

## بررسی فراوانی بیان نشانگر HER2 و عوامل همراه آن در کارسینوم‌های یوروتلیال

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۰۳ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۶/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۰۸/۰۱

آتوسا قریب<sup>۱</sup>، الهام قلی‌پور خطیر<sup>۲\*</sup>

۱- گروه پاتولوژی، بیمارستان شهید مدرس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

**زمینه و هدف:** سرطان یوروتلیال، نهمین سرطان شایع در جهان است و به‌عنوان هفتمین بدخیمی شایع در مردان شناخته شده است. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی بیان نشانگر HER2 و عوامل همراه آن در بیماران مبتلا به کارسینوم یوروتلیال است.

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی، نمونه مورد بررسی بیماران مبتلا به کارسینوم یوروتلیال (Urothelial carcinoma) جراحی شده به روش‌های TURBT (Transurethral resection of bladder tumor) و سیستکتومی رادیکال (Radical cystectomy) در بیمارستان مدرس از فروردین ۱۳۹۹ لغایت اسفند ۱۴۰۲ بودند. بلوک‌های پارافینی بیماران استخراج و کنترل شده سپس از نظر بیان نشانگر Human epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) به‌روش ایمونوهیستوشیمی (IHC) بررسی شدند.

**یافته‌ها:** در مجموع ۸۴ نفر در این مطالعه شرکت کردند که ۷۴ نفر (۸۸/۱٪) مرد و ۱۰ نفر (۱۱/۹٪) زن بودند. اکثر بیماران مورد مطالعه (۹۴/۰٪) دارای کارسینومای یوروتلیال Conventional بوده، از نظر گرید بیماری ۸۴/۵٪ بیماران دارای تومور با گرید بالا و از نظر مرحله بیماری PT1 Tumor invades subepithelial connective tissue (lamina propria) و PT4a Tumor invades prostate, uterus, or vagina دارای کمترین فراوانی بوده‌اند. به‌ترتیب ۴۴ و ۵۶ بیمار جراحی برداشت تومور متناهی از مسیر مجرای ادراری (TURBT) و سیستکتومی رادیکال (Radical cystectomy) انجام داده‌اند. در ۱۹٪ از کل نمونه‌های بررسی شده بیان مارکر HER2 مثبت بود.

**نتیجه‌گیری:** بیان HER2 ممکن است اطلاعات تعیین‌کننده پیش‌آگهی بیشتری را برای بیماران مبتلا به کارسینوم یوروتلیال فراهم کند. اجماع الگوریتم امتیازدهی ایمونوهیستوشیمی HER2 برای اطمینان از اینکه نشانگر زیستی خط اول خوبی برای تعیین انتخاب بیماران برای مطالعات مولکولی و انتخاب آنها برای درمان هدفمند، بسیار مهم است.

**کلمات کلیدی:** نشانگر HER2، سیستکتومی رادیکال، کارسینوم یوروتلیال.

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه یادگار امام (ره)، تقاطع سعادت آباد، بیمارستان مدرس، واحد توسعه پژوهش‌های بالینی.

تلفن: ۰۲۱-۲۲۳۶۰۶۳۵

E-mail: elhangholipour99@yahoo.com

### مقدمه

کشورهای توسعه‌یافته هستند، در سلول‌های یوروتلیال (Urothelial carcinoma)، به‌وجود می‌آیند. میزان مرگ‌ومیر ناشی از کارسینوم یوروتلیال دارای تنوع منطقه‌ای در سراسر جهان است.<sup>۱</sup> مطالعات انجام شده در منطقه آسیا نشان داده‌اند که بروز سرطان مثانه در مردان ۶۰ تا ۶۵ سال بسیار شایع است و شایع‌ترین نوع سرطان مثانه از نظر

سرطان مثانه، دهمین سرطان شایع در جهان است. میزان بروز آن در سراسر جهان به‌ویژه در کشورهای توسعه‌یافته به‌طور پیوسته در حال افزایش است.<sup>۲</sup> ۹۰٪ موارد سرطان مثانه، به‌ویژه مواردی که در

HER2 می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر تشخیصی در سرطان مثانه به‌ویژه NMIBC استفاده شود. بنابراین، HER2 می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر مفید برای پیش‌بینی بالینی در سرطان مثانه در نظر گرفته شود. با این‌حال، نقش خاص HER2 در سرطان مثانه باید توسط مطالعات پزشکی مبتنی بر شواهد قوی نشان داده شود.<sup>۳۳</sup> با وجودی که در سال‌های اخیر، مطالعات بر روی ارتباط HER2 و انواع سرطان‌های مثانه انجام شده است. هنوز در زمینه ارتباط HER2 با سرطان‌های یوروتلیال مطالعات کافی انجام نشده و لازم است در این مورد پژوهش‌های بیشتری صورت گیرد، بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بیان مارکر HER2 و کارسینوم‌های یوروتلیال مثانه انجام شد.

## روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مقطعی و با رویکرد توصیفی و تحلیلی بود. در این مطالعه جامعه مورد مطالعه بیماران مبتلا به یوروتلیال با سابقه (TURBT) و سیستمی رادیکال در بیمارستان مدرس تهران از ۱۳۹۹ لغایت ۱۴۰۲ بودند. برای اجرای مطالعه به ترتیب اقدامات ذیل انجام شد: الف- استخراج بلوکهای پارافینی بیماران مبتلا به کارسینوم یوروتلیال و بررسی آنها توسط مجری طرح جهت اطمینان از تشخیص درست. ب- بررسی بلوک‌های مذکور از نظر بیان نشانگر HER2 به روش IHC. ج- تکمیل فرم اطلاعاتی برای هر بلوک پارافینی براساس متغیرهای تحقیق. سپس اطلاعات بیماران در SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آنالیز در دو بخش توصیفی و تحلیلی انجام شد. آنالیز توصیفی برای متغیرهای کمی با استفاده از شاخص‌های میانگین و انحراف‌معیار متغیرهای مورد بررسی و برای داده‌های رتبه‌ای و طبقه‌ای با استفاده از فراوانی مطلق و نسبی صورت گرفت. در آنالیز تحلیلی برای تعیین ارتباط بین متغیرهای کیفی از Chi-square test و Fisher's exact test استفاده شد.

## یافته‌ها

در مجموع ۸۴ نفر در این مطالعه شرکت کردند که ۷۴ نفر

هیستولوژی سرطان یوروتلیال است.<sup>۶-۴</sup> از مهمترین عوامل خطر سرطان‌های مثانه در معرض قرارداشتن با مواد شیمیایی محیطی و شغلی است که مهمترین آنها دود تنباکو است.<sup>۱</sup> خطر نسبی سرطان مثانه به‌دنبال مصرف دخانیات پس از سرطان ریه در رتبه دوم قرار دارد.<sup>۷</sup> تقریباً ۸۰٪ از موارد سرطان مثانه در بزرگسالان ۶۵ ساله یا بالاتر تشخیص داده می‌شوند که منعکس‌کننده یک دوره بیماری است که به چندین دهه در معرض قرار گرفتن با مواد سرطان زا نیاز دارد. استعدادهای ارثی و ژنتیکی نیز در حدود ۷٪ موارد سرطان مثانه را به‌خود اختصاص می‌دهند.<sup>۹،۸</sup>

استفاده از بیومارکرهای ادراری برای تشخیص زودهنگام سرطان‌های مثانه اهمیت زیادی دارد. بیومارکرهای ادراری دقت و کارایی تشخیصی امیدوارکننده‌ای را نشان داده‌اند.<sup>۱۰</sup> در طول سال‌های گذشته، سازمان‌های آسیب‌شناسی بهترین شیوه‌ها و استانداردهای گزارش‌دهی را ایجاد کرده‌اند که به آسیب‌شناسان اجازه می‌دهد با انطباق بیشتر و توافق بین ناظران تشخیص‌های دقیق‌تری را گزارش دهند. استانداردهای گزارش‌دهی دقیق در زمینه‌های دیگر مانند سرطان مثانه نیز توسط سازمان جهانی بهداشت ابداع شده است. چنین استانداردهایی به طور مداوم توسط کالج آسیب‌شناسان آمریکایی (CAP) و همکاری بین‌المللی در گزارش سرطان (ICCR) مورد بازنگری قرار می‌گیرند و به‌صورت آنلاین در دسترس آسیب‌شناسان در سراسر جهان هستند.<sup>۱۱-۱۳</sup>

مطالعات انجام شده ارزش پیش‌آگهی بالقوه نشانگرهایی از جمله گیرنده‌های Fibroblast growth factor receptor (FGFR3) و Human epidermal growth factor receptor (EGFR) و Epidermal growth factor receptor-2 (HER2) را در سرطان‌های مهاجم مثانه نشان داده‌اند.<sup>۱۴</sup> یکی از نشانگرهای بالقوه برای سرطان‌های یوروتلیال، ژن گیرنده HER2 است که در تنظیم رشد، تمایز و بقای سلول نقش دارد. در حال حاضر داده‌های متناقضی در مورد اینکه آیا HER یک عامل انکوژنیک است و آیا اینکه این یک نشانگر پیش‌آگهی در UC است، وجود دارد.<sup>۱۵-۱۹</sup> با توجه به بحث‌های مربوطه در مورد آسیب‌شناسی در دومین مشاوره بین‌المللی سرطان مثانه، بیان بیش از حد HER2 با کارسینوم اوروایتلیال درجه بالا و تهاجم عضلانی همراه بود.<sup>۲۰</sup> مطالعات انجام شده ارتباط HER2 و کارسینوم یوروتلیال را نشان می‌دهند.<sup>۲۱، ۲۲</sup> در مطالعه دیگری، نویسندگان ادعا کردند که

