

## ارتباط مارکر HER2 با اطلاعات هیستوپاتولوژیک در کانسر پستان: مطالعه دو ساله

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۷/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۸/۲۳

### چکیده

زهرا فروهش تهرانی<sup>۱</sup>  
کامیار خزانیان<sup>۱\*</sup>  
علی ملایری<sup>۲</sup>  
رویا فغانی<sup>۳</sup>

۱- گروه پاتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲- پزشک عمومی، آزمایشگاه زکریا تهران  
۳- کارورز، دانشگاه علوم پزشکی گرگان

\* نویسنده مسئول: همدان، کوی استادان، خیابان قیام، بن بست گله، پلاک ۱۰، کد پستی ۶۵۱۶۸۶۱۶۵  
تلفن: ۰۸۱۸۲۴۴۸۰۴  
email: khazaeian@razi.tums.ac.ir

**زمینه و هدف:** کانسر پستان شایع‌ترین کانسر و دومین علت شایع مرگ ناشی از کانسر در زنان است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط انواع هیستوپاتولوژیک کانسر پستان با اسکورینگ اسلایدهای مارکر HER2 در نمونه‌های ارجاعی به بخش پاتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال ۱۳۸۴ و ۱۳۸۵ انجام شد. روش بررسی: در این پژوهش که به روش مقطعی (Cross sectional) انجام شد، ۱۴۰ عدد از نمونه‌های پاتولوژی کانسر پستان ارجاعی به بخش پاتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال ۱۳۸۴ و ۱۳۸۵ به روش غیر تصادفی ساده (Sequential) انتخاب شدند. اطلاعات مربوط به سایز تومور، نوع هیستوپاتولوژیک تومور، گرید تومور و وضعیت لنف نودها از گزارشات پاتولوژی آنها استخراج شد. بلوک‌های آنها مشخص شد و با استفاده از Immunohistochemistry (IHC) برای مارکر HER2 در نمونه‌ها اسکورینگ انجام شد. یافته‌ها: بین انواع تشخیص و HER2 Overexpression تفاوت معنی‌داری دیده شد ( $p < 0.05$ ). همچنین بین درگیری لنفاتیک و HER2 Overexpression نیز تفاوت معنی‌داری دیده شد ( $p < 0.05$ ). سایز تومور و گرید تومور رابطه مثبت معنی‌داری را نشان دادند ( $r = 0.188$ ,  $p = 0.026$ ). در آنالیز مولتی واریانس بین سایز، گرید تومور و سن با اسکورینگ اسلایدهای مارکر HER2 رابطه معنی‌داری به دست نیامد. ضریب Kappa برای موافقت (Agreement) تشخیص دو مشاهده‌گر ۰/۷۱۵ ( $Kappa = 0.715$ ) و همان مشاهده‌گر با اسکورینگ قبلی ( $Kappa = 0.718$ ) بود. نتیجه‌گیری: پیشنهاد می‌گردد که پزشکان برای بیماران مبتلا به کانسر پستان، در انواع هیستوپاتولوژیک Invasive Lobular و سایر تایپ‌های ناشایع کانسر پستان تست IHC و تست FISH برای مارکر HER2 درخواست نکنند و فقط در موارد Invasive Ductal و زیردسته‌های آن این تست‌ها انجام شود.

**کلمات کلیدی:** هیستوپاتولوژی، کانسر پستان، HER2، ایمنو‌هیستوشیمی.

### مقدمه

Stage کانسر پستان به‌عنوان فاکتور پروگنوستیک در نظر گرفته می‌شود که به دلیل پاسخ‌های درمانی متفاوت در بیماران مشابه، ادامه تحقیقات منجر به شناخت مارکر HER2 شد. اکنون مارکر HER2 به‌عنوان فاکتور پروگنوستیک و پیش‌بینی کننده Predictive مطرح می‌باشد.<sup>۱</sup> مارکر HER2/neu یا ErbB-2 انکوژنی است که یک گلیکوپروتئین غشایی را که فعالیت تیروزین کینازی دارد و به‌عنوان p185 شناخته می‌شود، کد می‌کند. این مارکر به خانواده گیرنده عامل رشد اپیدرمال (EGFR) تعلق دارد. زمانی که بیان بیش از حد (Overexpression) در این ژن دیده می‌شود به‌عنوان عامل پیش سرطانی عمل می‌کند که در ۳۰-۲۵٪ کانسرهای پستان دیده می‌شود.<sup>۲</sup> بیان بیش از حد این مارکر باعث افزایش قابلیت تهاجم تومور می‌شود. همچنین این خاصیت موجب

