های آدنو کارسینوم پیشرفته موضعی معده به این نتیجه رسیدن که با پیشرفت مرحله بیماری، میزان بیان مارکر her1 نیز افزایش می یابد. این یافته نشان دهنده ارزش تشخیصی این مارکر در بیماران مبتلا به سرطان معده از نوع کارسینوما می باشد. احتمالا میزان بیان گیرنده her2 و her1 با قدرت تهاجم بیماری و طول عمر بیماران مرتبط است. (۴۰)



۸. هدف اصلی طرح:

تعیین خصوصیات بالینی و پاتولوژیکی و پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان معده و ارتباط آن با بیان ژن HER2 مراجعه کنندگان به مرکز آموزشی درمانی بیمارستان ۵ آذر شهر گرگان در سالهای ۱۳۹۰-۱۳۸۵

۹. اهداف اختصاصی (ویژه)^۱ طرح:

- تعیین بیان بیش از حد ژن her2 در بیماران مبتلا به سرطان معده
- تعیین خصوصیات پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان معده
- تعیین فاصله زمانی ابتلا به متاستاز و ارتباط آن با بیان بیش از حد ژن her2
- تعیین ارتباط ابتلا به متاستاز با بیان بیش از حد ژن her2
- تعیین رابطه بیان بیش از حد ژن her2 با اندازه تومور
- تعیین رابطه بیان بیش از حد ژن her2 با عمق تهاجم
- تعیین رابطه بیان بیش از حد ژن her2 با درجه تمایز تومور (grade)
- تعیین رابطه بیان بیش از حد ژن her2 با درگیری عروقی
- تعیین رابطه بیان بیش از حد ژن her2 با درگیری غدد لنفاوی
- تعیین رابطه بیان بیش از حد ژن her2 با درگیری فضا دور عصب
- تعیین رابطه بیان بیش از حد ژن her2 با درگیری غدد لنفاوی رژیونال
- تعیین رابطه بیان بیش از حد ژن her2 بامتاستاز دور دست
- تعیین رابطه بیان بیش از حد ژن her2 با مرحله بالینی بیماری (stage)

۱۰. اهداف فرعی^۲ طرح:

- ۱- تعیین بیان بیش از حد ژن her2 در کانسره‌های معده بر حسب سن
- ۲- تعیین بیان بیش از حد ژن her2 در کانسره‌های معده بر حسب جنس
- ۳- تعیین بیان بیش از حد ژن her2 در کانسره‌های معده بر حسب توپوگرافی معده (کاردیا، آنتروم)
- ۴- تعیین بیان بیش از حد ژن her2 در کانسره‌های معده بر حسب محل متاستاز

۱۱. اهداف کاربردی طرح^۳:

استفاده از نتایج این تحقیق می تواند در تعیین بقا و پیش آگهی بیماری و استراتژی های مناسب درمانی بسیار کمک کننده باشد و نیز در صورت اثبات وجود این ارتباط ، پزشک معالج می تواند از ابتدا به کمک روش PCR، درمان مناسب تری را برای بیمار در نظر بگیرد .

^۱ اهداف اختصاصی (ویژه) اجزای کوچکتر هدف اصلی طرح هستند که راه رسیدن به هدف کلی را گام به گام مشخص میکنند و محقق ملزم به پاسخگویی به آنها میباشد.

^۲ اهداف فرعی اهداف دیگری هستند که ممکن است حتی در راستای هدف کلی طرح نبوده و محقق بهتر است در ابتدای تحقیق آنها را تعیین نماید ولی ملزم به پاسخگویی آنها نیست.

^۳ هدف کاربردی هدفی است که نتایج طرح قدمی در راستای دستیابی به آن خواهد بود.



۱۲. سوالات پژوهش (باتوجه به اهداف توصیفی طرح نگاشته شوند):

- بیان بیش از حد ژن her2 در بیماران مبتلا به سرطان معده چقدر است؟
خصوصیات پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان معده چگونه است؟
بیان بیش از حد ژن her2 در کانسره‌های معده بر حسب سن چقدر است؟
بیان بیش از حد ژن her2 در کانسره‌های معده بر حسب جنس چقدر است؟

۱۳. فرضیات^۱ پژوهش (باتوجه به اهداف تحلیلی طرح نگاشته شوند):

