

## بررسی میزان بیان HER2 در کارسینوم کولورکتال در بیماران تحت کولکتومی بیمارستان امام خمینی(ره) اهواز در سال های ۱۳۹۶ و ۱۳۹۷

رضا آموزش<sup>۱</sup>، پروین خردمند<sup>۲\*</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** این مطالعه به منظور بررسی میزان بیان پروتئین HER2 در بیماران مبتلا به کارسینوم کولورکتال با هدف درک بهتر از پاتوفیزیولوژی و رفتار فاکتورهای ژنومی در این بیماری انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه ی توصیفی مقطعی بلوک های پارافینی نمونه بافتی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی امام خمینی (ره) با تشخیص پاتولوژی سرطان کولورکتال ارزیابی شدند. اطلاعات بالینی و دموگرافیک بیماران از پرونده ی بیمارستانی استخراج شد. جهت رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی از آنتی بادی منوکلونال Anti Her-2 استفاده شد.

**یافته ها:** در این مطالعه تعداد ۳۱ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال (با میانگین سنی ۶۵/۱) در رنج ۳۳ تا ۸۹) مورد ارزیابی قرار گرفتند. اغلب تومور ها دارای درجه ی G2 (۵۴/۸٪) بودند. همچنین مرحله ی تومور در بیش از نیمی از موارد Pt3 بود. عدم درگیری لنف نود در ۷۱ درصد موارد دیده شد. وسعت رنگ پذیری Her2 در بیماران برابر با ۳۰/۶۵٪ (در رنج ۲ تا ۸۵ درصد) بود. بیش از یک چهارم بیماران منفی بوده و تنها ۶/۵٪ بیماران واکنش مثبت قوی داشته داشتند. بیان ایمونوهیستوشیمیایی مارکر Her2 با دیگر خصوصیات مورد بررسی تومور کولورکتال شامل درجه ی بیماری، مرحله ی بیماری و وضعیت متاستاز به لنف نود ها ارتباط معنی داری نداشت.

**نتیجه گیری:** به طور کلی یافته های این مطالعه نشان می دهد که بیش از ۷۰٪ بیماران مبتلا به کولورکتال بیان Her2 را نشان می دهند. با این حال یافته های ما هیچ ارتباطی بین مارکر Her2 و دیگر متغیر های پاتولوژیک تومور نشان ندادند.

واژگان کلیدی: سرطان کولورکتال، فاکتور Her2 درجه ی تومور، مرحله ی تومور، متاستاز.

۱- دستیار گروه پاتولوژی.

۲-استادیار گروه پاتولوژی.

۲-گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسئول:

پروین خردمند؛ گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۰۶۸۹۷۲

Email: parvinkheradmand@mail.com

## مقدمه

بیش از حد ERBB2 یک هدف درمانی ثابت شده در سرطان های پستان و معده است و با استفاده از انواع داروهای ضد ERBB2 در کلینیک، با موفقیت مورد استفاده قرار می گیرد که این امر منجر به پیشرفت چشمگیر در نتیجه ی درمانی حاصله می گردد (۷،۸). اگرچه خصوصیات مولکولی جامع سرطان روده بزرگ انسان، تقویت ژن ERBB2 را به عنوان یک هدف درمانی بالقوه شناسایی کرده است (۹) و بیان بیش از حد ERBB2، هرچند با اختلاف نظرهای موجود، بر طبق برخی از مطالعات صورت گرفته با پیش آگهی بیماری ارتباط دارد (۱۰)، اما اهمیت کلینیکی تغییرات ERBB2 در ارتباط با تشخیص، تعیین پیش آگهی و راهکارهای درمانی همچنان مبهم است.

این مطالعه به منظور بررسی میزان بیان پروتئین HER2 در بیماران مبتلا به کارسینوم کولورکتال با هدف درک بهتر از پاتوفیزیولوژی و رفتار فاکتورهای ژنومی در این بیماری به منظور دستیابی به روش های بهتر در نحوه ی تشخیص، تعیین پیش آگهی و استراتژی های درمانی موفق تر در سالهای آینده به انجام میرسد.