کانسر پستان Breast cancer شایع‌ترین کانسر و دومین علت شایع مرگ ناشی از کانسر در زنان است و به دو دسته غیر مهاجم (درجا) و مهاجم تقسیم می‌شود. کارسینوم درجا بر اساس شباهت فضاهای درگیر به مجرا و لوبول به دو دسته داکتال و لوبولار تقسیم می‌شود. ۳۰-۱۵٪ از کل کانسرهای پستان درجا و ۸۵-۷۰٪ آنها مهاجم هستند. در بین انواع درجا ۸۰٪ از نوع داکتال و ۲۰٪ از نوع لوبولار است. شایع‌ترین انواع هیستولوژیک کارسینوم مهاجم پستان به ترتیب شامل کارسینوم مجرای (۷۹٪)، لوبولار (۱۰٪)، توبولار- کریبریفورم (۶٪)، کلویید (موسینوس) (۲٪)، مدولاری (۲٪)، پاپیلاری (۱٪) و متا-پلاستییک (کمتر از ۱٪) است.<sup>۳</sup> از سال‌ها قبل درجه grade و مرحله

تعداد نمونه لازم به روش غیر تصادفی ساده (Sequential) انتخاب شدند. حجم نمونه با استفاده از فرمول  $N = Z^2(1-\alpha)PQ/D^2$  و با احتساب  $Q=1-P$   $\alpha=0.05$   $D=0.12$   $P=0.163$  مورد محاسبه گردید. از بین آنها نمونه‌هایی که در برگه پاسخ پاتولوژی کانسر پستان گزارش شده بود و اطلاعات هیستوپاتولوژیک آنها کامل بوده و کیفیت مناسب رنگ‌آمیزی در اسلایدهای مورد بررسی داشتند، جدا شدند که تعداد ۲۳ مورد از موارد اولیه به علت نقص در موارد فوق از آنالیز نهایی آماری حذف شدند. اطلاعات مربوط به سایز تومور، نوع هیستوپاتولوژیک تومور، گرید تومور، وضعیت لنف نودها از گزارشات پاتولوژی آنها استخراج شد. بلوک‌های آنها مشخص شد و با استفاده از IHC (immunohistochemistry) برای مارکر HER2 که با آنتی‌بادی ساخت شرکت DAKO دانمارک صورت گرفت در نمونه‌ها اسکورینگ انجام شد. جمع‌آوری اطلاعات با استفاده از گزارشات پاتولوژی که در بخش پاتولوژی موجود است، انجام شد و در برگه‌های اطلاعاتی از پیش آماده شده ثبت شد. جهت بررسی HER2 overexpression لام‌های IHC توسط دو پاتولوژیست مجرب با میکروسکوپ نوری که هر کدام اسکورینگ را بدون اطلاع از تشخیص نهایی نمونه و دو بار به فاصله یک‌ماه انجام دادند مورد بررسی قرار گرفت و بر اساس معیارهای موجود در کتب پاتولوژی بین صفر تا ۳ اسکوربندی شد. اطلاعات موجود در برگه‌های پاتولوژی و اطلاعات حاصله از ۱۴۰ نمونه به دست آمده در برگه‌های از پیش آماده شده ثبت شدند. کلیه اطلاعات کدگذاری شده، توسط برنامه آماری SPSS ویراست ۱۰ وارد حافظه رایانه گردید. در تحلیل اطلاعات، میانگین داده‌های کمی نظیر سن، سایز تومور و فراوانی داده‌های کیفی نظیر درگیری عقده‌های لنفاوی، تشخیص، گرید تومور، اسکورینگ مشاهده‌گر اول و دوم محاسبه گردیدند. گروه Overexpression (مورد) موارد با اسکور ۳+ و گروه عدم Overexpression (شاهد) موارد با اسکور صفر، ۱+ و ۲+ را شامل شدند. مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه مورد و شاهد توسط t-test و مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه مورد و شاهد توسط تست  $\chi^2$  صورت پذیرفت. میزان Agreement مشاهده‌گر اول و دوم توسط ضریب KAPPA محاسبه شد. کلیه اطلاعات تشخیصی و دیگر اطلاعات زمینه‌ای بیماران محرمانه ماند و به هیچ وجه در اختیار هیچ مرجع حقیقی یا حقوقی قرار نگرفت.