جدول ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مورد بررسی بر حسب

متغیرهای مورد مطالعه		
متغیر	سطوح متغیر	تعداد(درصد)
نوع جراحی	TURT	۳۷(۴۴/۰)
	Radical cystectomy	۴۷(۵۶/۰)
نوع تومور	Urothelial carcinoma	۷۹(۹۴/۰)
	Urothelial carcinoma with Squamous differentiation	۵(۶/۰)
گرید تومور	Low	۱۳(۱۵/۵)
	High	۷۱(۸۴/۵)
Tumor Stage	PT1	۲۶(۳۱/۰)
	PT2a	۱۲(۱۴/۳)
	PT2b	۱۶(۱۹/۰)
	PT3a	۱۹(۲۲/۶)
	PT4a	۱۱(۱۳/۱)
بیان مارکر HER2	منفی	۵۱(۶۰/۷)
	مشکوک	۱۷(۲۰/۲)
	مثبت	۱۶(۱۹/۰)

بیمارانی که دارای گرید LOW بوده‌اند، مارکر HER2 منفی بوده در حالی که در ۵۷/۷٪ بیمارانی که دارای گرید High بوده‌اند، این مارکر منفی بوده است. Fisher's exact test نشان داد، اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار نمی‌باشد.

جدول ۶ ارتباط Stage تومور و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که بیان درجات مختلف مارکر HER2 در Stage های بیماری متفاوت است. به ترتیب در ۸۴/۲ و ۸۱/۸٪ از بیماران دارای Stage PT3a و HER2 و PT4a Stage HER2 منفی بوده است. به عبارت دیگر مراحل شدیدتر تومور نسبت بیماران دارای مارکر HER2 منفی بیشتر شده است. Fisher's exact test نشان داد، اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار می‌باشد.

## بحث

در مطالعه حاضر در ۱۹٪ از نمونه‌های بررسی شده بیان مارکر HER2 مثبت بود. مطالعات انجام شده HER2 را به عنوان یکی از پروتئین‌هایی معرفی کرده‌اند که به طور ناهمگن در کارسینوم

(۸۸/۱٪) مرد و ۱۰ نفر (۱۱/۹٪) زن بودند. جدول ۱ توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مورد بررسی بر حسب متغیرهای مورد مطالعه نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که دو نوع جراحی تقریباً با نسبت مساوی برای بیماران انجام شده است. اکثر بیماران مورد مطالعه (۹۴/۰٪) دارای کارسینومای یوروتلیال بدون تظاهرات اسکواموس (Squamous differentiation) بوده‌اند. اکثر بیماران مورد مطالعه (۸۴/۵٪) دارای تومور با گرید بالا بوده‌اند. از نظر مرحله (Stage) تومور PT1 دارای بیشترین و PT4a دارای کمترین فراوانی بوده‌اند. اکثر بیماران (۶۰/۷٪) از نظر بیان مارکر HER2 دارای نتیجه منفی بوده‌اند.

جدول ۲ ارتباط نوع جراحی و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که بیان درجات مختلف مارکر HER2 در دو گروه متفاوت است. در ۷۰/۲٪ از بیمارانی که عمل جراحی سیستمیکومی رادیکال برای آنها انجام شده مارکر HER2 منفی بوده در حالی که در ۴۸/۶٪ بیمارانی که عمل جراحی TURBT برای آنها انجام شده این مارکر منفی بوده است. اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار نمی‌باشد.

جدول ۳ ارتباط جنس و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که بیان درجات مختلف مارکر HER2 در دو گروه متفاوت است. در ۷۰٪ از زنان مارکر HER2 منفی بوده در حالی که در ۵۹/۵٪ مردان این مارکر منفی بوده است. Fisher's exact test نشان داد، اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار نمی‌باشد.

جدول ۴ ارتباط نوع تومور و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که بیان درجات مختلف مارکر HER2 در دو گروه متفاوت است. در ۵۸/۲٪ از بیمارانی که دارای کارسینوم یوروتلیال بوده‌اند، مارکر HER2 منفی بوده در حالی که در کلیه بیمارانی که دارای کارسینوم یوروتلیال با تظاهرات اسکواموس بوده‌اند، این مارکر منفی بوده است. اما Fisher's exact test نشان داد، اختلاف گروه‌های مورد مقایسه از نظر آماری معنادار نمی‌باشد.