## روش بررسی

## طراحی مطالعه

در این مطالعه ی توصیفی مقطعی بلوک های پارافینی نمونه بافتی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی امام خمینی (ره) با تشخیص پاتولوژی سرطان کولورکتال مورد ارزیابی قرار گرفتند. لام های رنگ آمیزی شده با H&E نمونه های بافتی بیماران مشاهده و همزمان اطلاعات بالینی و پاراکلینیک بررسی و ثبت شده، بهترین لام و بلوک بافتی انتخاب و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی انجام شد. بیماران

سرطان کولورکتال دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطانهای منجر به مرگ در دنیا است که میزان بقای ۵ ساله ی ناشی از آن بسیار پایین است و بیش از ۵۰ درصد از موارد تازه تشخیص داده شده ی آن در مراحل پیشرفته ی بیماری قرار دارند (۱). ۱۰۸۰۷۰ مورد جدید از این بیماری شامل ۵۳۷۶۰ مرد و ۵۴۳۱۰ زن در سال ۲۰۰۸ در ایالات متحده تشخیص داده شده است. سرطان های پیشرفته ی کولورکتال اغلب همراه با متاستاز به پریتون، غدد لنفاوی و سایر ارگانها هستند (۲). نژادهای آفریقایی-آمریکایی در معرض خطر بالاتری از نظر ابتلا به این نوع سرطان قرار دارند و میزان مرگ و میر در آنها نسبت به بقیه ی نژادها بیشتر است (۲). افرادی که رژیم های غذایی همراه با میوه و سبزیجات و رژیم های حاوی کلسیم و ویتامین D مصرف می کنند، خطر کمتری برای ابتلای به این سرطان را دارند. در مقابل افرادی که فعالیت بدنی کمتری دارند و نیز مصرف کنندگان حرفه ای سیگار و مشروبات الکلی در معرض خطر بیشتری هستند (۲) مشخص شده است که برخی از عوامل ژنتیکی شامل فقدان آللها در بازوهای به خصوص از کروموزومها، موتاسیون در انکوژن ها، موتاسیون در ژنهای مهار کننده ی تومور و نقص های متیلاسیون در پروموتور ژن ها در ایجاد سرطان کولورکتال مؤثر هستند (۳). به نظر میرسد که یک مسیر منفرد منجر به ایجاد این سرطان شود. با این حال اثبات شده است که بروز موتاسیون اغلب در ژنهای APC، P53، RAS-K و SMAD4 باعث شروع این فرایند می شوند (۴).

ژن گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی ۲ ژن ERBB2 در بسیاری از سرطان ها تقویت می شود و پروتئین آن (HER2) در بسیاری از انواع سرطان بیان بیش از حد دارد (۵،۶). بیان

گردید. در نهایت نمونه‌ها زیر میکروسکوپ نوری بررسی شدند. در گروه‌های شاهد منفی از PBS به جای آنتی بادی‌های اختصاصی استفاده شد.

پس از تهیه‌ی لام ایمنو‌هیستوشیمی، بررسی میکروسکوپی مقاطع نشاندار شده با آنتی بادی انجام گردید. برای این کار مقاطع نشاندار شده با آنتی بادی به منظور بررسی میکروسکوپی با استفاده از میکروسکوپ نوری و به کارگیری نرم افزار ۲ plus advance Motic در ۱۰ محدوده‌ی متفاوت تصویربرداری و جهت بررسی کمی از مانیتور LCD استفاده شد. در این بررسی، حداقل ۱۰۰۰ سلول در هر لام شمارش گردیده و درصد سلول‌های رنگ آمیزی شده، تعیین شد.

#### تجزیه و تحلیل آماری

در متغیرهای کمی جهت توصیف مرکز داده‌ها از میانگین (و/یا میانه) و جهت توصیف پراکندگی داده‌ها از انحراف استاندارد (و/یا دامنه میان چارک) استفاده شد. در متغیرهای کیفی جهت توصیف داده‌ها از فراوانی و درصد استفاده شد. جهت تحلیل داده‌ها از آزمون کای اسکور (یا آزمون دقیق فیشر) استفاده شد. سطح معنی دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. کلیه آنالیزها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد.

#### یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۳۱ بیمار مبتلا به سرطان کلورکتال مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران به ترتیب برابر با ۶۵/۱ و ۱۵/۳ سال (در رنج ۳۳ تا ۸۹) بود. اغلب تومورها دارای درجه‌ی G2 (۵۴/۸٪) بودند. همچنین مرحله‌ی تومور در بیش از نیمی از موارد Pt3 بود. عدم درگیری لنف نود در ۷۱ درصد موارد دیده شد.

