

## بررسی میزان و الگوی بروز پروتئین Her2 در تریکواپیتیلیوما در مقایسه با کارسینومای سلول بازال پوست به روش ایمونوھیستوشیمی

نسرين شيانفر: متخصص پاتولوژي و فلوشيب درماتوباتولوژي، دانشگاه علوم پزشكى ايران، تهران، ايران. nshayanfar@yahoo.com

ladan.fatahi@gmail.com  
لادن فتاحى: دستيار پاتولوژي، دانشگاه علوم پزشكى ايران، تهران، اiran. (نويسنده مسئول).

زهرا صفائىي ترقى: متخصص پاتولوژي و فلوشيب درماتوباتولوژي، دانشگاه علوم پزشكى تهران، تهران، اiran. zahra\_s\_naraghi@yahoo.com

علی زارع ميرزايى: متخصص پاتولوژي، دانشگاه علوم پزشكى ايران، تهران، اiran. zaremir@gmail.com

حکيمه خاکپور: دستيار پاتولوژي، دانشگاه علوم پزشكى ايران، تهران، اiran. Hakimeh.khakpour@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۱/۱۰

### چكیده

**زمينه و هدف:** تریکواپیتیلیوما سرطان خوش خيم پوست با منشا فوليكولار است که در برخى موارد تمایز باليني و هستيولوژيکي آن از کارسینومای سلول بازال مشکل می باشد. تشخيص صحيح اين ضایعات جهت تصميم درمانی مناسب، حائز اهمیت می باشد؛ بنابراین تلاش های زیادی برای شناسایي تقاضات های ایمونوھیستوشیمی بین این دو سرطان انجام شده است. در مطالعه حاضر الگوی بروز پروتئين Her2 در کارسینومای سلول بازال پوست و تریکواپیتیلیوما با استفاده از ایمونوھیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفت.

**روش کار:** در این مطالعه مقطعي، ابندابه صورت پايلوت بر روی ۵ نمونه کارسینومای سلول بازال و ۵ نمونه تریکواپیتیلیوما و سپس بر اساس نتایج آن حجم نهایي نمونه مشخص شد. ۶۰ نمونه شامل ۳۰ نمونه کارسینومای سلول بازال و ۳۰ نمونه تریکواپیتیلیوما که از آرشيو بخش پاتولوژي بيمارستان رسول اكرم، رازى و آزمایشگاه پاتولوژي دانش انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفت. با روش ایمونوھیستوشیمی الگوی بروز پروتئين Her2 در تریکواپیتیلیوما در مقایسه با کارسینوم سلول بازال ارزیابي شد. برای آنالیز آماري دادهها از نرمافزار SPSS و آزمون دقیق فيشر استفاده شد. مقادير احتمال كمتر از ۰/۰۵ از نظر آماري معنادار در نظر گرفته شد.

**يافته ها:** در این مطالعه درصد و شدت بيان غشای سلولی Her2 در تریکواپیتیلیوما به طور معناداري بيشتر از کارسینومای سلول بازال بود بعلاوه در کارسینوم سلول بازال درصد و شدت بيان سیتوپلاسمی به طور معناداري نسبت به تریکواپیتیلیوما بالاتر بود.

**نتيجه گيري:** نتایج اين مطالعه نشان مى دهد که الگوی بيان Her2 در کارسینومای سلول بازال و تریکواپیتیلیوما متفاوت می باشد؛ بنابراین اين مارکر مى تواند در تمایز تریکواپیتیلیوما و کارسینومای سلول بازال مفید باشد.

