

RÉCEPTEUR ÉPIDERMIQUE HUMAIN 2 DE FACTEUR DE CROISSANCE (HER2) DANS LE CANCER OVARIEN (Expression et Amplification).

AGHER N.^(1,4), TOU A.^(1,4), LEBID M.^(1,4), BENTOUATI A.^(2,4), LARBAOUI B.^(2,4), ABOU-BAKAR F.^(3,4), MOULESSEHOUL S.⁽⁴⁾.

1) Service d'Anatomo-Cyto-Pathologiques, Centre Hospitalo-Universitaire de Sidi Bel Abbès, Laboratoire de Cancer et Environnement, Djillali Liabbes, Université Sidi Bel Abbès.

2) Service d'Oncologie Médicale, Centre Hospitalo-Universitaire de Sidi Bel Abbès.

3) Service de Gynécologie Obstétrique, Centre Hospitalo-Universitaire de Sidi Bel Abbès.

4) Université Djilali Liabès, Sidi Bel Abbès.

RESUME :

HER-2 est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase codé par le gène HER-2/neu. La surexpression (et/ ou l'amplification) de HER-2 a été observée dans diverses tumeurs humaines, y compris le cancer de l'ovaire. L'objectif de notre travail consiste à étudier la surexpression et l'amplification de HER2 dans le cancer épithélial de l'ovaire. Notre échantillon comporte 57 cas de cancer épithélial de l'ovaire, avec 13 biopsies et 44 cas de pièces opératoires, colligés au niveau du laboratoire d'anatomie cytopathologie de Centre-Hôpitalo- Universitaire de Sidi Bel Abbès, Algérie. Nous avons étudié la surexpression et l'amplification de HER2 par le biais des techniques immunohistochimiques, Hercep Test™ (DAKO®), complétées par la technique de l'hybridation in situ par fluorescence (FISH), PathVysion Her-2 probe kit (DAKO®). La surexpression HER2 a été étudiée sur 57 cas de carcinomes ovariens dont 43 cas appartenant à notre série et 14 cas appartenant aux archives du service de pathologie (anatomie et cytologie pathologiques) CHUSBA. La protéine HER2 était surexprimée dans 34% (19 sur 57) des cas. Dans notre série, la surexpression de HER2 des carcinomes ovariens est observée, beaucoup plus, dans les carcinomes séreux (58% ,11 cas sur 19 cas) que dans les carcinomes mucineux (42%, 08 cas sur 19 cas). Des corrélations avec le grade histopathologique et le stade anatomo-clinique ont été effectuées. En conclusion, nos résultats, concordants avec ceux de la littérature, sont satisfaisants et encourageants, les patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée anti-HER-2/neu, trastuzumab (Herceptin™), pour améliorer la qualité de vie et augmenter la survie.

Mots clés : Cancer de l'ovaire, HER-2/neu, Immunohistochimie, FISH.

ABSTRACT : HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (HER-2) IN EPITHELIAL OVARIAN CANCER (Expression and Amplification).

The HER-2 protein or p185her2 is a membrane receptor with tyrosine kinase activity encoded by HER-2/neu gene. Overexpression and/or amplification of HER 2/neu has been observed in many human cancers, including ovarian cancer. In our study, the expression of HER-2 protein is determined in the epithelial ovarian cancer. The studied population consisted of 57 patients with 13 biopsies and 44 surgical specimens of only the epithelial ovarian cancer. Tissue specimens were neutral formaldehyde-fixed and paraffin-embedded. Standard histochemical and immunohistochemical (IHC) staining were used for diagnosis completed with Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) when was necessary. Expression of HER-2/neu protein was determined by immunohistochemical (IHC) staining with, Hercep Test™ (DAKO®) and FISH PathVysion Her-2 probe kit (DAKO®). Analysis of serous carcinomas showed that overexpression and amplification of HER 2/neu in (58%, 11 of 19) cases. Analysis of primary mucinous carcinomas showed that overexpression and amplification of HER 2/neu in (42%, 08 of 19) cases. The overall rate of HER-2 overexpression and amplification was 34% (19 of 57) cases. Correlation with grade and stage were performed. These results are satisfactory and encourage us to apply in the therapy and possibility to treat the patients with trastuzumab (Herceptin®) for the patients within ovarian cancer.

Key words : Ovarian cancer, HER-2/neu, Immunohistochemistry, FISH.

INTRODUCTION

Le cancer de l’ovaire est le cinquième cancer féminin et la principale cause de décès dans les cancers gynécologiques [1]. La résection chirurgicale est standard, tandis que la chimiothérapie est réservée aux patientes atteintes de tumeur de haut grade ou celles qui sont de stade IC ou plus [1, 2]. Ceci suggère le développement de nouvelles approches thérapeutiques qui se basent sur des marqueurs biologiques, tels que des facteurs de croissance.