جدول ۵ ارتباط گرید تومور و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که بیان درجات مختلف مارکر HER2 در دو گروه متفاوت است. در ۷۶/۹٪ از

Rosli و همکاران وجود داشت که با نتایج مطالعه حاضر سازگار است.<sup>۲۴</sup> سطوح مختلف بیان HER2 در مطالعات انجام شده ممکن است به ناهمگنی کارسینوم یوروتلیال و سایر متغیرهای مخدوش‌کننده مانند نوع نمونه (بیوپسی در مقابل سیستمی، ضایعه

یوروتلیال بیان می‌شود. مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که HER2 در ۸۰ الی ۹۰٪ کارسینوم‌های یوروتلیال از نظر بیان بیش از حد پروتئین و صفر تا ۳۲٪ از نظر تکثیر ژن متفاوت است. از طرفی بیان بیش از حد پروتئین HER2 تنها در ۱۸/۸٪ از جمعیت مورد مطالعه

جدول ۲: ارتباط نوع جراحی و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه

بیان HER2	نوع جراحی	برداشت تومور مثانه از مسیر مجرای ادراری	سیستکتومی رادیکال	مجموع
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
منفی		۱۸(۴۸/۶)	۳۳(۷۰/۲)	۵۱(۶۰/۷)
مشکوک		۱۱(۲۹/۷)	۶(۱۲/۸)	۱۷(۲۰/۲)
مثبت		۸(۲۱/۶)	۸(۱۷/۰)	۱۶(۱۹/۰)
مجموع		۳۷(۱۰۰)	۴۷(۱۰۰)	۸۴(۱۰۰)
			۰/۰۹	

\*آزمون آماری: Fisher's exact test

جدول ۳: ارتباط جنس و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه

بیان HER2	جنس	مرد	زن	مجموع
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
منفی		۴۴(۵۹/۵)	۷(۷۰/۰)	۵۱(۶۰/۷)
مشکوک		۱۵(۲۰/۳)	۲(۲۰/۰)	۱۷(۲۰/۲)
مثبت		۱۵(۲۰/۳)	۱(۱۰/۰)	۱۶(۱۹/۰)
مجموع		۷۴(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)	۸۴(۱۰۰)
			*۰/۸۹	

\*آزمون آماری: Fisher's exact test

جدول ۴: ارتباط نوع تومور و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه

بیان HER2	نوع تومور	کارسینوم یوروتلیال	تظاهرات اسکواموس	مجموع
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
منفی		۴۶(۵۸/۲)	۵(۱۰۰)	۵۱(۶۰/۷)
مشکوک		۱۷(۲۱/۵)	۰(۰)	۱۷(۲۰/۲)
مثبت		۱۶(۲۰/۳)	۰(۰)	۱۶(۱۹/۰)
مجموع		۷۹(۱۰۰)	۵(۱۰۰)	۸۴(۱۰۰)
			*۰/۲۰	

\*آزمون آماری: Fisher's exact test

جدول ۵: ارتباط گرید تومور و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه

بیان HER2	گرید تومور		
	High تعداد(درصد)	LOW تعداد(درصد)	مجموع تعداد(درصد)
منفی	۴۱(۵۷/۷)	۱۰(۷۶/۹)	۵۱(۶۰/۷)
مشکوک	۱۴(۱۹/۷)	۳(۲۳/۱)	۱۷(۲۰/۲)
مثبت	۱۶(۲۲/۵)	۰(۰)	۱۶(۱۹/۰)
مجموع	۷۱(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۸۴(۱۰۰)
P*	۰/۱۶		

\*آزمون آماری: Fisher's exact test

جدول ۶: ارتباط Stage تومور و بیان مارکر HER2 در بیماران مورد مطالعه

بیان HER2	Tumor Stage					
	PT4a تعداد(درصد)	PT3a تعداد(درصد)	PT2a تعداد(درصد)	PT2 تعداد(درصد)	PT1 تعداد(درصد)	مجموع تعداد(درصد)
منفی	۹(۸۱/۸)	۱۶(۸۴/۲)	۸(۵۰)	۶(۵۰/۰)	۱۲(۴۶/۲)	۵۱(۶۰/۷)
مشکوک	۰(۰)	۳(۱۵/۸)	۲(۱۲/۵)	۱(۸/۳)	۱۱(۴۲/۳)	۱۷(۲۰/۲)
مثبت	۲(۱۸/۲)	۰(۰)	۶(۳۷/۵)	۵(۴۱/۷)	۳(۱۱/۵)	۱۶(۱۹/۰)
مجموع	۱۱(۱۰۰)	۱۹(۱۰۰)	۱۶(۱۰۰)	۱۲(۱۰۰)	۲۶(۱۰۰)	۸۴(۱۰۰)
P*		۰/۰۰۲				