**كلیدواژه ها:** تریکواپیتیلیوما، کارسینومای سلول بازال، Her2، ایمونوھیستوشیمی

### مقدمه

سرطان پوست شایع ترین سرطان انسان در جهان است. اين سرطان رتبه اول سرطان ها در بين مردان و رتبه دوم در بين زنان را به خود اختصاص داده است و تعداد مبتلایان آن در حال افزایش می باشد (۱-۳). سرطان های پوست در کشورهایی مانند استرالیا که جمعیت سفیدپوست دارند و به علت شرایط اقلیمی آفات طولانی مدت در اغلب اوقات سال دارند بسیار زیاد می باشد (۴). کارسینوم سلول بازال (Basal Cell Carcinoma) و کارسینوم سلول سنگفرشی (Squamous Cell) شایع ترین اشکال بروز سرطان

پوست هستند. اين دو شکل از سرطان پوست باهم به عنوان سرطان پوست غير ملانومي (Non-melanoma Skin Cancer) ناميده می شوند. در طبقه بندی اين سرطان، BCC عامل ۸۰ درصد موارد و SCC عامل ۲۰ درصد موارد هستند (۴ و ۵).

BCC شایع ترین تومور بد خیم پوستی در سفیدپوستان است. اين تومور به طور شایع (۸۵ درصد موارد) در نواحی سر و گردن دیده می شود و بینی شایع ترین محل در گیری است (۶ و ۷). بيماري از سلول های بازال اپiderم شروع می شود و رشد آهسته و الگوی تهاجمی به بافت های مجاور

برخی معیارهای هستیولوزیک می‌تواند به افتراق TE و BCC کمک کنند. وجود سلول‌های نکروتیک، نمای میتوتیک، رتراکشن استرومایی و نفوذ موسین در استروم مشخصات BCC هستند؛ در حالی که وجود نمای شبیه به فولیکولار پاپی قویا نشان‌دهنده تشخیص TE می‌باشد. با این حال، در برخی موارد به ویژه در نمونه‌های بیوپسی کوچک BCC ممکن است تمایز هستیولوزیک بین TE و BCC مشکل باشد (۱۰). تمایز بین BCC و TE از آن جایی که درمان و پیشگیری آن‌ها متفاوت است، اهمیت دارد. BCC یک تومور بدخیم Low grade است اما اغلب به طور موضعی مهاجم بوده که باید به طور کامل برداشته شود. از طرف دیگر، TE معمولاً به صورت خوش‌خیم است (۱۵). از این رو برخی از محققان تلاش می‌کنند تا از مارکرهای متنوعی برای تشخیص این دو نئوپلاسم استفاده کنند (۱۶).

ژن ERBB2 که نام‌های دیگر آن C-erbB2، ERBB2- HUMAN، HER2، HER2/neu می‌باشد، عضو خانواده ژن‌هایی است که رسپتورهای فاکتور رشد (GFR) را تولید می‌کند و باعث تکثیر و تمایز سلولی می‌شوند. این ژن پروتئینی بنام ErbB2 GFR تولید می‌کند که از مدیاتورهای ضروری برای تکثیر و تمایز در جنین در حال رشد و بافت‌های بالغین محسوب می‌شوند که بیان بیش از حد و فعالیت نامناسب آن با ایجاد و شدت تعداد زیادی از سرطان‌ها مرتبط است زیرا بیان بیش از حد آن، باعث افزایش تکثیر سلول‌های توموری، تولید عروق و خاصیت تهاجمی می‌گردد. بیان بیش از حد HER2 در ۳۰-۲۵ درصد از سرطان‌های سینه و در سایر سرطان‌ها از قبیل تخمدان، رحم، معده، کولون، مغز و پانکراس نشان از اهمیت این آنتی ژن می‌باشد (۱۷-۱۹).

به نظر می‌رسد الگوی بروز گیرنده ErbB-2 در القاء و ادامه فنوتیپ بدخیمی در BCC نیز اهمیت بالایی دارد (۲۰ و ۲۱). گیرنده‌های Erb-B2 در اپیدرم پوست، فولیکول مو و غدد عرق اکرین وجود دارند. الگوی رنگ‌پذیری در پوست در لایه بازال سیتوپلاسمی بوده که به سمت قسمت‌های فوقانی اپیدرم رنگ‌پذیری غشای پلاسمایی غالب

خود در ناحیه پوست داشته و میزان متاستاز آن کمتر از ۱۰٪ درصد می‌باشد. تومور از جزایر سلول‌های بازالوئید همراه با آتیپی و میتوز تشکیل شده که در حاشیه، جزایر نمای پالیزدینگ داشته و در اطراف بافت همبند فیبرو میکروئید بهمراه رتراکشن آرتیفکتی و یا تجمعات موسینی دارد. اگرچه شیوع متاستاز در این بیماری خیلی کم است ولی در مقابل، عود بیماری خیلی زیاد می‌باشد (۸ و ۹).