- بین بیان بیش از حد ژن hre2 با اندازه تومور رابطه وجود دارد.
بین بیان بیش از حد ژن hre2 با عمق تهاجم رابطه وجود دارد.
بین بیان بیش از حد ژن hre2 با درجه تمایز تومور (grade) رابطه وجود دارد.
بین بیان بیش از حد ژن hre2 با درگیری عروقی رابطه وجود دارد.
بین بیان بیش از حد ژن hre2 با درگیری غدد لنفاوی رابطه وجود دارد.
بین بیان بیش از حد ژن hre2 با درگیری فضا دور عصب رابطه وجود دارد.
بین فاصله زمانی ابتلا به متاستاز با بیان بیش از حد ژن hre2 ارتباط وجود دارد.
بین ابتلا به متاستاز با بیان بیش از حد ژن hre2 ارتباط وجود دارد.
بیان بیش از حد ژن her2 و محل متاستاز ارتباط وجود دارد.
بیان بیش از حد ژن her2 با درگیری غدد لنفاوی رژیونال ارتباط وجود دارد.
بیان بیش از حد ژن her2 با مرحله بالینی بیماری (stage) ارتباط وجود دارد.

۱۴. نوع مطالعه بر حسب اهداف، فرضیات یا سوالات پژوهشی:

- الف - توصیفی ☐ ب - تحلیلی ☐ ج - توصیفی-تحلیلی ☐

۱۵. نوع مطالعه بر حسب رویکرد اجرایی را با علامت ✓ مشخص فرمایید.

محل علامت	نوع مطالعه	محل علامت	نوع مطالعه
☐	بررسی بیماران (Case series)	☐	مطالعات مروری نظام مند (Systematic Review & Meta analysis)
☐	بررسی مقطعی (Cross sectional)	☐	راه اندازی یک روش یا سیستم علمی/اجرایی
☐	مطالعه مورد/شاهد (Case / control)	☐	بررسی تستها
☒	مطالعه هم گروهی (Cohort)	☐	بررسی روشها
☐	مطالعه مداخله ای (interventional) و یا کارآزمایی بالینی (clinical trial)	☐	مطالعه کیفی
☐	مطالعات علوم پایه (Experimental)	☐	مطالعه مدیریت سیستم بهداشتی
☐	مطالعه برای ساخت دارو یا وسایل	☐	طراحی نرم افزار

^۱ پیش‌دآوری یا پیش‌بینی عالمانه‌ای که رابطه بین ۲ یا چند متغیر را بیان میکند و در مطالعات تحلیلی محقق به دنبال تایید یا رد آن است.



روش اجرا:

این مطالعه بصورت توصیفی تحلیلی - کوهورت (گذشته نگر) می باشد. جامعه مورد مطالعه، بافت های سرطانی معده می باشند. ۸۰ نمونه بافت تومور معده پارافینی از بیمارستان ۵ آذر گرگان و آزمایشگاه گلستان در سالهای ۱۳۹۰-۱۳۸۵ جمع آوری می شوند. در نهایت نتایج و اطلاعات حاصل از این مشاهدات و مطالعات وارد رایانه گردیده و توسط نرم افزار آماری SPSS-16 و آزمونهای آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهند گرفت .

نمونه های بیوپسی بیمارانی که جهت درمان تومور معده به بیمارستان آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان مراجعه کرده اند از ابتدای سال ۱۳۸۵ لغایت انتهای سال ۱۳۹۰ به مدت ۵ سال وارد مطالعه می شوند. پس از استخراج اطلاعات دموگرافیک بیماران از پرونده های درمان آنها و بیمارانی که بیماری آن یا پاتولوژی اثبات شده است و بدون درمان ... جراحی شده اند . وارد مطالعه میشوند. تعداد بیماران حدود ۸۰ نفر پیش بینی می شود که تحت رژیم (کموتراپی) قرار می گیرند.

بافت های مربوط به بیوپسی های تومور معده بیماران مبتلا به کارسینوم معده (با تشخیص هیستوپاتولوژی) از آرشیو مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر بخش پاتولوژی دریافت می شوند. در مرحله ی بعد ، از این بلوک ها توسط دستگاه میکروتوم، برش های ۵ میکرونی تهیه خواهد شد. برش های مذکور با استفاده از کیت های شرکت DAKO تحت رنگ آمیزی استاندارد IHC از نظر پروتئین her2 قرار خواهند گرفت. مرحله ی بعدی شامل مشاهده ی میکروسکوپی لام های آماده شده ی IHC از نظر رنگ آمیزی پروتئین her2 در هسته ی سلول سرطانی می باشد.