مقاومت به درمان هورمونی نیز می‌گردد.<sup>۵</sup> بیان بیش از حد انکوژن HER2 در تمام موارد کارسینوم این داکتال درجا با گرید بالا (Comedo-type) مشاهده می‌شود. همچنین در ۳۰-۲۰٪ موارد کارسینوم داکتال مهاجم و در تعداد بسیار کمتری از کارسینوم‌های لوبولار مهاجم دیده می‌شود.<sup>۶</sup> تا چند سال اخیر گزارش پاتولوژی لام‌های IHC مارکر HER2 با سیستم قدیمی که به صورت مثبت و منفی گزارش می‌شد، انجام می‌شد ولی اخیراً از سیستم اسکورینگ جدید استفاده می‌شود که به صورت ۰، ۱+، ۲+، ۳+ گزارش می‌شود.<sup>۲</sup> با توجه به درخواست روزافزون مارکر HER2 در نمونه‌های کانسر پستان از طرف پزشکان جهت بررسی میزان بیان این مارکر و در نظر گرفتن این نکته که در صورت افزایش بروز این مارکر دوره درمانی بسیار پرهزینه با داروی Herceptin برای بیمار در صورت داشتن توانایی اقتصادی شروع می‌شود و از طرف دیگر در ایران با توجه به هزینه بسیار بالا و عدم در دسترس بودن تست‌های FISH و CISH عملاً بررسی میزان Overexpression منحصراً با IHC انجام می‌شود، تشخیص صحیح نمونه‌هایی که واقعاً Overexpression مارکر HER2 دارند از اهمیت فوق‌العاده‌ای از جهت اقتصادی و درمانی برای بیمار و پزشکان و سیستم بهداشتی کشور برخوردار است. روش‌هایی نظیر IHC و FISH و CISH برای بررسی مارکر HER2 وجود دارند. IHC روشی نسبتاً ارزان و قابل دسترس در اغلب آزمایشگاه‌ها است، نتایج مثبت ضعیف (1+, 2+) این تست از معایب آن است که اکثراً با FISH تایید نمی‌شود. روش دیگر FISH است که در معدودی از آزمایشگاه‌ها در ایران با هزینه بالا ارائه می‌شود. این مطالعه به بررسی ارتباط Overexpression مارکر HER2 با یافته‌های هیستولوژیک نمونه‌های کانسر پستان از جمله نوع هیستولوژی، گرید تومور، سن بیمار، درگیری عقده‌های لنفاوی می‌پردازد تا شاید بتوان وضعیت مارکر HER2 را در این نمونه‌ها پیش‌بینی کرد و از انجام تست بر روی نمونه‌هایی که احتمال بروز Overexpression مارکر HER2 در آنها کم است، جلوگیری کرد.