تریکواپیتلیوما (Trichoepithelioma) تومور خوش‌خیم پوست مشتق از سلول‌های بازال فولیکول مو می‌باشد که در بعضی موارد افتراق آن از کارسینوم سلول بازال پوست مشکل است (۱۰ و ۱۱). از نظر بالینی، تریکواپیتلیوما اغلب موارد در دوران کودکی یا اوایل دوره بلوغ مشاهده می‌شود و محل شایع آن صورت می‌باشد. TE به صورت یک ضایعه مشخص قرینه و کوچک در درم سطحی می‌باشد. تومور از جزایر سلول‌های بازالوئید با نمای آدنوئید (Lace like) تشکیل شده است که در مرکز کاملاً کراتینیزه شده و در محیط دارای پالیزدینگ می‌باشند. در اطراف این جزایر توموری استرومای حاوی میزان متoste فیبروبلاست وجود دارد. این جزایر نمای تیپیک بازال سل کارسینوم یعنی رتراکشن آرتیفکتی را ندارد (۱۴-۱۲). سلول‌های بازووفیلیک آتیپی با درجه بالا و میتوز ندارند که این دو ویژگی اغلب در کارسینوم Horn cyst بر جسته است. سایر یافته‌ها شامل فولیکولهای موی اولیه و نمای شبیه به فولیکولار پاپی، وجود واکنش ژیانت سل جسم خارجی در اطراف Horn cyst پاره شده، رسوب کلسیم وجود آمیلوئید می‌باشد (۱۲).

در برخی موارد تمایز تریکواپیتلیوما (TE) از کارسینومای سلول بازال (BCC) می‌تواند برای پزشک و درماتوپاتولوژیست مشکل باشد. هر دو تومور می‌توانند به صورت ندول یا پاپول منفرد، با رشد آهسته، به رنگ پوست یا با ظاهری مروارید شکل وجود داشته باشند و اغلب روی صورت مشاهده می‌شوند و ممکن است از نظر اندازه، بزرگ بوده و همراه با تلازنگتازی و زخم باشند که تمایز آن‌ها را مشکل تر می‌نماید (۱۵ و ۱۶).

درصد، ۳۰ پرونده، لام و بلوک پاتولوژی در هر دو گروه کارسینوم سلول بازال و تریکواپی تیلوما تحت مطالعه قرار گرفت.

به این منظور ۳۰ مورد تریکواپیتیلوما و ۳۰ مورد کارسینوم سلول بازال پوستی موجود در آرشیو بخش پاتولوژی بيمارستان رسول اكرم، رازی و آزمایشگاه دانش انتخاب گردید و لامهای مربوط به تریکواپیتیلوما و کارسینوم سلول بازال پوست مورد ارزیابی مجدد قرار گرفت و بعد از تایید تشخیص اولیه بهترین بلوک‌ها (از نظر مقدار و کیفیت بافت توموری) جهت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی به شیوه EnVision انتخاب شدند.

برای رنگ‌آمیزی به روش ایمونوهیستوشیمی ابتدا برش‌های بافتی به ضخامت ۳ میلی متر از بلوک‌های پارافینی تهیه می‌شود و بر روی اسلایدهای مناسب جهت ایمونوهیستوشیمی منتقل می‌شود.