با اطلاعات مخدوش از مطالعه حذف شدند. مطالعه‌ی حاضر به تایید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اهواز رسید.

#### ارزیابی ایمنو‌هیستوشیمی

آماده سازی بافت: ابتدا آبگیری نمونه‌ها توسط اتانول‌های صعودی (۹۵، ۷۰ و ۹۹ درصد) انجام شد. سپس شفاف سازی نمونه‌ها توسط گزین و قالبگیری نمونه‌ها به وسیله‌ی پارافین صورت گرفت.

برش گیری: در این مرحله برشهای بافتی به ضخامت ۴ تا ۵ میکرون تهیه شد.

رنگ آمیزی ایمنو‌هیستوشیمی: ابتدا پارافین زدایی توسط غوطه ورسازی نمونه‌ها در گزین انجام گرفت. سپس توسط اتانول‌های نزولی (۹۹، ۹۵ و ۷۰ درصد) آبدی صورت گرفت. در مرحله‌ی بعد به منظور توقف فعالیت Peroxide Endogenous برشها به مدت ۱۰ دقیقه در مجاورت پراکسید هیدروژن ۵ درصد انکوبه و پس از آن در آب جاری شستشو داده شد. پس از آن نمونه‌ها برای انجام Antigen retrieval به مدت یک دقیقه در دمای ۹۸ درجه‌ی سانتیگراد در بافر ۰/۰۱ مولار سترات سدیم در یک میکروویو قرار گرفت. در مرحله‌ی بعد، برشها به مدت ۵ دقیقه به Tris بافر سالین یا TBS انتقال داده شد. توقف فعالیت peroxide Endogenous توسط سرم طبیعی ۱۰ درصد (Goat) در به مدت پنج دقیقه انجام گرفت و سرم اضافی برداشته شد.

آنتی بادی اولیه با رقت ۲۰۰:۱ اضافه گردید و به مدت یک ساعت در دمای ۴ درجه‌ی سانتیگراد قرار داده شد. سپس شستشو با TBS دو بار و هر بار پنج دقیقه انجام گرفت. بعد از آن نمونه‌ها با آنتی بادی ثانویه با رقت 500:1 به مدت ۴۵ دقیقه انکوبه شد و به طور مجدد دوبار با TBS هر بار به مدت ۵ دقیقه شستشو داده شد. واکنش کروموزنیک توسط Diaminobezidine و رنگ آمیزی مخالف نیز با Hematoxilin انجام

بوده و تنها ۶/۵٪ بیماران واکنش مثبت قوی (تصویر ۲) داشته داشتند (جدول ۲).

بیان ایمنوهیستوشیمیایی مارکر Her2 با دیگر خصوصیات مورد بررسی تومور کولورکتال شامل درجه ی بیماری، مرحله ی بیماری و وضعیت متاستاز به لنف نود ها مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته های حاصل از این ارزیابی نشان داد که هیچ یک از این متغیر های ارتباط معنی داری با وضعیت بیان مارکر Her2 ندارند (جدول ۳).

خصوصیات بیماران به تفصیل در جدول ۳-۱ نشان داده شده است (جدول ۱).

وضعیت رنگ پذیری ایمنوهیستوشیمی مارکر Her2 در جدول ۲ نشان داده شده است. بر این اساس، میانگین وسعت رنگ پذیری در بیماران برابر با ۳۰/۶۵٪ (در رنج ۲ تا ۸۵ درصد) بود. بیش از یک چهارم بیماران منفی (تصویر ۱)