برای بررسی ایمونوهیستوشیمی (IHC) قطعات ، پارافین زدایی شده با استفاده از تکنیک ایمونوپراکسیداز و گرما دهی توسط مایکرو ویو، توسط آنتی بادی اولیه her2 (Dako) رنگ آمیزی می شوند. هماتوکسیلین برای رنگ آمیزی زمینه هسته مورد استفاده قرار میگیرد. اطلاعات مربوط به بقای عمر بیماران با مراجعه به پرونده ی درمانی بیماران که غالباً در آن (تاریخ تشخیص بیماری و تاریخ فوت بیمار) ثبت می شود بدست می آید. در صورتی که بیمار زنده باشد آخرین تاریخ که بیمار مراجعه نموده است برای محاسبه درنظر گرفته خواهد شد. ارتباط بقای عمر و پیش آگهی با فراوانی ژن her2 مورد بررسی آماری قرار خواهد گرفت. همچنین ارتباط بین بیان ژن her2، سن، جنس و خصوصیات هیستوپاتولوژیکی نظیر مرحله بالینی تومور (گرید تومور، lgmphe vascular invasion، perineural invasion، اندازه، عمق تهاجم و گرفتاری تومورال عقده های لنفاوی) مورد بررسی آماری قرار خواهد گرفت .

هر بیوپسی معده داخل بلوک های پارافینه قرار خواهد گرفت و سپس از بلوک پارافینی برش ۵ میکرونی تهیه و سپس رنگ آمیزی H&E (هماتوکسین_اُوزین) بر روی لام ها انجام و سپس بررسی هیستوپاتولوژی انجام خواهد شد.

روش پارافین زدایی:

به منظور استخراج DNA نخست روش پارافین زدایی صورت می گیرد. ابتدا 1ml گزلیل (مرک آلمان) به هر ویال حاوی برش ۵ میکرون اضافه میکنیم و در دستگاه ترمومیکس (Ependorf, Germany) به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۵۹°C درجه سانتی گراد و در دور rpm ۵۰۰ قرار می دهیم. سپس به مدت ۱۰ دقیقه در دور rpm ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ می کنیم . این مرحله بر روی رسوب باقی مانده در کف ویال تکرار می شود. از این رسوب که فاقد پارافین می باشد جهت استخراج DNA استفاده می کنیم.



استخراج DNA:

به رسوب بافتی حاصل از پارافین زدایی نیز به مقدار ۷۰۰ ml بافر لیزکننده اضافه می کنیم. عصاره سلولی را به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه می جوشانیم. مخلوطی از فنول- کلروفرم- ایزوپروپانول به نسبت مشخصی به این عصاره جوشیده اضافه و پس از سانتریفوژ در دور ۱۲۰۰۰ rpm، فاز رویی را جدا می کنیم. به فاز رویی کلروفرم اضافه و پس از سانتریفوژ و جداسازی محلول رویی و انتقال آن به ویال دیگر با آن ایزوپروپانول اضافه می کنیم. نمونه ها به مدت یک شب در ۲۰°C- نگهداری و سپس به منظور رسوب DNA در دور ۱۴۰۰۰ rpm سانتریفوژ می کنیم. در ادامه ابتدا رسوب DNA با الکل ۷۰% شستشوداده و پس از خشک شدن رسوب، با اضافه نمودن ۵۰ μl TE (Tris-EDTA) قرار داده و در دمای ۶۵ °C به مدت ۳۰ دقیقه، رسوب DNA در TE بافر حل گردیده و برای انجام آنالیزهای بعدی در ۲۰ °C - ذخیره می کنیم. تمامی این مطالعات در آزمایشگاه تحقیقاتی ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی گرگان انجام خواهد شد. برای استخراج DNA از قالبهای پارافینه از کیت Fermentase طبق دستور عمل کیت انجام می شود. از سکانس های پرایمرها برای تکثیر بخشی از قطعات ژنی HER2 که در مطالعات قبلی (مقاله ای تحت عنوان: مقایسه اندازه گیری تراید ژن HER-2/neu توسط PCR تمایزی و ایمونوهیستوشیمی در بیماران مبتلا به سرطان سینه) طراحی شده بود استفاده گردید (۴۹)، به منظور تعیین اختصاصی بودن پرایمرها برای توالی هدف در ژنوم و بررسی همولوژی توالی پرایمرها با توالی های سبز شده ژنتیکی از نرم افزار BLAST از سایت اینترنتی NCBI استفاده شده است.