سپس مقاطع بافتی تحت پارافین زدایی، رهیدریشن، بازیابی اپی توپ آنتی ژن و بلوک پراکسیداز اندوژن قرار گرفته، سپس با آنتی بادی (Code: A 0485, Dako, Denmark) مونوکلونال (Denmark) و محلول سوبسترای کروموزن قرار گرفته و جهت رنگ‌آمیزی زمینه از رنگ هماتوکسیلین استفاده می‌کنیم. در این مطالعه برای کنترل مثبت از بافت کارسینوم داکتال پستان که از نظر Her2 مثبت است، استفاده گردید و به عنوان کنترل منفی آنتی بادی مربوطه حذف شد. الگوی رنگ‌پذیری Her2 با استفاده از سیستم اسکور دهی ASCO/CAP 2013 تعیین شد (۱۳). طبق این سیستم همه موارد از ۰ تا +۳ درجه بندی شدند. در صورت عدم رنگ‌پذیری یا رنگ‌پذیری ناچیز و ناکامل غشایی در کمتر از ۱۰ درصد سلول‌های تومورال درجه رنگ‌پذیری صفر بود. در صورت رنگ‌پذیری ناچیز و ناکامل غشایی در بیش از ۱۰ درصد سلول‌های تومورال درجه رنگ‌پذیری یک، رنگ‌پذیری ضعیف تا متوسط و کامل غشایی در بیش از ۱۰ درصد سلول‌های تومورال یا رنگ‌پذیری شدید و کامل غشایی در

می‌شود. در فولیکول مو در همه لایه‌ها رنگ‌پذیری غشای پلاسمایی دارد و غدد عرق اکرین رنگ‌پذیری سیتوپلاسمی منتشر در سلول‌های ترشحی و رنگ‌پذیری به صورت اینترسلولار در سلول‌های داکت دارند (۲۲). با توجه به مشکل بودن تشخیص افتراقی بین بعضی موارد تریکواپیتیلوما و کارسینوم سلول بازال، به علت متفاوت بودن پیش آگهی و درمان آن‌ها و اینکه پروتئین 2 Her در فولیکول مو به صورت غشایی رنگ‌پذیری دارد و در لایه بازال اپیدرم به صورت سیتوپلاسمی رنگ می‌شود و همچنین در مطالعات اخیر در کارسینوم سلول بازال رنگ‌پذیری غشایی منفی بوده، از این رو، در مطالعه حاضر میزان و الگوی بروز پروتئین 2 Her در تریکواپیتیلوما در مقایسه با کارسینومای سلول بازال پوست به روش ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفت.

## روش کار

در این پژوهش مقطعی، ابتدا جهت محاسبه حجم نمونه، از مطالعه پایلوت استفاده گردید. به این منظور، لامها و بلوک‌های پاتولوژی در هر دو گروه کارسینوم سلول بازال و تریکواپیتیلوما مربوط به ۵ مورد از هر بیماری، تحت مطالعه قرار گرفت. پس از جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز در هر گروه (از جمله تعیین اسکور بروز 2 Her و الگوی بروز Her2)، رنگ‌پذیری غشاء و ...) و انجام آنالیزهای اولیه جهت محاسبه مقادیر مورد نیاز برای محاسبه حجم نمونه نهایی، حجم دقیق نمونه محاسبه گردید. نمونه گیری انجام شده نمونه‌گیری غیراحتمالی از نوع در دسترس یا ساده می‌باشد.

برای محاسبه‌ی حجم نمونه، با در نظر گرفتن score بروز Her2 به عنوان متغیر پاسخ اصلی و نیز با فرض احتمال خطای نوع اول برابر ۰/۰۵ و احتمال خطای نوع دوم برابر ۰/۲ برای یافتن اختلاف ۱ واحدی در score بروز 2 Her در دو گروه مورد مطالعه براساس فرمول اختلاف میانگین‌ها و با استفاده از نرم افزار G\*Power، تعداد حجم نمونه در هر گروه برابر ۲۷ نفر بدست آمد؛ که با در نظر گرفتن ریزش نزدیک به ۱۰

صورت قرار داشت که ۶ نمونه (۲۰٪) محل درگیری در بینی بود. از ۳۰ نمونه تریکواپیتیلیوما ۱۶ نمونه (۵۳/۴٪) مرد و ۱۴ نمونه (۴۶/۶٪) زن بودند. در ۲۸ نمونه (۹۳/۴٪) درگیری در صورت بود که در ۱۷ نمونه (۵۶/۷٪) بینی محل درگیری بود.