\*آزمون آماری: Fisher's exact test

پروتکل فراگیر، بیان مارکر HER2 می‌تواند، یک نشانگر مناسب برای طبقه‌بندی بیماران برای درمان هدفمند باشد. Sanguedolce و همکاران به این نتیجه رسیدند که ارزیابی بیان بیش از حد HER2 در نتیجه تغییرات مولکولی آن در یک روش معمول پاتولوژی با استفاده از ایمونوهیستوشیمی ممکن است کمکی مفید در چندین سناریو باشد، یعنی (۱) برای شناسایی صحیح ضایعات ادراری صاف و ضایعات اوروتلیال معکوس در محیط تشخیصی. (۲) برای ارائه نکات پیش‌آگهی در تومورهای غیرمهاجم عضلانی Non-muscle invasive tumors (NMI) و مهاجم عضلانی (Muscle invasive). بنابراین ابزارهای طبقه‌بندی خطر را تکمیل می‌کند، به‌ویژه هنگام ارزیابی تومورهای پرخطر مانند آنهایی که مورفولوژی متغیر دارند.<sup>۳</sup> برای بهبود پانل‌های آنتی‌بادی به‌عنوان نشانگر جایگزین زیرگروه مولکولی BC. علاوه بر این، پتانسیل HER2 به‌عنوان یک هدف درمانی، البته با توجه به توسعه مداوم درمان‌های هدف جدید، تاکنون تنها تا حدی مورد بررسی قرار گرفته است. HER2 یک مولکول همه‌کاره است که

اولیه در مقابل متاستاتیک، نوع بافت‌شناسی، آنتی‌بادی‌ها و پروتکل‌های مختلف در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، نسبت داده شود.<sup>۲۸-۲۵</sup>

در مطالعه ما بیان مارکر HER2 در بیماران دارای گرید بالا نسبت به گرید پایین کمتر بود. همچنین با افزایش مرحله پیشرفت تومور نسبت بیان این مارکر کاهش یافته است. Abdou Hassan و همکاران نشان دادند که عود و پیشرفت سرطان مثانه غیرتهاجمی عضلانی با بیان بیش از حد پروتئین‌های HER2 و c-KIT در سلول‌های تومور مرتبط است.<sup>۴۹</sup> در مقابل مطالعه Rosli و همکاران نشان دادند که HER2 به‌طور بالقوه یک نشانگر ایمونوهیستوشیمی خوب برای شناسایی بیماران مبتلا به کارسینوم یوروتلیال درجه بالاتر است.<sup>۲۴</sup> با توجه به تفاوت‌های موجود در مطالعات انجام شده در تفسیر بیان HER2 از نظر پیش‌آگهی کارسینوم یوروتلیال، اجماع در مورد تست استاندارد HER2 و معیارهای امتیازدهی برای درک بهتر ارتباط بالینی در بیماران مبتلا به UC بسیار مهم است و در صورت ارائه یک

ایمونوهیستوشیمی به تنهایی ممکن است تعداد موارد تکثیر شده را دست کم بگیرد.<sup>۲۴</sup> هیستوپاتولوژی استاندارد طلایی برای تشخیص و مرحله‌بندی کارسینوم یوروتلیال است. براساس طبقه‌بندی WHO، تهاجم به بافت همبند زیر اپیتلیال به‌عنوان PT1 در نظر گرفته می‌شود، درحالی‌که تهاجم عضلانی پروپریا (Tumor invades muscularis propria bladder wall, PT2) است.<sup>۲۷</sup> اکثر کارسینوم‌های یوروتلیال در اولین تشخیص غیرعضلانی پروپریا تهاجمی هستند (PT1)، نرخ عود بالا است و پیشرفت غیرقابل پیش‌بینی تومور چالش بزرگی برای پزشکان از نظر مدیریت درمان ایجاد می‌کند.<sup>۲۷،۲۸</sup> مطالعه حاضر دارای چند محدودیت بود. با توجه به محدودیت‌های عملیاتی و انجام مطالعه در یک بیمارستان تحت پوشش دانشگاه، پژوهشگران امکان مطالعه تعداد بیشتری از بیماران را نداشتند. مشکلات اجرائی و تدارکاتی امکان انجام مطالعه در چند مرکز درمانی را فراهم نکرد. به‌علت مسائل مالی، هیچ مطالعه مولکولی برای ارزیابی تطابق مارکر مورد مطالعه با تکثیر ژن انجام نشد. مطالعه حاضر نشان داد، بیان مارکر HER2 در بیمارانی که عمل جراحی TURT برای آنها انجام شده، مردان، بیمارانی که دارای کارسینوم یوروتلیال بدون تظاهرات اسکواموس بوده‌اند، بیمارانی که دارای گرید LOW بوده‌اند و بیمارانی که تومور آنها در مرحله PT1 بوده، با نسبت بیشتری مثبت شده است. بیان HER2 ممکن است اطلاعات پیش‌آگهی بیشتری را برای بیماران مبتلا به کارسینوم یوروتلیال فراهم کند. اجماع الگوریتم امتیازدهی ایمونوهیستوشیمی HER2 برای اطمینان از اینکه نشانگر زیستی خط اول خوبی برای تعیین انتخاب بیماران برای مطالعات مولکولی و در نهایت انتخاب آنها برای درمان هدفمند، بسیار مهم است.

