

RÉCEPTEUR ÉPIDERMIQUE HUMAIN 2 DE FACTEUR DE CROISSANCE (HER2) DANS LE CANCER GASTRIQUE.

AGHER N^(1,2), TOU A^(1,2), BENAMMAR H^(1,2), MOULESSEHOUL S⁽¹⁾.

1) Laboratoire de Cancer et Environnement, Djillali Liabbes, Université Djilali Liabès, Sidi Bel Abbès.

2) Service d'Anatomo-Cyto-Pathologiques, Centre Hospitalo-Universitaire de Sidi Bel Abbès.

RESUME :

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 gastrique. Nous avons réalisé notre étude sur 41 cas de cancer gastriques métastatiques, colligés dans notre service de pathologie. La surexpression du gène Her2 a été évaluée par la technique d'immunohistochimie (IHC) et contrôlée par l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) pour les cas de score (2+). La surexpression du gène HER2 a été évaluée dans 41 cas d'adénocarcinomes gastriques métastatiques. Le score (3+) a été observé dans six (06) cas (14%), le score (2+) dans deux (02) cas (5%), le score (1+) dans quatre (04) cas (10%), et le score (0+) dans vingt-neuf (29) cas (79%). Le contrôle par la FISH des deux (02) cas de score (02+) a montré une amplification du chromosome 17q. En conclusion; la thérapie ciblée améliorerait la prise en charge des cancers gastriques métastatiques, d'où l'intérêt de développer l'évaluation de l'expression des récepteurs épidermiques de facteur de croissance dans les adénocarcinomes gastriques.

Mots clés : Cancer d'estomac, HER2, Immunohistochimie, FISH.

ABSTRACT : HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (HER2) IN GASTRIC CANCER.

Our objective is to study the over expression of HER2 gene in gastric cancer, using immunohistochemical techniques (IHC) and Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). Forty one cases of metastatic gastric cancer have been gathered in our pathology ward. Gene HER2 over expression has been evaluated by IHC and assessed by FISH for score 2 cases. Among the 41 metastatic gastric adenocarcinomas, 6 (14%) were in score (3+), 2 (5%) in score (2+), 4(10%) in score (1+) and 29(79%) in score(2+) showed an amplification of chromosome 17q. In conclusion, targeted therapy may improve the management of metastatic gastric cancers. It's why evaluation of epidermal growth factor receptor expression should be developed in gastric adenocarcinomas.

Key words : Gastric cancer, HER2, Immunohistochemistry, FISH.

INTRODUCTION

Le pronostic du cancer gastrique métastatique reste encore mauvais. Malgré la multitude des protocoles thérapeutiques, où la chirurgie occupe un élément incontournable, peu de patients survivent au delà de 2 années, avec une qualité de survie défavorable. Ceci suggère le besoin de nouvelles approches thérapeutiques [1- 4].

L'objectif de notre travail consiste à étudier, dans les cancers gastriques métastatiques, l'apport de la surexpression du gène Her2 qui serait à la base d'une nouvelle voie thérapeutique : la thérapie ciblée.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons colligé 41 cas de cancer gastriques métastatiques. L'étude a été effectuée dans notre service de pathologie sur les prélèvements (lames et blocs de paraffine) réalisés sur des pièces d'exérèse chirurgicale des cancers gastriques métastatiques. Nous avons réexaminé les lames. Des recoupes des blocs de paraffine ont été faites quand cela était nécessaire. La surexpression du gène HER2 a été évaluée par la technique d'immunohistochimie (IHC) et contrôlée par l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) pour les cas de score (2+).

RÉSULTATS

L'immunohistochimie nous a permis d'identifier l'expression du gène Her2 de score (3+) dans six (06) cas (14%) (figure 1), de score (2+) dans deux (02) cas (5%), de score (1+) dans quatre (04) cas (10%), et de score (0+) dans vingt-neuf (29) cas (71%).