میزان بروز غشایی Her2 در سلول‌های تریکواپیتیلیوما و کارسینوم سلول بازال با استفاده از سیستم امتیازدهی ASCO/ACP ۲۰۱۳ در جداول ۱ و ۲ ذکر شده است. بروز غشایی پروتئین Her2 در تمام نمونه‌های مربوط به کارسینوم سلول بازال بر این اساس منفی بود. بر اساس این سیستم، میزان بیان غشایی Her2 در تریکواپیتیلیوما به طور معناداری نسبت به کارسینوم سلول بازال بیشتر بود.

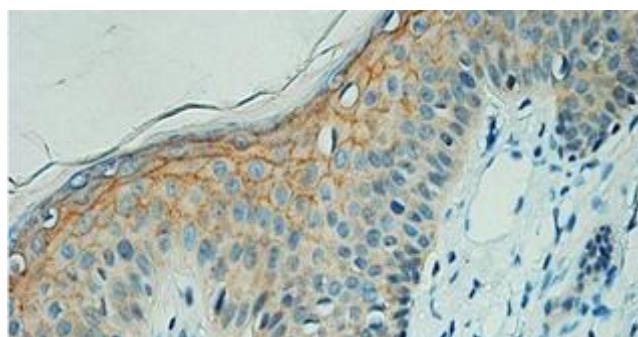
الگوی بیان غشای سیتوپلاسمی از نظر درصد و شدت رنگ‌پذیری در تریکواپیتیلیوما (شکل ۳-الف) و کارسینومای سلول بازال بر اساس تقسیم بندی مطالعه حاضر در جداول ۳ و ۴ نشان داده شده است. در بررسی انجام شده شدت رنگ‌پذیری غشای سلولی برای مارکر Her2 در نمونه‌های تریکواپیتیلیوما نسبت به کارسینوم سلول بازال

کمتر از ۱۰ درصد سلول‌های تومورال داشتند درجه رنگ‌پذیری دو و رنگ‌پذیری شدید و کامل غشایی در بیش از ۱۰ درصد سلول‌های تومورال درجه رنگ‌پذیری سه بود.

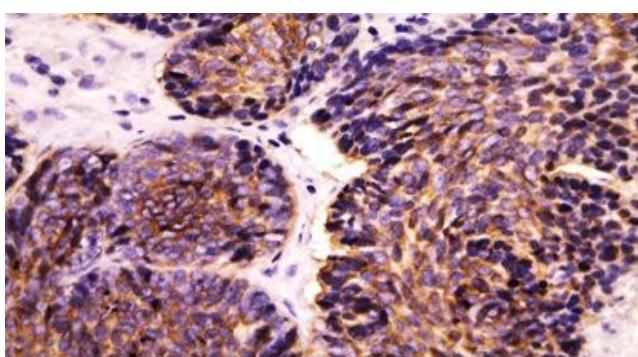
علاوه تقسیم بندی جدیدی توسط نویسندهان این مقاله ارائه شده است که در آن به کامل و ناکامل بودن رنگ‌آمیزی غشایی توجه نشده و درصد رنگ‌پذیری سیتوپلاسمی هم در نظر گرفته شد. علاوه شدت رنگ‌آمیزی غشایی و سیتوپلاسمی هم درجه بندی گردید. این تقسیم بندی بدین شرح است: درصد رنگ‌پذیری غشایی در سلول‌های تومورال بصورت ۰، ۱۰٪-۵۰٪، ۱۰٪-۵۰٪، درصد رنگ‌پذیری سیتوپلاسمی در سلول‌های تومورال بصورت ۰، ۲۵٪-۵۰٪، ۲۵٪-۷۵٪، ۷۵٪-۱۰۰٪ و شدت رنگ‌پذیری سیتوپلاسمی و غشایی هر دو به صورت ۱+، ۲+، ۳+.