جدول ۱: خصوصیات بیماران مورد مطالعه

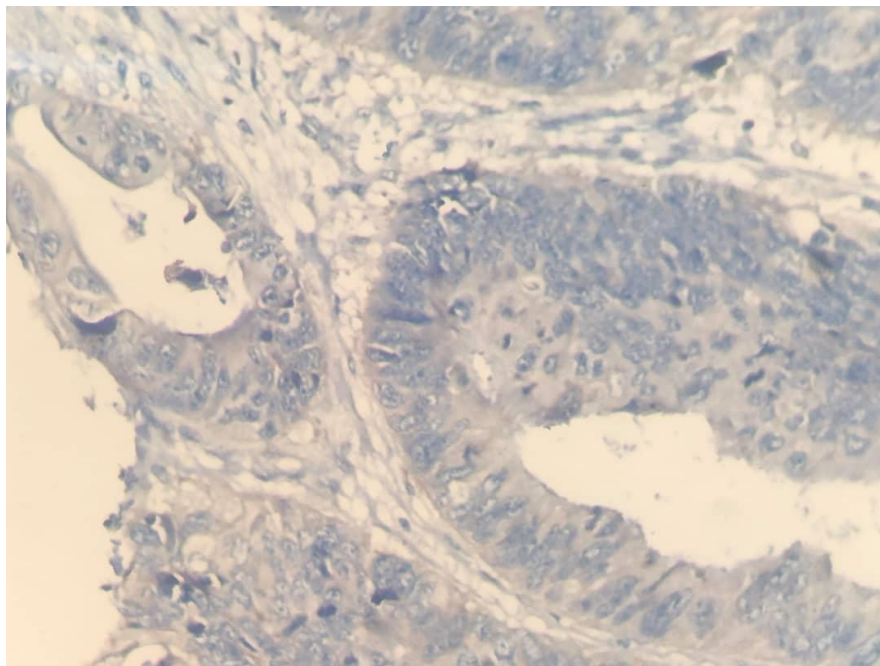
Characteristics	Mean(range) ± SD - Frequency(%)
Age	65.1(33-89)±15.3
Grade	
G1	13(41.9%)
G2	17(54.8%)
G3	1(3.2%)
Stage	
Pt1	3(9.7%)
Pt2	9(29%)
Pt2b	1(3.2%)
Pt3	16(51.6%)
Pt3	2(6.5%)
Lymph node	
pN0	22(71%)
pN1a	4(12.9%)
pN1b	1(3.2%)
pN2b	4(12.9%)

جدول ۲: بیان ایمنوهِستوشیمیایی مارکر **Her2** در بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال

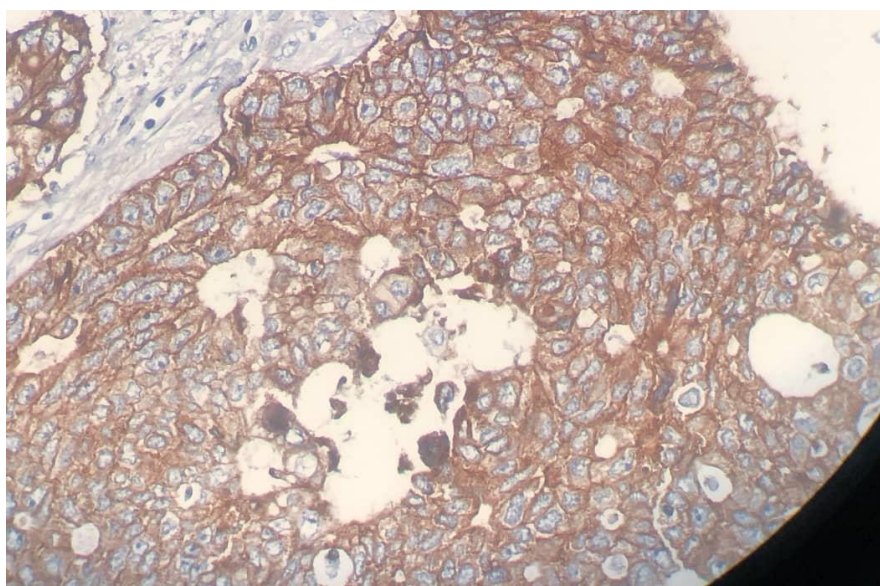
Variable	Her2 Expression
Expression pattern	
Membrane	31(100%)
Expression Intensity	
Negative	8(25.8%)
Mild	9(29%)
Medium	12(38.7%)
Intensive	2(6.5%)
Staining	30.65(2-85)±22.9

جدول ۳: ارتباط بیان مارکر **Her2** و دیگر متغیرهای مورد بررسی

Characteristics	Her-2 expression				P value
	Negative	Mild	Medium	Intensive	
Grade					0.53
G1	2(25%)	6(66.7%)	4(33.3%)	1(50%)	
G2	6(75%)	3(33.3%)	7(58.3%)	1(50%)	
G3	0	0	1(8.3%)	0	
Stage					0.42
<i>Pt1</i>	0	0	1(8.3%)	0	
<i>Pt2</i>	3(37.5%)	2(22.2%)	3(25%)	2(100%)	
<i>Pt2b</i>	1(12.5%)	1(11.1%)	0	0	
<i>Pt3</i>	4(50%)	5(55.6%)	7(58.3%)	0	
<i>Pt3</i>	0	1(11.1%)	0	0	
Lymph node					
<i>pN0</i>	7(87.5%)	8(88.9%)	6(50%)	1(50%)	0.13
<i>pN1a</i>	1(12.5%)	0	2(16.7%)	1(50%)	
<i>pN1b</i>	0	1(11.1%)	0	0	
<i>pN2b</i>	0	0	4(33.3%)	0	