Le HER-2 est un proto-oncogène, il appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance, et joue un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire [3]. L’amplification et / ou la surexpression de HER-2 a été montrée dans une variété de tumeurs humaines, y compris les carcinomes du sein, de l’estomac, glandes salivaires, de la peau et des ovaires [4, 5-12].

L’objectif de notre travail consiste à étudier par le biais des techniques immunohistochimiques et l’hybridation in situ par fluorescence (FISH) la surexpression du gène Her-2 dans le cancer épithélial de l’ovaire sans les tumeurs borderline ovariennes et en corrélation avec le type histologique, le stade anatomo-clinique et le grade histologique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons réalisé notre étude sur 57 cas de cancer ovariens, avec 13 biopsies et 44 pièces chirurgicales fixés en formol 10%, colligés dans notre service de pathologie entre 1996 et 2012.

La classification FIGO et Silverberg a été utilisée pour le stade anatomo-clinique et le grade histopathologique.

La surexpression du gène HER2 a été évaluée par la technique d’immunohistochimie (IHC) en utilisant le Hercep test TM (DAKO®), et contrôlée par l’hybridation in situ par fluorescence (FISH) pour les cas de score (1+) et le score (2+) en utilisant le kit PathVysion Her-2 de sonde (DAKO®).

RÉSULTATS

L’âge moyen des patientes était de 50 ans (extrêmes 16-81 ans). Nous avons travaillé sur 57 cas ne comportant que les carcinomes épithéliaux de l’ovaire sans tumeurs borderline.

Dans notre série, la surexpression de HER2 des carcinomes ovariens est observée, beaucoup plus, dans les carcinomes séreux (58% ,11 cas sur 19 cas) (figure 1) que dans les carcinomes mucoeux (42%, 08 cas sur 19 cas).

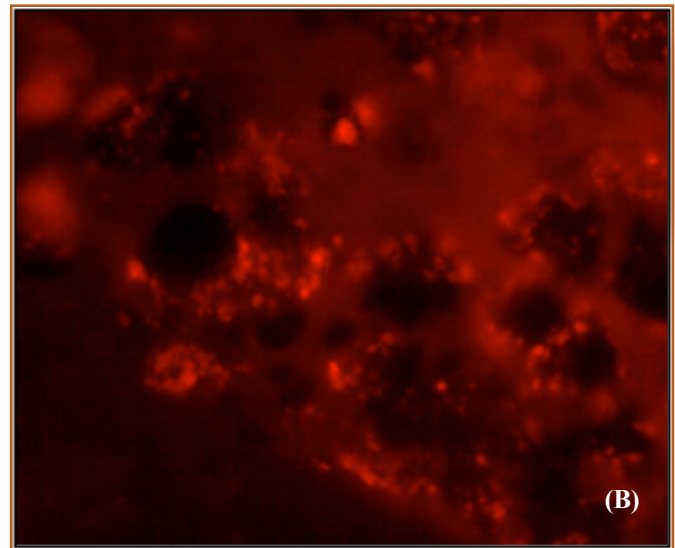
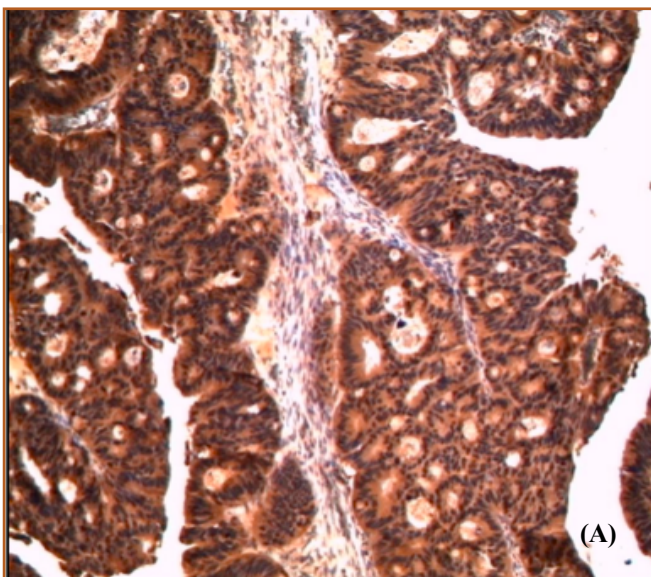


Figure 1. Carcinome séreux qui montre :
A) marquage membranaire complet, fort et intense dans plus de 10% (IHC).
B) Amplification du gène Her-2/neu (FISH) (signal rouge).