## روش بررسی

در این پژوهش که به صورت مقطعی cross sectional انجام شد کلیه نمونه‌های پاتولوژی پستان ارجاعی به بخش پاتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال ۱۳۸۴ و ۱۳۸۵ تا تکمیل

## یافته‌ها

که اختلاف بین دو گروه به سطح معنی‌دار آماری نمی‌رسد. همچنین سائز تومور و گرید تومور رابطه مثبت معنی‌داری را با یکدیگر نشان دادند ( $t=0/188$ ,  $p=0/026$ ). ضریب Kappa برای موافقت تشخیص دو مشاهده‌گر Interobserver agreement  $0/715$  ( $Kappa=0/715$ ) بود و برای موافقت تشخیص مشاهده‌گر با تشخیص قبلی خودش (Intraobserver agreement)  $0/78$  ( $Kappa=0/78$ ) بود. همچنین برای اسکور صفر، ضریب Kappa برای موافقت (Agreement) تشخیص دو مشاهده‌گر Interobserver agreement  $0/779$  ( $Kappa=0/779$ )، برای اسکور یک،  $0/364$  ( $Kappa=0/364$ )، برای اسکور دو،  $0/358$  ( $Kappa=0/358$ )، برای اسکور سه،  $0/733$  ( $Kappa=0/733$ ) بود.

میانگین سن بیماران مبتلا به کانسر پستان که نمونه‌های آنها در این طرح بررسی شد،  $49/85 \pm 11/28$  سال بود و بیشترین فراوانی در گروه سنی ۴۰-۴۹ سال بود. میانگین سائز تومور  $3/29 \pm 1/59$  cm بوده و بیشترین فراوانی در سائز ۳-۳/۹ cm مشاهده شد. در کل نمونه‌ها ۳۲ نفر ( $22/9\%$ ) گرید یک، ۷۷ نفر ( $55/0\%$ ) گرید دو، ۳۱ نفر ( $22/1\%$ ) گرید سه داشتند و در نمونه‌های Invasive Ductal، ۲۰ نفر ( $17/5\%$ ) گرید یک، ۶۲ نفر ( $55\%$ ) گرید دو، ۳۱ نفر ( $27/5\%$ ) گرید سه بودند. مقایسه سن ( $p=0/065$ ) و سائز تومور ( $p=0/141$ ) و گرید تومور ( $p=0/057$ )، بر حسب HER2 Overexpression نشان می‌دهد

جدول ۱- مقایسه انواع تشخیص تومور بر اساس HER-2 Overexpression

تشخیص	مجموع	HER-2 Overexpression	عدم HER-2 Overexpression	p*
Invasive Ductal	۱۱۳ ( $80/7\%$ )	۲۵ ( $10/0\%$ )	۸۸ ( $76/5\%$ )	۰/۰۲۶
Invasive Lobular	۱۵ ( $10/7\%$ )	۰ ( $0/0\%$ )	۱۵ ( $13/0\%$ )	
Special types	۱۲ ( $8/6\%$ )	۰ ( $0/0\%$ )	۱۲ ( $10/4\%$ )	

\* آزمون آماری مورد استفاده  $\chi^2$  و  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۲- مقایسه درگیری لنفاتیک بر اساس HER-2 Overexpression

درگیری لنفاتیک	مجموع	HER-2 Overexpression	عدم HER-2 Overexpression	p*
داشتند	۶۵ ( $46/4\%$ )	۱۹ ( $76/0\%$ )	۴۶ ( $40/0\%$ )	۰/۰۰۱
نداشتند	۷۵ ( $53/6\%$ )	۶ ( $24/0\%$ )	۶۹ ( $60/0\%$ )	

\* آزمون آماری مورد استفاده  $\chi^2$  و  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۳- مقایسه تعداد لنف نودهای درگیر بر اساس HER-2 Overexpression

