L'hyper-expression du HER2 dans le carcinome urothélial de la vessie à propos d'une étude de 30 cas

HER2 hyper-expression in urothelial carcinoma of the bladder in a 30 cases study

Messaouda Ibrir¹, Abdelaziz Lankar², Fouad Redjem³, Houssein Eddine Ouarhlent⁴, Messaouda Oudjehih⁵

¹ Anatomie pathologie CHU de Batna – Algérie

² Anatomie pathologie CHU d'Annaba – Algérie

³ Urologie CHU de Batna – Algérie

⁴ Urologie CHU de Batna – Algérie

⁵ Épidémiologie CHU de Batna – Algérie

Correspondance à :

Messaouda Ibrir

ibrir2002@yahoo.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2021.8202>

Historique de l'article :

Reçu le 16 juin 2021

Accepté le 13 novembre 2021

Publié le 28 décembre 2021

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Objectif. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'expression du HER 2 dans le carcinome urothélial de la vessie sur 30 cas sélectionnés parmi une série de 361 cas colligée au service d'anatomie pathologie du CHU de Batna et de comparer nos résultats aux données de la littérature. **Matériels et méthodes.** Dans notre étude, nous avons évalué la surexpression de l'HER2 par technique immunohistochimique sur 30 cas, en utilisant les mêmes critères d'interprétation que pour le cancer du sein. Les résultats ont été évalués en utilisant le score d'interprétation de l'American Society of Clinical Oncology (l'ASCO), basé sur le pourcentage de cellules marquées, et l'intensité du marquage dans la perspective d'un traitement par le Trastuzumab (Herceptine). Dans notre étude, seul le score 3 + est considéré comme positif. **Résultats et discussion.** Nous avons constaté qu'aucun cas de tumeurs à faible potentiel de malignité (TFPM) n'a exprimé le HER2, et que 40 % des carcinomes de haut grade (HG) ont exprimé un marquage intense. Une surexpression de HER2 a été retrouvée dans 23,33% de nos échantillons tumoraux. Ce taux est proche de ceux décrits dans la littérature, allant de 23% à 80% avec d'importants écarts qui pourraient être expliqués par plusieurs hypothèses. Les résultats discordants rapportés dans la littérature nécessitent la standardisation des méthodes des laboratoires. Les différentes études démontrent que les décisions et l'algorithme actuellement utilisés dans les cancers du sein sont également adaptables dans les cancers de la vessie. **Conclusion.** Malgré la taille réduite de notre échantillon, l'expression de l'HER2 est présente surtout dans les carcinomes de haut grade ce qui concorde avec les données de la littérature des grandes séries. Ces résultats peuvent avoir des implications cliniques sur la prise en charge des tumeurs HER2-positifs localement avancées et/ou métastatiques. Ces patients sont donc des candidats potentiels pour la thérapie ciblée anti HER 2 (Herceptine).

Mots clés : carcinome urothélial de la vessie, hyper expression du HER 2, thérapie ciblée.

ABSTRACT

Aim. The aim of the study was to evaluate the expression of HER 2 in urothelial carcinoma of the bladder in 30 cases selected from a series of 361 cases collected at the anatomy pathology department of the CHU of Batna and to compare our results with data from the literature. **Method.** In our study, we evaluated the overexpression of HER2 immunohistochemically in 30 cases, using the same interpretive criteria as for breast cancer. Results were assessed using the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Interpretive Score, based on the percentage of cells labeled, and the intensity of labeling in the perspective of Trastuzumab treatment. (Herceptin). In our study, only the score of 3+ is considered positive. **Results and discussion.** We found that no cases of low potential malignancy (LPM) tumors expressed HER2, and 40% of high-grade carcinomas (HG) expressed strong staining. Overexpression of HER2 was found in 23.33% of our tumor samples. This rate is close to those described in the literature, ranging from 23% to 80% with large differences that could be explained by several hypotheses. The discordant results reported in the literature require the standardization of laboratory methods. The various studies show that the decisions and the algorithm currently used in breast cancer are also adaptable in bladder cancers. **Conclusion.** Despite the small size of our sample, the expression of HER2 is present mainly in high-grade carcinomas, which is consistent with data from the literature of large series. These results may have clinical implications for the management of locally advanced and / or metastatic HER2-positive tumors. These patients are therefore potential candidates for targeted anti HER 2 therapy (Herceptin).

Key words: urothelial bladder carcinoma, HER 2 hyperexpression, targeted therapy.

INTRODUCTION

Le facteur de croissance épidermique humain récepteur-2 (HER2) est connu pour contribuer à des mécanismes physiologiques de la prolifération cellulaire par une activité tyrosine kinase intrinsèque. L'HER2 est surexprimé / amplifié dans certains types de tumeurs, y compris le sein, les cancers des ovaires, de la glande salivaire, de l'endomètre, du pancréas, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et de la vessie (1).