سپاسگزاری: این مطالعه دارای تأییدیه کمیته اخلاق (IR.SBMU.RETECH.REC.1403.051) از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است.

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی فراوانی بیان نشانگر HER2 و عوامل همراه آن در کارسینوم‌های یوروتلیال در بلوک‌های پارافینی بیمارستان مدرس تهران در سال ۱۴۰۲-۱۳۹۹ در مقطع دکترای تخصصی پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از کلیه عزیزانی که در انجام این مطالعه نقش داشته‌اند به ویژه کارکنان بخش پاتولوژی بیمارستان مدرس اعلام می‌کنند.

به‌عنوان بیومارکر بافتی تشخیصی، پیش‌آگهی و پیش‌بینی کننده در ارزیابی ضایعات ادراری مورد استفاده قرار می‌گیرد. یافته‌هایی که تاکنون به‌دست آمده‌اند، نشان می‌دهند که می‌توان آن را به‌راحتی در عمل بالینی پیاده‌سازی کرد، به‌ویژه با کمک روش‌های جدید ارزیابی مبتنی بر هوش مصنوعی. به‌منظور تعریف پتانسیل واقعی آن برای طبقه‌بندی خطر بیماران و به‌عنوان یک هدف درمانی، انجام مطالعات با طراحی مناسب و متمرکزتر ضروری است.<sup>۳۰</sup> مطالعه ما نشان داد که از نظر مراحل رشد تومور ۳۱٪ از موارد در مرحله PT1 بوده‌اند که بالاترین درصد را نسبت به تومورهای مراحل دیگر بیماری را به خود اختصاص داده است. همچنین مطالعه Rosli و همکاران نشان داد که اکثر موارد در مرحله PT1 و موسکولاریس پروپریا (Muscularis propria) هستند. مدیریت کارسینوم یوروتلیال به‌شدت به پارامترهای بالینی آسیب‌شناسی مانند درجه، مرحله و سابقه عود قبلی بستگی دارد. نشان داده شده است که این پارامترها به ارزیابی پیش‌آگهی کمک می‌کنند.<sup>۲۴</sup> پیامد بیماری در بیماران علیرغم داشتن درجه یا مرحله مشابه غیرقابل پیش‌بینی است.<sup>۳۱</sup> مشکل در پیش‌بینی اینکه کدام بیمار عود می‌کند، به مراحل بعدی پیشرفت می‌کند یا به درمان موجود پاسخ می‌دهد، به انجام مطالعات مختلف برای شناسایی بیومارکرهای پیش‌آگهی منجر شده است. در این میان مارکر HER2 به‌عنوان یک بازیگر کلیدی معرفی شده است که دلیل اصلی آن، مزایایی است که بیماران سرطان پستان HER2 مثبت از HER2-targeted therapy به‌دست آورده‌اند. همچنین توسعه دانش Anti-HER2 therapy برای کارسینوم یوروتلیال در معرفی این مارکر موثر بوده است.<sup>۲۴</sup> بسیاری از مطالعات نتایج امیدوارکننده‌ای را در تایید نقش بیان HER2 به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی برای کارسینوم یوروتلیال نشان داده‌اند. یک مطالعه، متشکل از ۱۹۸ نمونه، ارتباط معناداری بین بیان HER2 با تهاجم لنفاوی عروقی پیدا کرد. مطالعات انجام شده ارتباط معنادار تومور اولیه و متاستاتیک، درجه تومور و مرحله تومور را نشان دادند.<sup>۳۲-۳۵</sup> ارزش پیش‌آگهی HER2 اخیراً در یک مرور سیستماتیک و متآنالیز نشان داده شد. علیرغم ارتباط معنادار پیشرفت بیماری و بقای کلی، نتایج مخالف نیز در چند مطالعه دیگر مشاهده شد.<sup>۳۶</sup> ارزیابی HER2 تنها به مطالعه ایمونوهیستوشیمی وابسته نیست. یک مطالعه نشان داد که میزان بیشتری از موارد تکثیر شده در ISH در مقایسه با IHC وجود دارد. بنابراین نتیجه‌گیری