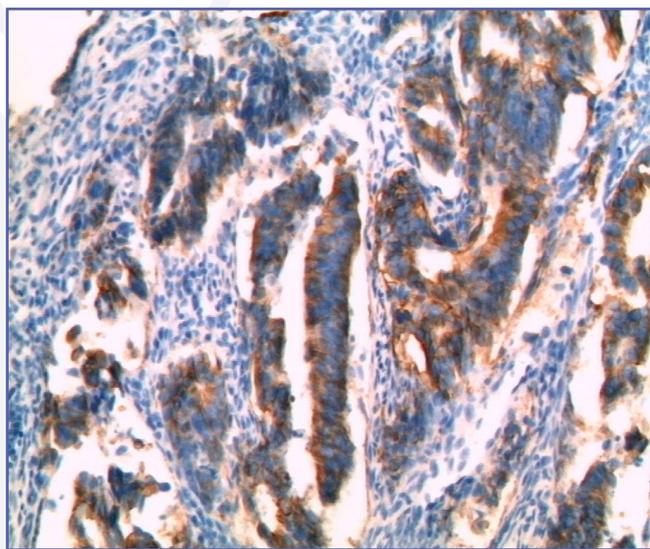


Figure 1. Marquage membranaire AC-Anti HER2 fort, basolatéral dans les cellules tumorales. Score (+3) (x20).

Le contrôle par l'hybridation in situ par fluorescence FISH des deux (02) cas de score (2+) a montré une amplification du chromosome 17q (figure 2), (tableau I).

Tableau I. La surexpression HER2 dans le cancer d'estomac.

Score HER2	Nombre	Fréquence
0	29	71%
1	04	10%
2	02	5%
3	06	14%

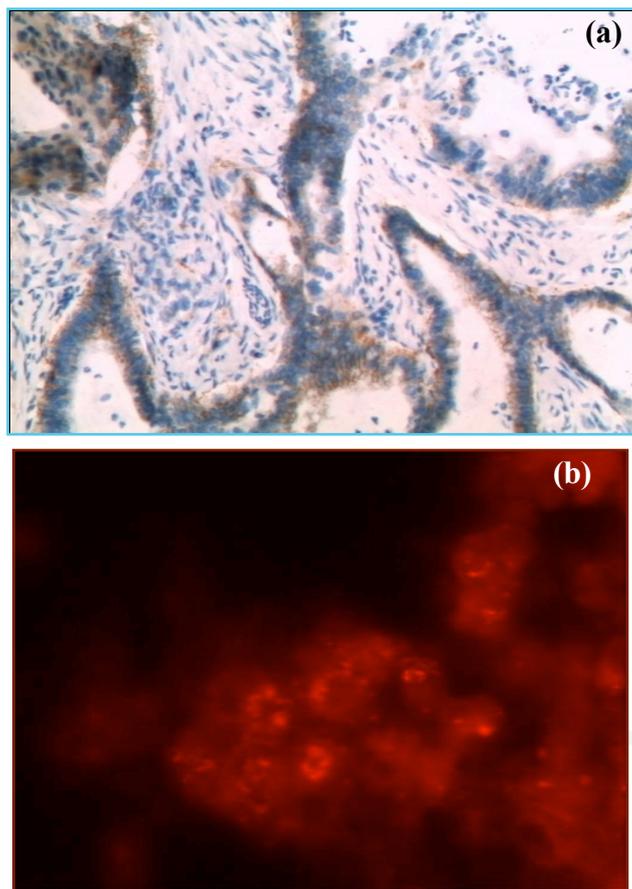


Figure 2. (a) Marquage membranaire AC- Anti HER2 d'intensité moyenne, basolatéral dans les cellules tumorales Score (+ 2) (x20).

(b) Amplification du gène HER2 par l'hybridation in situ par fluorescence (FISH).