پرایمر ژن HER ۲

F ۵'CCTCTGACGTCCATCATCTC3'

پرایمر ژن HER ۲

۵'ATCTTCTCGTGCCGTCGCTT3'

پرایمر ژن INFγ

R ۵'TCTTTTCTTTCCCGATAGGT ۱۶

پرایمر ژن INFγ

۵'CAGGGATGCTCTTCGACCTC3 ۱۷

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات:

میزان بقای بیماران با روش کاپلان میر و رگرسیون کاکس محاسبه خواهد شد. استفاده از مدل کاپلان مایر برای در نظر گرفتن موارد گمشده (censored data)، استفاده از مدل رگرسیون کاکس برای اندازه گیری میزان خطر (Hazard Ratio) متغیرهای مستقل در بقاء و از تست رتبه ای لگاریتم برای مقایسه میزان های بقاء در زیرگروهها مورد استفاده قرار می گیرد. ثابت بودن خطر نسبی در طول زمان که از پیش فرضهای لازم برای انجام آزمون رگرسیون کاکس می باشد بوسیله نمودار خطر (Hazard) با روش کاپلان مایر و آزمون Log minus log survival تست خواهد شد و در نهایت نتایج و اطلاعات حاصل از این مشاهدات و مطالعات وارد رایانه گردیده و توسط نرم افزار آماری SPSS-16 و آزمونهای آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهند گرفت.



۱۸. ملاحظات اخلاقی:

مجوز لازم جهت اجرای پژوهش، از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه و مسئولین محیط پژوهش گرفته خواهد شد. اطلاعات مربوط به افراد کاملاً محرمانه بوده و هویت افراد به هیچ وجه فاش نمی شود. در زمان ارائه گزارش یا انتشار نتایج به مشخصات فردی بیماران اشاره نخواهد شد.

محدودیت‌های اجرایی طرح و روش کاهش یا حل آنها:

عدم دسترسی به پرونده بیماران

۱۹. متغیرها:

ردیف	عنوان متغیر	نقش متغیر				نوع متغیر		مقیاس اندازه گیری			تعریف علمی - عملی	واحد و نحوه اندازه گیری
		وابسته	مستقل	زنبه ای	محدود کننده	کمی	کیفی	اسمی	رتبه ای	فاصله ای یا نسبی		
۱	سن	*				*				*	تعداد سالهای عمر	سال
۲	جنس	*					*	*			بر اساس فنوتیپ دسته بندی می شود	مرد- زن
۳	نوع کنسر معده	*					*	*			روده ای - منتشر	بدخیم
۴	محل تومور اولیه در معده	*					*	*			تعیین ناحیه ی گرفتار توسط تومور	آنتروم- کاردیا-body
۶	رژیم درمانی	*					*	*			طول مدت زندگی بیمار پس از آغاز رژیم درمانی	ماه - سال
۷	خصوصیات پاتولوژیک	*					*	*			شامل گرید تومور	گرید: تعیین تغییرات میکروسکوپی و بیان آن بصورت گرید ۱-۳
۸	درگیری غدد لنفاوی	*					*	*			وجود سلول های تومورال در داخل بافت غدد لنفاوی	رویت سلول بدخیم در زیر میکروسکوپ
۹	درگیری فضای دور عصب						*	*			وجود سلول های تومورال در بافت دور عصب	رویت سلول بدخیم در زیر میکروسکوپ
۱۰	درگیری عروقی						*	*			وجود سلول های تومورال در داخل مجرای رگ	رویت سلول بدخیم در زیر میکروسکوپ
۱۱	اندازه تومور					*				*	حداکثر قطر تومور	سانتی متر
۱۲	عمق تهاجم					*				*	نفوذ سلول های تومورال از مخاط سطحی به لایه های عمیقتر جدار معده	رویت سلول بدخیم در زیر میکروسکوپ
۱۳	متاستاز						*	*			وجود سلول های بدخیم در بافت های دور دست مانند کبد	رویت سلول بدخیم در زیر میکروسکوپ یا استفاده از روش های تصویربرداری



۲۰. پیش بینی کل زمان لازم برای اجرای کامل طرح به ماه:

ردیف	فعالیت‌های اجرایی	زمان اجرا													درصد پیشرفت طرح
		۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	زمان کل	
۱	مدیریت و نظارت بر تهیه پروپوزال	*													
۲	طراحی و هماهنگی اجرا	*													
۳	تنظیم و تکمیل پرسشنامه بیماران	*													
۴	برش بلوک های پارافینی رنگ آمیزی با متد IHC				*	*									
۵	جمع آوری داده ها					*									
۶	ورود اطلاعات به رایانه						*								
۷	تجزیه و تحلیل آماری							*							
۸	تهیه و تنظیم گزارش نهایی								*						

توجه :

۱- زمان طراحی پیش نویس طرح و تکمیل این فرم جزو زمان اجرای طرح محسوب نمی شود.