L'évaluation du statut HER2 est essentielle pour la prise en charge du cancer du sein, à la fois pour le pronostic et la prédiction de la réponse aux thérapies ciblées (2). L'introduction du trastuzumab a radicalement changé le traitement des tumeurs du sein présentant une surexpression du HER2 (3). Le gène du HER2 est amplifié dans environ 18% de tous les cancers du sein (4).

Dans le carcinome urothélial invasif de la vessie, l'amplification et / ou la surexpression ont également été trouvés.

Pour citer l'article :

Ibrir M, Lankar A, Redjem F, et al. L'hyper expression du HER2 dans le carcinome urothélial de la vessie à propos d'une étude de 30 cas. *Batna J Med Sci* 2021;8(2):102-4. <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2021.8202>

Cependant, la véritable incidence de Surexpression de HER2 et / ou d'amplification reste incertaine allant de 23% à 80% pour la surexpression (5) et de 0% à 32% pour l'amplification (4, 6). Cette variabilité pourrait s'expliquer par le petit nombre de patients évalués dans chaque série et par l'hétérogénéité des tests de laboratoire. Comme dans le cancer du sein, l'évaluation du statut HER2 doit être standardisée en termes d'anticorps et l'interprétation des résultats

HER2 semble également impliqué dans les mécanismes de récurrence tumorale et de résistance au traitement (7, 8) et il semble qu'il soit exprimé au niveau des cellules superficielles de l'urothélium normal. Il est hyperexprimé dans 4 à 10 % des tumeurs superficielles (Ta-T1), dans les tumeurs de bas grade (G1, T1PM), et dans 10 à 70 % des tumeurs de haut grade et de stade avancé. La corrélation au grade et au stade est variable, tantôt présente, tantôt absente (9, 10). L'objectif de notre étude est d'évaluer l'expression du HER 2 dans le carcinome urothélial de la vessie de 30 cas sélectionnés parmi une série de 361 cas colligée au service d'anatomie pathologie du CHU de Batna et de comparer nos résultats aux données de la littérature.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Dans notre étude, nous avons évalué la surexpression de l'HER2 par technique immunohistochimique (HER 2 Dako) sur 30 cas sélectionnés selon des grades différents parmi 361 cas de cancers de vessie colligés de 2006 à 2011 au laboratoire d'anatomie pathologie du CHU de Batna en Algérie, nous avons utilisé les mêmes critères d'interprétabilité que pour le cancer du sein.

Les résultats ont été évalués en utilisant le score d'interprétation de l'ASCO (**Tableau 1**), basé sur le pourcentage de cellules marquées, et l'intensité du marquage dans la perspective d'un traitement par le Trastuzumab. Ce score varie de 0 à 3+. Les scores de 0 et 1+ sont classés comme négatifs, le score 2+ comme équivoque et le score 3+ comme positif. Un score de 1+ a été défini comme un marquage membranaire à peine perceptible dans > 10% des cellules, un score de 2+ a été défini comme un marquage membranaire complet faible à modéré présent dans > 10 % des cellules tumorales, et un score de 3+ a été défini comme un marquage membranaire fort et continu dans > 30% des cellules tumorales.

Le signal immunohistochimique spécifique est un marquage membranaire intense « en maille de filet ».

Un marquage cytoplasmique seul n'est pas significatif. Il peut être associé avec un marquage membranaire, principalement avec les anticorps dirigés contre la portion cytoplasmique. Il s'observe plus fréquemment dans des tissus fixés avec des fixateurs alcooliques. (11).

Tableau 1. Évaluation de l'expression d'HER2 en Immunohistochimie (Score d'interprétation de l'HER-2 et indications de l'herceptine).

Score	Marquage	Interprétation	Indication d'herceptine
0	Absence de marquage ou marquage membranaire intéressant moins de 10% des cellules tumorales	Négatif	Non
1	Marquage membranaire faible dans > 10% des cellules tumorales	Négatif	Non
2	Marquage membranaire complet faible à modéré présent dans > 10% des cellules tumorales ou marquage membranaire fort et continu dans moins de 30 % des cellules tumorales.	Cas douteux	Faire FISH avant décision thérapeutique.
3	Marquage membranaire fort et continu dans > 30% des cellules tumorales.	Positif	Oui

Il faut toujours interpréter l'immunomarquage dans les zones tissulaires bien préservées morphologiquement et se méfier des artefacts.

Dans notre étude, seul le score 3+ de l'ASCO est considéré comme positif.

Pour l'étude du grade des tumeurs nous avons utilisé les deux classifications de l'organisation mondiale de la santé (OMS/WHO) de 1973 et de 2004 (**Figure 1**).

Figure 1. Correspondance entre les classifications : OMS 1973 et OMS 2004.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons constaté qu'aucun cas de T1PM n'a exprimé le HER2, et que 40 % des carcinomes HG ont exprimé un marquage intense (**tableau 2**).

Tableau 2. Résultats de l'expression immunohistochimique du Her 2.