تعداد لنف نود درگیر	مجموع	HER-2 Overexpression	عدم HER-2 Overexpression	p*
۱	۹ ( $6/4\%$ )	۰ ( $0/0\%$ )	۹ ( $7/8\%$ )	۰/۰۰۱
۲	۲۰ ( $14/3\%$ )	۰ ( $0/0\%$ )	۲۰ ( $17/4\%$ )	
۳	۱۱ ( $7/9\%$ )	۰ ( $0/0\%$ )	۱۱ ( $9/6\%$ )	
۴	۱۱ ( $7/9\%$ )	۶ ( $24/0\%$ )	۵ ( $4/3\%$ )	
۵	۴ ( $2/9\%$ )	۳ ( $12/0\%$ )	۱ ( $0/9\%$ )	
۶	۵ ( $3/6\%$ )	۵ ( $20/0\%$ )	۰ ( $0/0\%$ )	
۷	۲ ( $1/4\%$ )	۲ ( $8/0\%$ )	۰ ( $0/0\%$ )	
۸	۲ ( $1/4\%$ )	۲ ( $8/0\%$ )	۰ ( $0/0\%$ )	
۹	۱ ( $0/7\%$ )	۱ ( $4/0\%$ )	۰ ( $0/0\%$ )	
نداشتند	۷۵ ( $53/6\%$ )	۶ ( $24/0\%$ )	۶۹ ( $60/0\%$ )	

\* آزمون آماری مورد استفاده T-test و  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## بحث

Interobserver agreement برای اسکور صفر،  $0/779$ ، برای اسکور یک،  $(Kappa=0/779)$ ، برای اسکور دو،  $0/358$ ،  $(Kappa=0/358)$ ، برای اسکور سه،  $0/733$ ،  $(Kappa=0/733)$  بود که نشان می‌دهد، بیشترین توافق در اسکور صفر و کمترین توافق در اسکور دو بوده است.<sup>۱۴</sup> اخیراً افزایش بقاء بیماران کانسر پستان در نتیجه درمان با هرسپتین مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است.

بنابراین با توجه به گران بودن درمان، دقت در تعیین وضعیت HER2 برای تعیین بیمارانی که به تجویز هرسپتین نیاز دارند، ضروری است. به نظر می‌رسد در این زمینه درجه Agreement خوب پاتولوژیست‌ها و استفاده از تست IHC روش غربالگری موثری برای خروج موارد منفی باشد. همچنین در این بررسی در آنالیز مولتی واریانس بین سائز، گرید تومور و سن با اسکورینگ اسلایدهای مارکر HER2 رابطه معنی‌داری به‌دست نیامد.<sup>۸۹</sup> در حالی که در یک مطالعه چنین رابطه‌ای به‌دست آمده است.<sup>۳</sup> احتمالاً علت معنی‌دار نبودن کم بودن حجم نمونه و همسان نبودن نمونه‌ها می‌باشد. قابل ذکر است با توجه به آن‌که مارکر HER2 یک فاکتور رشد است Overexpression با پروگنوز بدتر و تهاجم تومور ارتباط دارد.<sup>۱۱</sup>

با بررسی نتایج این طرح می‌توان به این نتیجه رسید که با تشخیص دقیق انواع هیستوپاتولوژیک کانسر پستان و قرار دادن آنها در دو گروه Invasive Ductal و Noninvasive Ductal مواردی را که نیاز به انجام تست IHC برای مارکر HER2 دارند، به‌راحتی جدا کرد و از انجام بی‌مورد این تست برای سایر موارد پرهیز کرد. همچنین با توجه به ضریب Kappa بالا و میزان توافق Inter- و Intra observer موارد منفی و مثبت Overexpression مارکر HER2 را (اسکور ۰ و ۳+) با ضریب اطمینان بالایی تشخیص داد و به این ترتیب از درمان‌های بی‌مورد موارد منفی با هرسپتین پیشگیری کرد و همچنین موارد مثبت را با ضریب اطمینان بالایی برای درمان بسیار موثر با هرسپتین پیشنهاد کرد.

پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی، از تست FISH برای مقایسه تطابق Overexpression مارکر HER2 با ژن Amplification در موارد با اسکور ۲+ استفاده شود و فقط در انواع هیستوپاتولوژیک Invasive Ductal و ساب تایپ‌های آن تست IHC و تست FISH انجام شود.