۲- دریافت گزارشها با توجه به جدول گانت مصوب صورت میپذیرد. بنابر این لازم است مجری طرح زمان ارائه گزارشات طرح را در این جدول مشخص نماید.

۳- زمان شروع طرح بعد از تصویب آن، با هماهنگی مدیر اجرایی طرح و حوزه معاونت تحقیقات و فناوری و از هنگام تامین اعتبار در نظر گرفته میشود.

۴- لطفاً زمان های ارائه گزارش پیشرفت کار در زمان های پیشرفت ۷۵ درصد طرح به معاونت تحقیقات و فناوری را در جدول دقیقاً مشخص فرمایید.



قسمت پنجم: اطلاعات مربوط به هزینه‌های طرح

۱. هزینه کارمندی (پرسنلی) با ذکر مشخصات کامل و میزان اشتغال هر فرد و حق الزحمه آنها:

ردیف	نوع فعالیت	نام فرد یا افراد	رتبه علمی	کل ساعات کار برای طرح	رقم حق الزحمه در ساعت (ریال)	جمع کل (ریال)
	مدیریت و نظارت بر تهیه پروپوزال	دکتر رضا خاندوزی	استادیار	۱۰۰	۳۱۵۰۰	۳۱۵۰۰۰۰
	مشاوره در مشاهده اسلایدهای پاتولوژی	دکتر وحیده کاظمی نژاد	استادیار	۲۰	۳۱۵۰۰	۶۳۰۰۰۰
	طراحی و هماهنگی اجرا و جمع آوری داده ها	رخساره ابن قاسم	کارشناس ارشد	۱۰۰	۱۰۰۰۰	۱۰۰۰۰۰۰
	تنظیم و تکمیل پرسشنامه بیماران	رخساره ابن قاسم	کارشناس ارشد	۵۰	۱۰۰۰۰	۵۰۰۰۰۰
	ورود اطلاعات به رایانه	سهیلا صمدزاده	کارشناس	۵۰	۱۰۰۰۰	۵۰۰۰۰۰
	مشاور متدولوژی، آمار و تجزیه و تحلیل داده ها	آریایی	کارشناس ارشد	۶۰	۲۷۰۰۰	۱۶۲۰۰۰۰
	تهیه و تنظیم گزارش نهایی	دکتر رامین آذرهوش	دانشیار	۱۰۰	۳۵۰۰۰	۳۵۰۰۰۰۰
	جمع هزینه های پرسنلی (ریال)					۱۰۹۰۰۰۰۰

۱. هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی که توسط دانشگاه ویا دیگر موسسات صورت می گیرد:

موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل دفعات آزمایش	هزینه برای هر دفعه آزمایش	جمع (ریال)
انجام IHC	مرکز خصوصی آزمایشگاه گیلستان	۸۰	۴۰۰۰۰	۳۲۰۰۰۰۰
جمع هزینه های آزمایش ها و خدمات تخصصی (ریال)				

فهرست وسایل و موادی که باید از اعتبار این طرح از داخل یا خارج کشور خریداری شود:



۲. وسایل غیرمصرفی:

نام دستگاه یا وسایل	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد لازم	قیمت واحد	قیمت کل (ریال)
جمع هزینه های وسایل غیرمصرفی:						

۳. مواد (اعم از آزمایشگاهی یا سایر مواد) مصرفی:

ردیف	نام ماده	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده ایرانی	شماره کاتالوگ (کد کالا)	تعداد یا مقدار لازم	قیمت واحد (ریال)	قیمت کل (ریال)
	جمع هزینه های مواد مصرفی (ریال)							

۴. هزینه مسافرت:

مقصد	تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن	نوع وسیله نقلیه	تعداد افراد	هزینه به ریال
	جمع هزینه های مسافرت (ریال)			

۱. هزینه های دیگر:

ریال	۵۰۰۰۰۰	هزینه های تکثیر اوراق
ریال		هزینه بیمه (در صورت نیاز)
ریال	۵۰۰۰۰۰	سایر موارد
ریال	۱۰۰۰۰۰۰	جمع هزینه های دیگر

۵. جمع هزینه های طرح:

هزینه پرسنلی	۱۰۹۰۰۰۰۰ ریال	هزینه مسافرت	۰ ریال
هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی	۳۲۰۰۰۰۰۰ ریال	هزینه های دیگر	۱۰۰۰۰۰۰ ریال
هزینه مواد و وسایل مصرفی	۰ ریال	هزینه مواد و وسایل غیر مصرفی	۰ ریال
		جمع کل	۴۳۹۰۰۰۰۰ ریال



۶. جمع هزینه‌های طرح به تفکیک سالهای اجراء طرح: (این بخش در مورد طرح‌هایی که زمان اجرای آنها بیش از ۱۲

جمع	جمع هزینه‌ها					نوع هزینه‌ها
	سال پنجم	سال چهارم	سال سوم	سال دوم	سال جاری	
	جمع کل					

ماه است تکمیل شود).

۷. مبلغی که از منابع دیگر کمک خواهد شد و نحوه مصرف آن :ریال

۸. باقیمانده هزینه‌های طرح که تامین آن درخواست می‌شود:ریال



قسمت ششم: اطلاعات مربوط به سایر موارد

فهرست منابع

References :

- Pan L., Lango neoplastic disorders, Harrison's principles of internal medicine NewYork, McGraw hill, 15 th ed., 2001, PP:591-592.
- 2-Mc Ereadie M., Coates M., Ford JM., Epidemiology of alimentary cancers in new south wales 1973-1982, Aust NZJ, surg 1990, 60: 93-98.
- 3-Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk facto Archives of Iranian Medicine 2009; 12(6): 576-83.
- 4-Babaei N, Poufarzi F, Yazdanbod A, Chiniforush MM, Derakhshan MH, Mousavi SM, et al. Gastric cancer in Ardabil, iran- a review and update on cancer registry data. Asian Pac J Cancer Prev 2010; 11(3):595-9
- 5-Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. Dig Dis 2010; 28(4-5): 600-3.
- 6-Anderoly T, Karpenter ,Carlos CG. Cecil essential of medicine. 7th ed. WB Saunders Co; 2007
- 7- Richard D., Rosin. Tumors of the stomach: 19andomize and pathology: Maingot's abdominal operation, tenth ed., Asia Pte LTP singapour. Appleton & longe., A 19andomiz company, 1997, PP:1005.
- 8-Brunicarsi F, Charles K, Adersen Dana R, Billiar Timoth V. Schwartz's principles of surgery. 18 th ed. NewYork: McGraw Hill; 2005.p. 976-82.
- 9-Moore MA, Eser S, Iginov N, Iginov S, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahji A, et al. Cancer epidemiology and control in North- Western and Central Asia – past, present and future. Asian Pac J Cancer Prev2010; 11(2): 17-32.
- 10-M Stanley W., Ashley Donis, John M., Daly, stomach in: Seymour I., Schwartz, principle of surg, 7 th ed., newyork: McGraw-Hill-Companies, 1999, PP: 1201- 1206.
- 11- Richard D., Rosin. Tumors of the stomach maingot's abdominal operaions, 10th ed., Vol 1, 1997, PP: 1013.Zhang M, Zhu GY, Zhang HF, Gao HY, Han XF, Xue YW. Clinic opathologic characteristics and prognosis-13۱۲-of mucinous gastric carcinoma. J Surg Oncol 2010; 102(1): 64-7.
- 12- Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol 2003; 56: 1-9.