تصویر ۱: بیان منفی مارکر Her2 در بافت بدخیم کولون



تصویر ۲: بیان قوی مارکر Her2 در بافت بدخیم کولون

## بحث

۸۵٪ نشان داده شده است (۱۹-۲۲). در مطالعه ای که Wang و همکاران در سال ۲۰۱۹ بر روی حدود ۱۱۹۵ نمونه ی حاصل از جراحی کنسر کولورکتال به طریق ایمونوهیستوشیمی (IHC) انجام دادند مشاهده کردند که مولکول HER2 با امتیاز +۳، +۲، +۱ و ۰ در مقیاس به ترتیب در ۳۱٪ (۲/۶)، ۱۰۵٪ (۸/۸)، ۴۷۵٪ (۳۹/۷)، ۵۸۴٪ (۴۸/۹) از نمونه ی بیمار بیان داشته است (۲۳). از طرف دیگر در مطالعه ای که Wei و همکاران در سال ۲۰۱۹ در کشور چین بر روی ۳۵۱ بیمار مبتلا به کنسر کولورکتال متاستاتیک از نظر بیان مولکول HER2 به طریقه ی IHC انجام دادند، مشاهده شد که ۱۲ نفر از بیماران (۳/۴٪) با میانگین سنی ۵۶ سال از نظر این مولکول مثبت بودند (۲۴). در مطالعه ای که Qi-Bing و همکاران در سال ۲۰۱۵ در چین بر روی ۱۰۲۶ نمونه ی حاصل از جراحی بیماران مبتلا به کنسر کولورکتال از نظر بیان مولکول HER2 و COX2 انجام دادند مشاهده کردند که نرخ بیان مثبت مولکول های HER2 در کنسر کولورکتال به ترتیب ۴۶/۲۰٪ بود (۲۰). در مطالعه ای که Stahler و همکاران در سال ۲۰۱۷ در کشور آلمان بر روی ۲۰۸ بیمار مبتلا به کنسر کولورکتال متاستاتیک انجام دادند مشاهده کردند که ۱۱/۱٪ از بیماران بیان متوسط مارکر Her2 را نشان می دهند (۲۵). بنابراین درصد بیان مارکر Her2 در مطالعات مختلف بسیار متفاوت است. از این رو انجام مطالعات ژنومیک و اپی ژنومیک با هدف مقایسه ی خصوصیات مولکولی بیماران مثبت و منفی از نظر her2 می تواند یافته های ارزشمندی را فراهم کند. علاوه بر این یافته های مطالعه ی حاضر نشان داد که هیچ ارتباط معنی داری بین بیان Her2 و دیگر خصوصیات تومور از جمله، درجه، مرحله و درگیری لنف نود دیده نشد. این

با وجود پیشرفت در تکنیک های جراحی و رژیم های شیمی درمانی، سرطان کولورکتال (CRC) یکی از مهمترین دلایل مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است (۱۱،۱۲). پیشرفت های بیشتر در درک زیست شناسی تومور و شناسایی انکوژن های توسعه دهنده ی بیماری منجر به معرفی اهداف درمانی جدید شده است (۱۲،۱۴) بنابراین، شناسایی نشانگرهای بیولوژیکی برای درمان هدفمند همچنان از اولویت های مهم در درمان سرطان انسان است (۱۵). گزارش شده است که درمان با آنتی بادی مونوکلونال گیرنده فاکتور رشد ضد اپیدرمال (EGFR)، بقای بدون پیشرفت در بیماران CRC پیشرفته با KRAS بدون جهش را بهبود می بخشد (۱۶-۱۷) علیرغم پیشرفت درمانی غیرقابل انکار، بخش قابل توجهی از بیماران سرطانی به درمان ضعیف پاسخ می دهند و پاسخ درمانی دقیقاً قابل پیش بینی نیست. بنابراین، معرفی نشانگرهای زیستی مولکولی برای پیش بینی پاسخ به درمان و همچنین ارزیابی اهداف درمانی بالقوه در بیماران CRC از اهمیت به سزایی برخوردار است. مطالعه ی حاضر نیز با هدف بررسی میزان بیان و اهمیت مارکر Her2 در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شده است. در این مطالعه بیان مارکر توسط روش ایمونوهیستوشیمی انجام شد که بر اساس گزارشات FDA تنها روش قابل قبول برای تایید بیان این پروتئین است (۱۸). یافته های مطالعه ی حاضر نشان دادند که میانگین وسعت رنگ پذیری در بیماران برابر با ۳۰/۶۵٪ (در رنج ۲ تا ۸۵ درصد) بود. بیش از یک چهارم بیماران منفی بوده و تنها ۶/۵٪ بیماران واکنش مثبت قوی داشته داشتند. بنابراین بیان مارکر Her-2 در بیش از ۷۰ درصد بیماران مشاهده شده است. در مطالعات گذشته بیان این مارکر در سرطان کولورکتال بین ۰ تا