Dans notre série, la surexpression de la protéine HER2, précisément le score (+3), est observée dans les hauts grades et les stades anatomo-cliniques, tardifs, extra-ovariens (tableau I). La protéine HER2 était surexprimée dans 34% (19 sur 57) des cas. Aucune corrélation avec l’âge et le sexe n’est retrouvée.

Tableau I. Corrélation entre la surexpression de HER2 et le type histopathologique, grade et le stade anatomo-clinique des 57 cas de carcinomes ovariens (18 mucineux et 39 séreux).

Type histopathologique, Grade et stade	Marquage membranaire HER2		
	négative	moyen	fort
Mucineux			
Grade I	1	0	2
Grade II	7	1	4
Grade III	0	1	2
Total	8	2	8
Stade (FIGO)			
I (A,B,C)	2	1	4
II (A,B,C)	1	0	2
III (A,B,C)	3	0	1
IV	2	1	1
Total	8	2	8
Sereux			
Grade I	4	4	5
Grade II	10	4	3
Grade III	5	1	3
Total	19	9	11
Stade (FIGO)			
I (A,B,C)	8	6	6
II (A,B,C)	7	3	3
III (A,B,C)	3	0	0
IV	1	0	2
Total	19	9	11

DISCUSSION

Le cancer de l’ovaire est le cinquième cancer féminin et la principale cause de décès dans les cancers gynécologiques [1], il est diagnostiqué souvent très tardivement avec un stade relativement avancé [13]. La plupart des cancers de l’ovaire sont d’origine épithéliale, environ 90% [14, 15]. Le carcinome épithélial

de l'ovaire est le cancer gynécologique le plus mortel dans le monde [16], avec une survie faible à 5 ans, qui est estimé à 35% tous stades confondus [17].

La résection chirurgicale est standard, tandis que la chimiothérapie est réservée aux patientes atteintes de tumeurs de haut grade ou celles qui sont de stade IC ou plus [2, 18]. Ceci suggère le développement de nouvelles approches thérapeutiques qui se basent sur des marqueurs biologiques, tels que des facteurs de croissance.

Le gène Her-2 est situé sur le chromosome 17q21, et code pour une protéine transmembranaire (p185) à activité tyrosine kinase [9, 18, 19], qui occupe une place importante dans le développement de nouvelles thérapeutiques anti-tumorales, qui visent à inhiber les différentes étapes de la transduction des signaux de différenciation, de la prolifération, de l'invasion ou de la survie cellulaire [20,21]. Sa surexpression a été rapportée dans de nombreux cancers humains, de 20 à 30% des cancers du sein [22], et de 5 à 25% des cancers gastriques [9]. Cependant, il ya relativement peu de données sur Her-2 (amplification et surexpression dans les cancers de l'ovaire).

Dans notre série, le taux d'expression est suffisamment significatif dans le cancer de l'ovaire (34%) à l'aide de l'immunohistochimie complété par FISH [22]. La littérature nous montre un taux d'expression variable d'une étude à l'autre allant de 12 à 52,5% [6, 7,11, 23, 24,25, 26] ; cette variabilité serait en relation avec la taille des échantillons qui est aussi très variable et selon la méthode utilisée (tableau II).

La surexpression de HER-2 est observée dans les hauts grades et stades anatomo-cliniques tardifs, ceci est similaire à la littérature [6, 7, 23, 26-30].

La surexpression de HER-2 est observée plus dans les carcinomes séreux, que dans les carcinomes mucineux, ceci est similaire à la littérature consultée [6, 7, 23, 28, 29, 30] et contraire aux résultats de Meden et al [26].

Tableau II. Corrélation entre la surexpression de HER2 et le type histopathologique, grade et le stade anatomo-clinique des 57 cas de carcinomes ovariens (18 mucineux et 39 séreux).

	Taille de l'échantillon	Fréquence de la surexpression HER2 (%)
<i>Notre étude</i>	57	34
Hogdall & al, 2003. [23]	181	52.5
Hellstrom & al,2001 [29]	20	25 (stade III et IV)
Berchuck & al, 1990. [6]	73	32
Meden & al, 1994. [26]	275	19
Wu & al, 2004. [7]	48	12 (stade I et II)
Feng & al, 2008. [30]	51	23.5

CONCLUSION

La thérapie ciblée améliorerait la prise en charge des cancers épithéliales de l'ovaire, d'où l'intérêt de développer l'évaluation de l'expression des récepteurs épidermiques de facteur de croissance comme le trastuzumab (Herceptin®), afin d'augmenter la survie et la qualité de vie.