- 13-Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors. Arch Iran Med 2009; 12(6): 576-83.
- 14-Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 477-481.
- 15-Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. Ann Oncol. 2001; 12(Suppl 1): S3-8.
- 16-Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. J Control Release. 2010;146:264-275.
- 17-Kaur A, Dasanu CA. Targeting the HER2 pathway for the therapy of lower esophageal and gastric adenocarcinoma. Expert Opin Pharmacother. 2011;12:2493-2503.
- 18- Lambein K, Praet M, Forsyth R, Van den Broecke R, Braems G, Matthys B, Cocquyt V, Denys H, Pauwels P, Libbrecht L. Relationship between pathological features, HER2 protein expression and HER2 and CEP17 copy number in breast cancer: biological and methodological considerations. J Clin Pathol. 2011;64:200-207.
- 19-Yan B, Choo SN, Mulyadi P, Srivastava S, Ong CW, Yong KJ, Putti T, Salto-Tellez M, Lim GS. Dual-colour HER2/chromosome 17 chromogenic in situ 20andomized20on enables accurate assessment of HER2 genomic status in ovarian tumours. J Clin Pathol. 2011;64:1097-1101.
- 20-Yan B, Yau EX, Choo SN, Ong CW, Yong KJ, Pang B, Salto-Tellez M. Dual-colour HER2/chromosome 17 chromogenic in situ 20andomized20on assay enables accurate assessment of HER2 genomic status in gastric cancer and has potential utility in HER2 testing of biopsy samples. J Clin Pathol. 2011;64:880-883.
- 21-Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 477-481.
- 22-Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis MCh, Quaas A, Link BC, Schurr PG, Kaifi JT, Gros SJ, Yekebas EF, Marx A, et al. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. Mod Pathol. 2007;20:120-129.
- 23-Li Q, Wang D, Li J, Chen P. Clinicopathological and prognostic significance of HER-2/neu and VEGF expression in colon carcinomas. BMC Cancer. 2011;11:277.
- 24- Kataoka Y, Okabe H, Yoshizawa A, Minamiguchi S, YoshimuraK, Haga H, et al. HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer. Gastric Cancer. 2012;. Doi: 10.1007/s10120-012-0150-9.



- 25-Yano T, Doi T, Ohtsu A, Boku N, Hashizume K, Nakanishi M, Ochiai A. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol Rep.* 2006;15:65-71
- 26- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, 21randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687-697.
- 27- Tapia C, Savic S, Wagner U, Schonegg R, Novotny H, Grilli B, et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res.* 2007; 9(3): R31.
- 28- Barberis M, Pellegrini C, Cannone M, Arizzi C, Coggi G, Bosari S. Quantitative PCR and HER2 testing in breast cancer. A technical and cost-effectiveness analysis. *Am J Clin Pathol.* 2008 Apr; 129(4): 563-70.
- 29- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001; 345(10): 725-730.
- 30- Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(2): 2004-2213.
- 31- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909.
- 32- Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erb B-2 gene: a 185-kilo-Dalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232: 1644-1646.
- 33- Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132-1139.
- 34- Fong Y, Chou SJ, Hung KF, Wu HT, Kao SY. An investigation of the differential expression of Her2/neu gene expression in normal oral mucosa, epithelial dysplasia, and oral squamous cell carcinoma in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2008; 71(3): 123-7
- 35- Silva SD, Perez DE, Alves FA, Nishimoto IN, Pinto CA, Kowalski LP, et al. ErbB2 and fatty acid synthase (FAS) expression in 102 squamous cell carcinomas of the tongue: correlation with clinical outcomes. *Oral Oncol* 2008; (5): 484-90
- 36- Chen CH, Tsai TL, Yang YS, Tsai CC. Studies of the serum HER-2/neu and squamous cell carcinoma-related antigen expression in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(2): 83-7



38- Xia W, Lau YK, Zhang HZ, Xiao FY, Johnston DA, Liu AR, et al. Combination of EGFR, HER-2/neu, and HER-3 is a stronger predictor for the outcome of oral squamous cell carcinoma than any individual family members. Clin Cancer Res 1999; 5(12): 4164-74

۳۹- کی‌پهایان، ش، شاخص های اپی‌دمی‌ولوژی‌ک و بدخیمی سرطان، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ۱۱۸، ۱-۱۱۰، (۱۳۸۸-۱۳۸۱)

۴۰- یزدانی، ج، بکارگیری تحلی‌ل بقا و پیش‌آگهی در بر آورد طول عمر بی‌ماران مبتلا به سرطان معده، مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۳۶، ۸۵-۲۸، (۱۳۹۰)

۴۱- جان بابایی، ق، بررسی گی‌رنده های her1 و her2 در نمونه های آدنو کارسی‌نوم پی‌شرفته موضعی معده و ارتباط با بقای بی‌ماران، مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۷، ۹۲، ۱۳۹۱-۲، (۱۳۹۱)

۴۲- الهام، ا، دکتر حجتی ز، دکتر قاعدی ک، دکتر طباطبائیان م، مقایسه اندازه گیری تراید ژن HER-2/neu توسط PCR تمایزی وایمونو‌هیستوشیمی در بیماران مبتلا به سرطان سینه، مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره ۱۳، شماره ۶/ بهمن و اسفند ۷۱-۸۲/ ۱۳۹۰