به طور کلی یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که بیش از ۷۰٪ بیماران مبتلا به کلورکتال بیان Her2 را نشان می‌دهند. با این حال یافته‌های ما هیچ ارتباطی بین مارکر Her2 و دیگر متغیرهای پاتولوژیک تومور نشان ندادند. عدم ارزیابی ارزش پیش‌آگهی دهنده‌ی این مارکر از مهمترین محدودیت‌های این مطالعه بود.

#### قدردانی

از تمامی پرسنل آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان امام خمینی نهایتاً سپاسگذاری را داریم.

یافته‌ها همراستا با دیگر مطالعات انجام شده در این زمینه بود. Qi-Bing همچنین در این مطالعه همبستگی معناداری میان سن، جنس و محل تومور با بیان مولکول HER2 دیده نشد (۲۰). در مطالعه‌ی Kwon نیز هیچگونه وابستگی بین مثبت بودن HER2 و پارامترهای بالینی-آسیب‌شناسی و بقای بیماران دیده نشد (۲۶). با این حال خلاف این یافته‌ها، Wang و همکارانش نشان داد که وضعیت ژن HER2 به طور قابل ملاحظه‌ای با استیج تومور و وجود متاستاز دوردست وابستگی دارد (۲۴).

#### نتیجه‌گیری

#### منابع

- 1-McCormick D, Kibbe PJ, Morgan SW. Colon cancer: prevention, diagnosis, treatment. *Gastroenterol Nurs* 2002; 25(5): 204-11.
- 2-Gayet J, Zhou XP, Duval A, Rolland S, Hoang JM, Cottu P, et al. Extensive characterization of genetic alterations in a series of human colorectal cancer cell lines. *Oncogene* 2001; 20(36): 5025-32.
- 3-Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253(5020): 661-5.
- 4-Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991; 253(5020): 665-9.
- 5-Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:55-62.
- 6-Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2014;25:282-303.
- 7-Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
- 8-Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A 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, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
- 9-Network CGA. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330-337.
- 10-Song Z, Deng Y, Zhuang K et al. Immunohistochemical results of HER2/neu protein expression assessed by rabbit monoclonal antibodies SP3 and 4B5 in colorectal carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:4454-4460.
- 11-Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. (2009) Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27: 3109-3116.
- 12-Lech G, Slotwinski R, Krasnodebski IW (2014) The role of tumor markers and biomarkers in colorectal cancer. *Neoplasma* 61: 1-8.
- 13-Budinska E, Popovici V, Tejpar S, D'Ario G, Lapique N, et al. (2013) Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol* 231: 63-76.
- 14-Prins MJ, Ruurda JP, van Diest PJ, van Hillegersberg R, Ten Kate FJ (2013) The significance of the HER-2 status in esophageal adenocarcinoma for survival: an immunohistochemical and an in situ hybridization study. *Ann Oncol* 24: 1290-1297.
- 15-Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, et al. (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345.