در این مطالعه بین فراوانی انواع هیستوپاتولوژیک کانسر پستان و Overexpression مارکر HER2 اختلاف معنی‌داری به‌دست آمد. از بین انواع هیستولوژیک نوع Invasive Ductal از فراوانی بیشتری در موارد همراه Overexpression برخوردار بود. این امر نشان‌دهنده تفاوت احتمال Overexpression مارکر HER2 در انواع متفاوت هیستوپاتولوژیک کانسر پستان بود. همچنین به‌نظر می‌رسد مارکر HER2 در کارسینوژن نوع Invasive Ductal و ساب تایپ‌های آن دارای اهمیت است و در کارسینوژن سایر انواع نقشی ندارد.<sup>۳</sup> همچنین در این مطالعه فراوانی درگیری لنفاتیک در Overexpression مارکر HER2 بیشتر بود که تفاوت معنی‌داری را نشان داد.<sup>۱۰</sup> این امر نیز بیانگر بیشتر شدن احتمال Overexpression مارکر HER2 با افزایش تعداد لنف نود درگیر بود. در این زمینه دیگر مطالعات نظری مشابه مطالعه حاضر را داشتند.<sup>۲</sup>

در این طرح سائز تومور و گرید تومور رابطه مثبت معنی‌داری را نشان دادند ( $r=0/188$ ,  $p=0/026$ ). یافته این مطالعه و دیگر مطالعات همخوانی نداشت و بیشتر مطالعات بین گرید تومور و Overexpression مارکر HER2 رابطه مثبت معنی‌داری را به‌دست آورده‌اند.<sup>۶۵</sup> همچنین انواع نمای هیستولوژیک کانسر پستان با اسکورینگ اسلایدهای مارکر HER2 رابطه معنی‌داری را نشان داد ( $p=0/001$ ).<sup>۷</sup> این مطالعه و اکثر مطالعات دیگر نیز رابطه معنی‌داری بین انواع نمای هیستوپاتولوژیک و Overexpression مارکر HER2 به‌دست آورده‌اند.<sup>۳۶</sup> درگیری لنف نود با اسکورینگ اسلایدهای مارکر HER2 رابطه معنی‌داری را نشان داد ( $p=0/001$ ). دیگر مطالعات نیز یافته مطالعه حاضر را تایید کرده‌اند.<sup>۱۱</sup>

در این بررسی درجه موافقت Agreement خوب ( $K=0/715$ ) بین پاتولوژیست‌ها و خود پاتولوژیست با تشخیص قبلی خودش ( $k=0/78$ ) به‌دست آمد. با توجه به اسکور KAPPA خوب به‌دست آمده، این یافته با دیگر مطالعات همخوانی داشت.<sup>۱۳</sup> در این مطالعه به‌نظر می‌رسد یکی از علل خوب بودن این اسکور استفاده پاتولوژیست‌ها از مرجعی است که دارای معیارهای روشن و واضح برای اسکورینگ مارکر HER2 است. همچنین در این مطالعه ضریب Kappa برای موافقت (Agreement) تشخیص دو مشاهده‌گر