۴۳- داوران پیشنهادی :

۴۴- تایید مندرجات پیشنهاد طرح پژوهشی (Declaration) :

اینجانب مشاور علمی طرح^۱، صحت مطالب مندرج در پیشنهاد طرح پژوهشی را تایید می نمایم.
تاریخ و امضاء

اینجانب مشاور علمی متدولوژی و آمار طرح، صحت مطالب متدولوژیک و آماری مندرج در
پیشنهاد طرح پژوهشی را تایید می نمایم.
تاریخ و امضاء

با مطالعه قسمت اول این فرم و رعایت مفاد آن بدینوسیله صحت مطالب مندرج در طرح پیشنهادی پژوهشی را تأیید
می نمایم و اعلام می دارم که این تحقیق صرفاً به صورت:

♦ یک طرح تحقیقاتی در دانشگاه علوم پزشکی گلستان است و بصورت همزمان در دانشگاه یا موسسه تحقیقاتی
دیگری ارائه نشده و در حال بررسی نمی باشد.

♦ بصورت یک طرح تحقیقاتی مشترک با می باشد که:

○ در تاریخ در آن مرکز با اعتبار ریال به تصویب رسیده و مستندات مربوطه
پیوست است.

○ در آن مرکز با درخواست اعتبار ریال در دست بررسی است.

نام و نام خانوادگی معاون تحقیقات و فناوری	نام و نام خانوادگی امضای مجری یا مجریان طرح
--	--

^{۱۱} تنها در صورت هماهنگی با مدیر تحقیقات و فناوری دانشگاه نیازی به امضای مشاور علمی قابل حذف است.



پیوست شماره چهار

تاریخ تصویب:

فرم ویژه طرح های تحقیقاتی
کمیته منطقه ای اخلاق در پژوهش دانشگاه

- عنوان طرح :
- مشخصات مجری و همکاران و نوع تخصص آنان: (صفحه مربوطه از پروپوزال کپی و ضمیمه فرم گردد)
- ارسالی از:
- تاریخ تصویب طرح در شورای پژوهشی:
- خلاصه روش انجام پژوهش، ملاحظات اخلاقی، جدول هزینه ها، تعداد حجم نمونه و نوع مطالعه (طرح): (صفحات مربوطه از پروپوزال کپی و ضمیمه فرم گردد)
- در طرحها با نمونه گیری انسانی کپی نمونه برگه فرم رضایت آگاهانه و در طرحهای پرسشنامه ای کپی پرسشنامه ضمیمه فرم گردد.

ردیف	سؤال	نظر مجری			نظر کارشناس پژوهشی طرح			نظر کارشناس کمیته اخلاق		
		بلی	خ	ندارد	بلی	خ	ندارد	بلی	خ	ندارد
۱	آیا رضایت آگاهانه از شرکت کننده یا ولی قانونی آن گرفته می شود؟			*						
۲	آیا آزمودنی از حق خود برای "خروج بدون شرط در هر مرحله از مطالعه" بطور کامل آگاه می شود؟									
۳	آیا هیچ زبانی (جسمی، روحی، اجتماعی، قانونی و اقتصادی) در این طرح پژوهشی برای آزمودنی ها وجود دارد؟		*							
۴	آیا امکانات و روش هایی برای رویارویی با زیان های احتمالی در نظر گرفته شده است؟ توضیح دهید.			*						
۵	آیا در مرحله جمع آوری، انتقال و نگهداری اطلاعات یا نمونه ها به حفظ اسرار آزمودنی توجه می شود؟		*							
۶	در صورت استفاده از نمونه ها برای مطالعات بعدی، آیا در رضایت نامه به این موضوع اشاره شده است؟			*						
۷	آیا در این پژوهش منافع خاصی برای آزمودنی محتمل است؟		*							
۸	در صورتی که مطالعه بر روی گروه خاصی از افراد (زندانیان، افراد معتاد، ...) انجام می شود، آیا دلیل منطقی و توجیه اخلاقی برای مطالعه روی این گروه وجود دارد؟			*						
۹	آیا نتایج مؤثر در روند سلامتی یا بیماری آزمودنی ها و راهنمایی های لازم برای اقدامات بعدی در اختیار آنها قرار خواهد گرفت؟		*							

کارشناس کمیته اخلاق

کارشناس پژوهشی طرح

امضاء مجری طرح