### یافته‌ها

در این مطالعه از ۳۰ نمونه کارسینوم سلول بازال ۱۷ نمونه (۵۶/۷٪) مرد و ۱۳ نمونه (۴۳/۳٪) زن بودند. در ۲۲ نمونه (۷۳/۴٪) درگیری در ناحیه



شکل ۱- الگوی رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی پروتئین Her2 در پوست سالم (بزرگنمایی ۴۰x)



شکل ۲- الگوی رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی کارسینومای سلول بازال پوست (بزرگنمایی ۴۰x)

جدول ۱- توزيع فراوانی بيان غشای Her2 (بر اساس سیستم امتیاز دهی ASCO/ACP2013) در نمونه های کارسینوم سلول بازال و تریکواپیتیلوما

| تریکواپیتیلوما (درصد) | کارسینوم سلول بازال (درصد) | Her2 Score |
|-----------------------|----------------------------|------------|
| (۳۰) ۹                | (۶۶/۷) ۲۰                  | -          |
| (۱۲/۳) ۴              | (۳۳/۳) ۱۰                  | +1         |
| (۴۰) ۱۲               | -                          | +2         |
| (۱۶/۷) ۵              | -                          | +3         |

جدول ۲- توزيع فراوانی بيان Her2 در نمونه های کارسینوم سلول بازال و تریکواپیتیلوما (بر اساس سیستم امتیاز دهی ASCO/ACP2013)

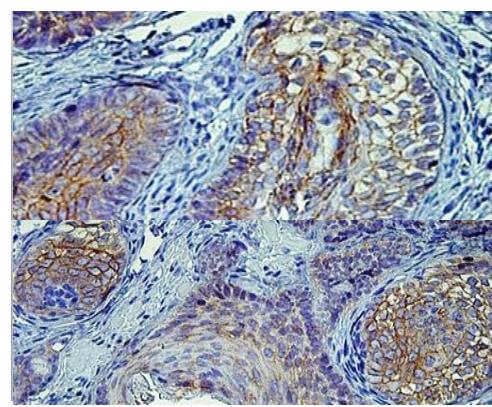
| مقدار احتمال | تریکواپیتیلوما (درصد) | کارسینوم سلول بازال (درصد) | Her2 Score        |
|--------------|-----------------------|----------------------------|-------------------|
| <۰/۰۰۱       | (۴۳/۳) ۱۳             | (۱۰۰) ۳۰                   | Negative          |
| ۰/۰۰۱        | (۴۰) ۱۲               | (۰) ۰                      | Weakly positive   |
| >۰/۰۰۱       | (۱۶/۷) ۵              | -                          | Strongly positive |

جدول ۳- توزيع فراوانی میزان شدت رنگ پذیری غشای سیتوپلاسمی برای مارکر Her2 در نمونه های تریکواپیتیلوما و کارسینوم سلول بازال

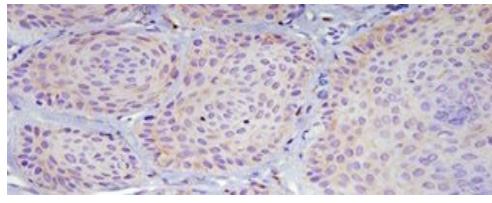
| مقدار احتمال | تریکواپیتیلوما (درصد) | کارسینومای سلول بازال (درصد) | Intensity |
|--------------|-----------------------|------------------------------|-----------|
| <۰/۰۰۱       | (۵۶/۷) ۱۷             | (۲۰) ۶                       | -         |
| ۰/۰۰۱        | (۴۳/۳) ۱۳             | (۲۰) ۶                       | +1        |
| ۰/۰۰۱        | (۰) ۰                 | (۴۳/۳) ۱۳                    | +2        |
| >۰/۰۰۱       | (۰) ۰                 | (۱۶/۷) ۵                     | +3        |
| >۰/۰۰۱       | (۱۰۰) ۳۰              | (۱۰۰) ۳۰                     | تعداد کل  |