RÉFÉRENCES

- Scully RE, Young RH, Clement PB.** Tumors of the ovary, mal-developed gonads, fallopian tube and broad ligament. Atlas of tumor pathology AFIP Press. 1988.
- Piette F, Spano JP, Chaibi P, & Al.** Oncogériatrie : une évidence épidémiologique. Presse Med. 2010; 39: 208–215.
- Kim JW, Kim HP, Im SA & Al.** The growth inhibitory effect of lapatinib, a dual inhibitor of EGFR and HER2 tyrosine kinase, in gastric cancer cell lines. Cancer Letters. 2008; 272 : 296–306.
- Hynes NE, Stern DF.** The biology of erbB- 2/neu/HER-2 and its role in cancer. Biochim Biophys Acta. 1994; 1198 : 165-84.
- Donahue R S, Kramer J, Fischer C A & Al.** Oncogene expression in vivo by ovarian adenocarcinomas and mixed-Mullerian tumors. Yule J Biof Med. 1989; 62 : 379-3.
- Berchuck A, Kamel A, Whitaker R & Al.** Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. Cancer Res. 1990; 50 : 4087-4091.
- Wu Y, Soslow R A, Marshall D S & Al.** Her-2/neu expression and amplification in early stage ovarian surface epithelial neoplasms. Gynecologic Oncology. 2004; 95 : 570–575.
- Slamon D J, Clark G hf, Wong S G & Al.** Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987; 235 : 177-182.
- Fukushige S, Matsubara K, Yoshida & Al.** Localization of a novel v-erbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. Mol Cell Biol. 1986; 6 : 955-958.
- Maguire H C, Jaworsky C, Cohen JA & Al.** Distribution of neu (c-erbB-2) protein in human skin. J Invest Dermatol. 1989; 92 : 786-790.
- Okines A F C, Cunningham D.** Trastuzumab in gastric cancer. European journal of cancer. 2010; 46 : 1949–1959.
- Power D G, Kelsen D P, Shah M A.** Advanced gastric cancer – Slow but steady progress. Cancer Treatment Reviews. 2010; 36 : 384–392.
- Chéreau E, Ballester M, Lesieur B & Al.** Complications de la chirurgie radicale des cancers de l'ovaire de stade avancé. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2011; 39 : 21–27.
- Berek J S, Crum C, Friedlander M.** Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2012; 119 S2 : 118–129.
- Ng J S, Low J J H, Ilancheran A.** Epithelial ovarian cancer. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2012; 26 : 337–345.
- Guppy A E, Nathan P D, Rustin GJS.** Epithelial Ovarian Cancer: A Review of Current Management. Clinical Oncology. 2005; 17 : 399–411.

17. **Murdoch WJ, McDonnel AC.** Roles of the ovarian surface epithelium in ovulation and carcinogenesis. *Reproduction*. 2002; 123 : 743–50.
18. **Stuart GC.** First-line treatment regimens and the role of consolidation therapy in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2003; 90 (3 Pt. 2) : S8–15.
19. **Slamon DJ, Clark GM.** Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors. *Science*. 1988; 240 : 1795–8.
20. **Aaronson SA.** Growth factors and cancer, *Science*. 1991; 254 : 1146–1153.
21. **Hung MC, Lau YK.** Basic science of HER-2/neu: a review. *Semin Oncol*. 1999; 26 : 51–9.
22. **Kaptain S, Tan LK, Chen B.** Her-2/neu and breast cancer. *Diagn Mol Pathol*. 2001; 10 : 139– 52.
23. **Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK & Al.** Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma: from the Danish MALOVA Ovarian Cancer Study. *Cancer*. 2003; 98 : 66–73.
24. **Lassus H, Leminen A, Vayrynen A & Al.** ERBB2 amplification is superior to protein expression status in predicting patient outcome in serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004; 92 : 31–9.
25. **Haldane JS, Hird V, Hughes CM & Al.** C-erbB-2 oncogene expression in ovarian cancer. *H Pathol*. 1990; 162 : 231–237.
26. **Meden H, Marx D R V, Kron M & Al.** Overexpression of the oncogene c-erbB-2 in primary ovarian cancer. Evaluation of the prognostic value in a Cox proportional hazards multiple regression. *Int J Gynecol Pathol*. 1994; 13 : 45–53.
27. **Ferrandina G, Ranelletti FO, Lauriola L & Al.** Cyclooxygenase-2 (COX-2), epidermal growth factor receptor (EGFR), and Her-2/neu expression in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2002; 85, 2 : 305–10.
28. **Kacinski B M, Mayer A G F, King Bonnie L & Al.** Neu protein overexpression in benign, borderline, and malignant ovarian neoplasms. *Gynecologic Oncology*. 1992; 44 : 245–253.
29. **Hellström I, Goodman G, Pullman J, Yang Y, Hellström KE.** Overexpression of HER-2 in ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 2001 Mar 15; 61, 6 : 2420–3.
30. **Feng Q, Deftereos G, Hawes SE, Stern JE, & Al.** DNA hypermethylation, Her-2/neu overexpression and p53 mutations in ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2008; 11 : 320–329.