## References

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005. p. 1129-51.
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Mosby; 2004. p. 1819.
3. Bilous M, Ades C, Armes J, Bishop J, Brown R, Cooke B, et al. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study. *Breast* 2003;12(2):92-8.
4. Thomas E, Berner G. Prognostic and predictive implications of HER2 status for breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2000;4(Sa):7-10.
5. Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol* 2005;58(6):611-6.
6. Crowe JP, Patrick RJ, Rybicki LA, Escobar PF, Weng D, Thomas Budd G, et al. A data model to predict HER2 status in breast cancer based on the clinical and pathologic profiles of a large patient population at a single institution. *Breast* 2006;15(6):728-35.
7. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 1:S23-8.
8. Traina A, Agostara B, Marasà L, Calabrò M, Zarcone M, Carruba G. HER2/neu expression in relation to clinicopathologic features of breast cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:159-67.
9. Nichols DW, Wolff DJ, Self S, Metcalf JS, Jacobs D, Kneuper-Hall R, et al. A testing algorithm for determination of HER2 status in patients with breast cancer. *Ann Clin Lab Sci* 2002;32(1):3-11.
10. Masood S, Bui MM. Prognostic and predictive value of HER2/neu oncogene in breast cancer. *Microsc Res Tech* 2002;59(2):102-8.
11. Varga Z, Zhao J, Ohlschlegel C, Odermatt B, Heitz PU. Preferential HER-2/neu overexpression and/or amplification in aggressive histological subtypes of invasive breast cancer. *Histopathology* 2004;44(4):332-8.
12. Prati R, Apple SK, He J, Gornbein JA, Chang HR. Histopathologic characteristics predicting HER-2/neu amplification in breast cancer. *Breast J* 2005;11(6):433-9.
13. Rodríguez Moguel L, Vega Ramos B. Reproducibility of Her-2/neu overexpression with HERCEP test in invasive ductal breast cancer. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:601-6.
14. Hsu CY, Ho DM, Yang CF, Lai CR, Yu IT, Chiang H. Interobserver reproducibility of Her-2/neu protein overexpression in invasive breast carcinoma using the DAKO HercepTest. *Am J Clin Pathol* 2002;118(5):693-8.
15. Tsuda H, Sasano H, Akiyama F, Kurosumi M, Hasegawa T, Osamura RY, et al. Evaluation of interobserver agreement in scoring immunohistochemical results of HER-2/neu (c-erbB-2) expression detected by HercepTest, Nichirei polyclonal antibody, CB11 and TAB250 in breast carcinoma. *Pathol Int* 2002;52(2):126-34.

## Correlation of HER2 overexpression with histopathologic features in breast cancer: a two- year study

Received: September 26, 2009 Accepted: November 14, 2009

### Abstract

Foruhesh Tehrani Z.<sup>1</sup>  
Khazaeian K.<sup>1\*</sup>  
Malayeri A.<sup>2</sup>  
Faghani R.<sup>3</sup>

1- Department of Pathology,  
Shariati Hospital, Tehran University  
of Medical Sciences  
2- Zakarya Pathobiology Lab,  
Tehran  
3- Department of Pathology, Gorgan  
University of Medical Sciences

**Background:** Breast cancer is the most common cancer and the second most common cause of death from cancer in women. HER2 is an epidermal growth factor receptor which plays a substantial role in pathogenesis of breast cancer and also a target for new antineoplastic drug Herceptin. This study was conducted for determining the correlation between HER2 overexpression and histopathologic characteristics of breast cancer and also degree of intraobserver and interobserver agreement in scoring of Immunohistochemistry (IHC) slides between pathologists in samples referred to pathology ward.

**Methods:** This study was conducted as a descriptive cross sectional study. Among the breast cancer samples referred to pathology ward in Shariati Hospital in Tehran, Iran. 140 samples have been selected sequentially using simple non-random sampling method. All the information has been extracted using medical records and pathology reports.

**Results:** This study showed significant difference between diagnosis and HER2 status ( $p < 0.05$ ). The difference between lymph node invasion and HER2 status was significant ( $p < 0.05$ ). There was positive significant association between the size and tumor grade with HER2 status ( $r = 0.188$ ,  $p = 0.026$ ). There was also significant correlation between histopathologic types and scoring of HER2 ( $p = 0.001$ ) and between histopathologic types with lymph node invasion ( $p = 0.001$ ). Agreement level of HER-2 scoring was shown to be nearly perfect between two observers (kappa statistic= 0.715) and the same observer (Kappa statistic= 0.78).

**Conclusion:** We do not recommend IHC and FISH test in invasive lobular carcinoma of breast and uncommon subgroups of breast cancer except in invasive ductal carcinoma and its subgroups.

**Keywords:** Histopathology, breast neoplasm, scoring, HER2, Immunohistochemistry.

\* Corresponding author: Golha Alley,  
Ghiam Ave., Ostadan St., Hamadan, Iran.  
Postal Code: 6516866165  
Tel: +98-811-8244804  
email: khazaeian@razi.tums.ac.ir