## References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
- Ferlay, J.; Ervik, M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. Global Cancer Observatory: Cancer Today; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2018; Available online: <https://gco.iarc.fr/> (accessed on 20 December 2020).
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6):4-34.
- Gupta P, Jain M, Kapoor R, Muruganandham K, Srivastava A, Mandhani A. Impact of age and gender on the clinicopathological characteristics of bladder cancer. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*. 2009;25(2):207.
- Kong C, Singam P, Hong GE, Cheok LB, Azrif M, Tamil AM, et al. Clinicopathological features of bladder tumours in a single institution in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(1):149-52.
- Matalka I, Bani-Hani K, Shotar A, Bani Hani O, Bani-Hani I. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological study. *Singapore medical journal*. 2008;49(10):790.
- Wong MC, Fung FD, Leung C, Cheung WW, Goggins WB, Ng C. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Scientific reports*. 2018;8(1):1129.
- Mushtaq J, Thurairaja R, Nair R. Bladder cancer. *Surgery (Oxford)*. 2019;37(9):529-37.
- Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesseliuss A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2016;31:811-51.
- van Hoogstraten LM, Vrieling A, van der Heijden AG, Kogevinas M, Richters A, Kiemeny LA. Global trends in the epidemiology of bladder cancer: challenges for public health and clinical practice. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;20(5):287-304.
- Cancer Protocol Templates [Internet]. College of American Pathologists. 2021. Available from: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.
- Compérat E, Oszwald A, Wasinger G, Hansel DE, Montironi R, van Der Kwast T, et al. Updated pathology reporting standards for bladder cancer: biopsies, transurethral resections and radical cystectomies. *World journal of urology*. 2022;1-13.
- Varma M, Srigley JR, Brimo F, Compérat E, Delahunt B, Koch M et al. Dataset for the reporting of urinary tract carcinoma—biopsy and transurethral resection specimen: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2020, 33(4):700–712.
- Netto GJ. Molecular diagnostics in urologic malignancies: a work in progress. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(5):610-21.
- Bellmunt J, Werner L, Bamias A, Fay AP, Park RS, Riester M, et al. HER2 as a target in invasive urothelial carcinoma. *Cancer medicine*. 2015;4(6):844-52.
- Fleischmann A, Rotzer D, Seiler R, Studer UE, Thalmann GN. Her2 amplification is significantly more frequent in lymph node metastases from urothelial bladder cancer than in the primary tumours. *European urology*. 2011;60(2):350-7.
- Grivas PD, Day M, Hussain M. Urothelial carcinomas: a focus on human epidermal receptors signaling. *American journal of translational research*. 2011;3(4):362.
- Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2–targeted therapies for HER2–positive metastatic breast cancer. *Cancer*. 2020;126(19):4278-88.
- Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England journal of medicine*. 2015;372(8):724-34.
- Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: pathology. *European urology*. 2013;63(1):16-35.
- Krüger S, Weitsch G, Büttner H, Matthiensen A, Böhmer T, Marquardt T, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Prognostic implications. *International journal of cancer*. 2002;102(5):514-8.
- Kruger S, Weitsch G, Buttner H, Matthiensen A, Bohmer T, Marquardt T, et al. Overexpression of c-erbB-2 oncoprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome. *International journal of oncology*. 2002;21(5):981-7.
- Gan K, Gao Y, Liu K, Xu B, Qin W. The clinical significance and prognostic value of HER2 expression in bladder cancer: a meta-analysis and a bioinformatic analysis. *Frontiers in oncology*. 2021;11:653491.
- Rosli N, Mahasin M, Saleh MFM, Abd Shukor N. The prognostic significance of HER2 expression in urothelial carcinoma. *The Malaysian Journal of Pathology*. 2022;44(2):245-52.
- Agrawal V, Bharti N, Pandey R. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) gene amplification in non-muscle invasive urothelial bladder cancers: Identification of patients for targeted therapy. *Arab Journal of Urology*. 2020;18(4):267-72.
- Franceschini T, Capizzi E, Massari F, Schiavina R, Fiorentino M, Giunchi F. Immunohistochemical over-expression of HER2 does not always match with gene amplification in invasive bladder cancer. *Pathology-Research and Practice*. 2020;216(8):153012.
- Grigg CM, Livasy C, He J, Hartman A, Clark PE, Zhu J, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression is frequently discordant between primary and metastatic urothelial carcinoma and is associated with intratumoral human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Human Pathology*. 2021;107:96-103.
- Mohanty SK, Mishra SK, Tiwari A, Sharma S, Bhardwaj M, Pattnaik N, et al. Reappraisal of HER2 Amplification in High-Grade Urothelial Carcinoma Based on 2018 ASCO/CAP Clinical Practice Guidelines. *American Journal of Clinical Pathology*. 2021;156(6):1130-41.
- Abdou Hassan W, Shalaby E, Abo-Hashesh M, Ibrahim Ali R. Evaluation of the expression of HER2 and c-KIT proteins as prognostic markers in superficial bladder urothelial carcinoma. *Research and Reports in Urology*. 2021:197-206.
- Sanguedolce F, Zanelli M, Palicelli A, Bisagni A, Zizzo M, Ascani S, et al. HER2 Expression in Bladder Cancer: A Focused View on Its Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3720.
- Nedjadi T, Al-Maghrabi J, Assidi M, Dallol A, Al-Kattabi H, Chaudhary A, et al. Prognostic value of HER2 status in bladder transitional cell carcinoma revealed by both IHC and BDISH techniques. *BMC cancer*. 2016;16:1-10.
- Carlsson J, Wester K, De La Torre M, Malmström P-U, Gärdmark T. EGFR-expression in primary urinary bladder cancer and corresponding metastases and the relation to HER2-expression. On the possibility to target these receptors with radionuclides. *Radiology and oncology*. 2015;49(1):50.
- Hegazy R, Salem EA, Salem NA, Fawzy A, Sakr A, El-faragy O, et al. The prognostic significance of p53, p63 and her2 expression in non-muscle-invasive bladder cancer in relation to treatment with bacille Calmette–Guerin. *Arab journal of urology*. 2015;13(3):225-30.
- El Ochi MR, Oukabli M, Bouaiti E, Chahdi H, Boudhas A, Allaoui M, et al. Expression of human epidermal growth factor receptor 2