DISCUSSION

L'activation et la surexpression des oncogènes cellulaires jouent un rôle majeur dans le développement des cancers humains. Le gène Her2 (ERBB2,neu, c-erB-2), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, membre important de la famille des oncogènes, localisé sur le chromosome 17q code la protéine trans-membranaire Her-2 qui est un récepteur de facteur de croissance ayant une activité tyrosine kinase (ou RTK). La protéine Her-2 occupe également une place importante dans le développement de nouvelles classes thérapeutiques anti-tumorales qui ne sont ni cytotoxiques, ni anti-hormonales mais qui ciblent les voies associées à l'activation des RTK et donc, visent à inhiber les différentes étapes de la transduction des signaux de différenciation, de prolifération, d'invasion ou de survie cellulaires [5-9]. L'amplification du gène Her-2 conduit à la surexpression du récepteur trans-membranaire Her-2, la surexpression étant la présence anormalement élevée de la protéine Her-2 à la surface des cellules tumorales. L'amplification et la surexpression du gène Her-2 définissent un statut Her-2 positif [10, 11, 12].

L'expression Her2, ayant une signification pronostique dans les cancers gastriques métastatiques, varie selon l'histologie et la localisation primaire du cancer; il est surexprimé dans 5-25% de cancers gastriques, en particulier dans la maladie avancée [13-17].Ceci correspond aux résultats de notre modeste série (tableau I).

CONCLUSION

La thérapie ciblée améliorerait la prise en charge des cancers gastriques métastatiques, d'où l'intérêt de développer l'évaluation de l'expression des récepteurs épidermiques de facteur de croissance, dans les adénocarcinomes gastriques dont le pronostic est souvent péjoratif vu le stade avancé au moment du diagnostic.

RÉFÉRENCES

1. Amegbor K, Napo-Koura G.A, Songne-Gnamkoulamba, D B, Redah, Tekou A. Epidemiological and pathological aspects of gastrointestinal tumors in Togo. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008; 32: 430-434.
2. Sawadogo A, Iboudo PD, Durand G, Peghini M, Branquet D, Sawadogo AB. Épidémiologie des cancers du tube digestif au Burkina-Faso : apport de 8000 endoscopies effectuées au centre hospitalier national Sanou-Souri (CHNSS) de Bobo- Dioulasso. *Med Afr Noire* 2000; 47 : 342-5.
3. Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German gastric carcinoma study. *Cancer*. 1993; 72 : 2089-97.
4. Mineur L, Jaegle E, Pointreau Y, Denis F. Cancer de l'estomac. *Cancer/Radiothérapie*. 2010; 14 Suppl. 1: S84-S93.
5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1998; 235 : 177-82.
6. Hung MC, Wang SC. Suppressing HER2/neu-mediated cell transformation by transcriptional repressors. *Breast disease* 2000; 11: 133-44.
7. Olayioye MA, Neve R, Heidi AL, Hynes NE. The Erb B signaling network : receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J*. 2000; 19 : 3159-67.
8. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Annals oncol*. 2001; 12: S3-S8.
9. Guy P.M., Platko J.V., Cantley L.C., Cerione R.A., Carraway III K.L. Insect cell-expressed p180erbB3 possesses an impaired tyrosine kinase activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 8132-8136.
10. Salomon DS, Brandt R, Ciardello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995; 19 : 183-232.
11. Di Leo A, Dowsett M, Horten B, Penault-Llorca F. Current Status of HER2 Testing Oncology. 2002; 63 suppl. 1 : 25-32.
12. Koeppen HK, Wright BD, Burt AD & Al. Overexpression of HER2/ neu in solid tumours: an immunohistochemical survey. *Histopathology*. 2001; 32, 2 : 96-104.
13. Derek G. Power, David P. Kelsen, Manish A. Shah. Advanced gastric cancer – Slow but steady progress. *Cancer Treatment Reviews*. 2010; 36 : 384-392.
14. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, & Al. Gastrointestinal cancer group. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European organisation for research and treatment of cancer (EORTC). *Eur J Cancer*. 2008; 44 : 182-94.
15. Jin Won Kim , Hwang-Phill Kim, Seock-Ah Im, & 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.
16. Okines Alicia F.C, Cunningham D. Trastuzumab in gastric cancer. *European journal of cancer*. 2010; 46: 1949-1959.
17. Kim T.W, Kang Y.K, Ahn J.H, & Al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer, *Ann. Oncol*. 2002;13 : 1893-1898.