- 16-Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, et al. (2008) K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359: 1757–1765.
- 17-Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, et al. (2011) Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 29: 2011–2019.
- 18-Penault-Llorca F, Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Osamura RY, Ruschoff J, et al. Emerging technologies for assessing HER2 amplification. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132(4) : 539 -48
- 19-Kavanagh DO, Chambers G, O'Grady L, Barry KM, Waldron RP, Bennani F, et al. Is overexpression of HER-2 a predictor of prognosis in colorectal cancer? *BMC Cancer.* 2009; 9 : 1
- 20-Wu QB, Sun GP. Expression of COX-2 and HER-2 in colorectal cancer and their correlation. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(20) : 6206 -14
- 21-Seo AN, Kwak Y, Kim DW, Kang SB, Choe G, Kim WH, et al. HER2 status in colorectal cancer: its clinical significance and the relationship between HER2 gene amplification and expression. *PLoS One.* 2014; 9(5)
- 22-Ramieri MT, Murari R, Botti C, Pica E, Zotti G, Alo PL. Detection of HER2 amplification using the SISH technique in breast, colon, prostate, lung and ovarian carcinoma. *Anticancer Res.* 2010; 30(4) : 1287 -92
- 23-Wang XY, Zheng ZX, Sun Y, Bai YH, Shi YF, Zhou LX, Yao YF, Wu AW, Cao DF. Significance of HER2 protein expression and HER2 gene amplification in colorectal adenocarcinomas. *World journal of gastrointestinal oncology.* 2019 Apr 15;11(4):335.
- 24-Wei Q, Zhang Y, Gao J, Li J, Li J, Li Y, Zhou J, Lu M, Gong J, Zhang X, Shen L. Clinicopathological characteristics of HER2-positive metastatic colorectal cancer and detection of HER2 in plasma circulating tumor DNA. *Clinical colorectal cancer.* 2019 May 13.
- 25-Stahler A, Heinemann V, Neumann J, Crispin A, Schalhorn A, Stintzing S, Giessen-Jung C, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Quietzsch D. Prevalence and influence on outcome of HER2/neu, HER3 and NRG1 expression in patients with metastatic colorectal cancer. *Anti-cancer drugs.* 2017 Aug 1;28(7):717-22.
- 26-Kwon MJ, Soh JS, Lim SW, Kang HS, Lim H. HER2 as a limited predictor of the therapeutic response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Pathology-Research and Practice.* 2019 May 1;215(5):910-7.

## Evaluation of Her-2 expression Level in Colorectal Carcinoma in Patients Undergoing Colectomy in Imam Khomeini Hospital of Ahvaz

Reza Amoozesh<sup>1</sup>, Parvin Kheradmand<sup>2\*</sup>

1-Resident of Pathology  
2-Assistant of Pathology.

1,2-Department of Pathology, Faculty of Medicine, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\*Corresponding author:  
Parvin Kheradmand; Department of Pathology, Faculty of Medicine, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
Tel: +989163068972  
Email: parvinkheradmand@mail.com

### Abstract

**Background and Objective:** The aim of this study was to evaluate the level of expression of Her2 protein in patients with colorectal carcinoma in order to better understand the pathophysiology and behavior of inflammatory factors in this disease.

**Subjects and Methods:** In this cross-sectional descriptive study, tissue paraffin blocks of patients referring to Imam Khomeini teaching hospital with pathological diagnosis of colorectal cancer were evaluated. Clinical and demographic data of patients were extracted from hospital records. Anti Her-2 monoclonal antibody was used for immunohistochemical staining.

**Results:** In this study, 31 patients with colorectal cancer (mean age 65.1 (range 33 to 89)) were evaluated. Most tumors had grade G2 (54.8%). Tumor stage pt3 was also seen in more than half of cases. Lymph node involvement was observed in 29% of cases. The mean staining area was 34.6% (range 2 to 78%). Her2 staining area in was 30.65% (range 2 to 85%). More than a quarter of patients were negative and only 6.5% had a strong positive reaction. Immunohistochemical expression of Her2 marker was not significantly correlated with other pathological characteristics of colorectal tumor including disease grade, stage of disease and metastasis to lymph nodes.

**Conclusion :**

Overall, the findings of this study indicate that more than 70% of colorectal patients show Her2 expression. However, our findings showed no association between Her2 marker and other tumor pathologic variables.

**Keywords:** Colorectal Cancer, Her-2, Tumor Grade, Tumor Stage, Metastasis.

►Please cite this paper as:

Amoozesh R, Kheradmand P. Evaluation of Her-2 expression Level in Colorectal Carcinoma in Patients Undergoing Colectomy in Imam Khomeini Hospital of Ahvaz. *Jundishapur Sci Med J* 2020; 19(1):27-36

Received: Jan 17, 2020

Revised: Jan 31, 2020

Accepted: Mar 1, 2020