- in bladder urothelial carcinoma. *BMC clinical pathology*. 2017;17:1-5.
35. Charfi S, Mnif H, Ellouze S, Mhiri MN, Boudawara-Sellami T. Immunohistochemical expression of HER2 in urothelial bladder carcinoma and its correlation with p53 and p63 expression. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*. 2013;1(1-2):17-21.
36. Zhao J, Xu W, Zhang Z, Song R, Zeng S, Sun Y, et al. Prognostic role of HER2 expression in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2015;47:87-94.
37. Ulbright TM, Amin MB, Balzer B, Berney DM, Epstein JI, Guo C, Idrees MT, Looijenga LH, Paner G, Rappert-De Meyts E, Skakkebaek NE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. *In WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 2016 (pp. 189-226).

## Examining the frequency of expression of HER2 marker and its associated factors in urothelial carcinomas

Atoosa Gharib M.D.<sup>1</sup>  
Elham Gholipour Khateer  
M.D.<sup>2\*</sup>

1- Department of Pathology, Shahid Modares Hospital, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Pathology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Clinical Research Development Unit, Modares Hospital, Saadat Abad Intersection, Yadegar Imam Highway (RA), Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-2360635  
E-mail: elhamgholipour99@yahoo.com

### Abstract

Received: 24 Aug. 2024 Revised: 29 Aug. 2024 Accepted: 14 Oct. 2024 Available online: 22 Oct. 2024

**Background:** Urothelial cancer is the ninth most common cancer in the world and is known as the seventh most common malignancy in men. Clinically, non-muscular urothelial carcinomas (N-mUC) account for 70-75% of bladder cancers. Various factors have been investigated in Relationship with the diagnosis of urothelial cancers, one of the most useful of them is Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) marker, whose relationship with breast, stomach and esophagus cancers has been evaluated in many studies. The aim of this study was to investigate the frequency of expression of HER2 marker and its accompanying factors in urothelial carcinomas.

**Methods:** All patients with urothelial carcinoma with history of Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) and radical cystectomy surgery in Modares Hospital in Tehran from April 2020 to March 2023 enrolled in this cross-sectional study. Paraffin blocks of patients were extracted and checked by a pathologist to ensure correct diagnosis. Then by HER2 marker with IHC method, were tested.

**Results:** A total of 84 people participated in this study, of them 74(88.1%) were male and 10(11.9%) were female. Most of the studied patients (94.0%) had urothelial carcinoma without squamous differentiation. In terms of tumor grade, 84.5% of patients have high tumor, and in terms of tumor stage, PT1 has the highest frequency and PT4a has the lowest frequency. 44 & 56 patients have performed TURBT and Radical Cystectomy, respectively. HER2 marker expression was positive in 19% of the examined samples.

**Conclusion:** HER2 expression may provide additional prognostic information for patients with urothelial carcinoma. The consensus of the HER2 immunohistochemical scoring algorithm is crucial to ensure that it is a good first-line biomarker to determine the selection of patients for molecular studies and ultimately their selection for targeted therapy.

**Keywords:** HER2 marker, radical cystectomy, urothelial carcinoma.