Tumeur	N des cas	Surexpression Her2	
		+ve (>30%)	
		N	%
Faible potentiel de malignité	5	0	0%
Bas grade	10	1	10%
Haut grade	15	6	40%
G1	8	1	12,5%
G2	12	1	8,33%
G3	10	5	50%

Une surexpression de HER2 a été retrouvée dans 23,33% de nos échantillons tumoraux. Ce taux est proche de ceux précédemment décrits dans la littérature, allant de 23% à 80% (4, 6) avec d'importants écarts qui pourraient être expliqués par plusieurs hypothèses. Une des principales causes est la variabilité dans les dosages immunohistochimiques, liée à l'hétérogénéité entre les kits, les anticorps, les protocoles, interprétations ou des valeurs d'interprétation. Les résultats discordants rapportés dans la littérature nécessitent la standardisation des méthodes des laboratoires.

Récemment une importante étude multicentrique d'évaluation de l'expression de l'oncogène HER2 dans le carcinome urothélial invasif de la vessie, a retrouvé une surexpression de HER2 dans seulement 9,2% des échantillons tumoraux. Ce résultat est le plus faible taux décrit dans la littérature (12).

Les différentes études démontrent que les décisions et l'algorithme actuellement utilisés dans les cancers du sein sont également adaptables dans les cancers de la vessie (12).

Selon une récente étude de 53 carcinomes urothéliaux invasifs de la vessie et de 42 métastases ganglionnaires (13), le taux de concordance était de 88% pour une surexpression de HER2 et 100% pour l'amplification du gène HER2 entre les tumeurs primitives de la vessie les sites métastatiques, indiquant qu'un dysfonctionnement de cette voie a également été impliqué au cours du carcinome métastatique de la vessie.

CONCLUSION

Malgré la taille réduite de notre échantillon, l'expression de l'HER2 est présente surtout dans les carcinomes de haut grade ce qui concorde avec les données de la littérature des grandes séries.

Ces résultats peuvent avoir des implications cliniques sur la prise en charge des tumeurs HER2-positifs localement avancées et/ou métastatiques. Ces patients sont donc des candidats potentiels pour la thérapie ciblée anti HER 2 (Herceptine).

Remerciement : un remerciement à tout le personnel qui a participé à la réalisation de ce travail.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. S. Scholl, P. Beuzeboc & P. Pouillart. Symposium article Targeting HER2 in other tumor types. *Annals of Oncology* 2001;12 (Suppl. 1): S81-S87.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007 Jul;18(7):1133-44. doi: 10.1093/annonc/mdm271.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987 Jan 9;235(4785):177-82. doi: 10.1126/science.3798106.
4. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA* 2004 Apr 28;291(16):1972-7. doi: 10.1001/jama.291.16.1972.
5. Matsubara H, Yamada Y, Naruse K et al. Potential for HER-2/neu molecular targeted therapy for invasive bladder carcinoma: comparative study of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. *Oncol Rep* January 1, 2008 https://doi.org/10.3892/or.19.1.57.
6. Caner V, Turk NS, Duzcan F et al. No strong association between HER-2/neu protein overexpression and gene amplification in high-grade invasive urothelial carcinomas. *Pathol Oncol Res* 2008 Sep;14(3):261-6. doi: 10.1007/s12253-008-9027-y.
7. Jayet C., Deperthes D., Leisinger H.J.: Angiogenèse et cancer de vessie: marqueur tumoral à la mode ou nouvelle cible thérapeutique? *Ann.Urol. (Paris)*, 2002, 36(4), 258-263.
8. Cooke P. W., James N.D., Ganesan R., Burton A., Young L.S., Wallace D.M.: Bcl-2 expression identifies patients with advanced bladder cancer treated by radiotherapy who benefit from neoadjuvant chemotherapy. *BJU.Int.*, 2000, 85(7), 829-835.
9. Korkolopoulou P., Christodoulou P., Kapralos P., Exarchakos M., Bisbiroula A., Hadjiyannakis M., Georgountzos C., Thomas-tsagli E.: The role of p53, MDM2 and c-erb B-2 oncoproteins, epidermal growth factor receptor and proliferation markers in the prognosis of urinary bladder cancer. *Pathol Res Pract*, 1997, 193(11-12), 767-775.
10. Gökhan A., Serdar A. and Ayhan D.: Determination of HER2/NEU gene amplification and protein overexpression in bladder transitional cell carcinoma *Advances in Molecular Biology* 2007 (1): 89-94.
11. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(1):18-43. doi: 10.5858/2007-131-18-ASOCCO.
12. Lae' M., J. Couturier, S. Oudard, F. Radvanyi, P. Beuzeboc & A. Vieillefond .Assessing HER2 gene amplification as a potential target for therapy in invasive urothelial bladder cancer with a standardized methodology: results in 1005 patients . *Ann Oncol.* 2010 Apr;21(4):815-819. doi: 10.1093/annonc/mdp488.
13. Hansel DE, Swain E, Dreicer R, Tubbs RR. HER2 overexpression and amplification in urothelial carcinoma of the bladder is associated with MYC coamplification in a subset of cases. *Am J Clin Pathol* 2008;130:274-281 276 DOI: 10.1309/41VLTFX3YPP1HF6F.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net