معنادار بود ( $p=0/010$ ). الگوی بيان سیتوپلاسمی Her2 از نظر درصد و شدت رنگ پذیری در تریکواپیتیلوما (شکل ۳-ب) و کارسینومای سلول بازال (شکل ۲) در جداول ۵ و ۶ نشان داده شده است. در بررسی انجام شده شدت رنگ پذیری سیتوپلاسمی برای مارکر Her2 در نمونه های کارسینوم سلول بازال نسبت به تریکواپیتیلوما به طور بسیار معناداری بیشتر بود ( $p<0/001$ ), بعلاوه درصد رنگ پذیری سیتوپلاسمی برای مارکر Her2 در نمونه های کارسینوم سلول بازال نسبت به تریکواپیتیلوما از نظر آماری معنادار بود ( $p=0/014$ ).

به طور بسیار معناداری بیشتر بود ( $p<0/001$ ) درصد رنگ پذیری غشای سیتوپلاسمی سلول ها برای مارکر Her2 در نمونه های تریکواپیتیلوما نسبت به کارسینوم سلول بازال از نظر آماری



(الف)



(ب)

شکل ۳- الگوی رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی تریکواپیتیلوما پوسٹ

(الف) رنگ آمیزی غشایی (ب) رنگ آمیزی سیتوپلاسمی

از آنجا که گاهی تمایز تریکواپیتیلوما (TE) از کارسینومای سلول بازال (BCC) می تواند برای پزشک و پاتولوژیست مشکل باشد و علاوه بر این با توجه به تفاوت درمان تریکواپیتیلوما و کارسینومای سلول بازال، تمایز آنها اهمیت دارد. در این مطالعه الگوی بروز پروتئین Her2 با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی در کارسینوم

بررسی میزان و الگوی بروز پروتئین Her2 در تریکواپیتیلیوما در مقایسه با...

جدول ۴- توزیع فراوانی میزان درصد رنگپذیری غشای سیتوپلاسمی برای مارکر Her2 در نمونه‌های تریکواپیتیلیوما و کارسینوم سلول بازال

|       | درصد رنگپذیری غشای سلول‌ها | تریکواپیتیلیوما (درصد) | کارسینومای سلول بازال (درصد) | مقدار احتمال |
|-------|----------------------------|------------------------|------------------------------|--------------|
| ۰/۰۱۰ | ۰                          | (۲۰) ۶                 | (۵۶/۷) ۱۷                    | (۱۰) ۳       |
|       | -۱۰                        | (۲۳/۳) ۷               | (۳۳/۳) ۱۰                    | (۰) ۰        |
|       | ۱۰-۵۰                      | (۴۶/۷) ۱۴              | (۰) ۳                        | (۱۰۰) ۳۰     |
|       | ۵۰<                        | (۱۰) ۳                 | (۰) ۰                        |              |
|       | تعداد کل                   | (۱۰۰) ۳۰               | (۱۰۰) ۳۰                     |              |

جدول ۵- توزیع فراوانی میزان شدت رنگپذیری سیتوپلاسمی برای مارکر Her2 در نمونه‌های تریکواپیتیلیوما و کارسینوم سلول بازال

|        | Intensity | تریکواپیتیلیوما (درصد) | کارسینومای سلول بازال (درصد) | مقدار احتمال |
|--------|-----------|------------------------|------------------------------|--------------|
| <۰/۰۰۱ | ۰         | (۰) ۰                  | (۰) ۰                        | (۰) ۰        |
|        | +۱        | (۸۶/۷) ۲۶              | (۲۳/۳) ۷                     | (۵۶/۶) ۱۶    |
|        | +۲        | (۱۳/۳) ۴               | (۲۰) ۶                       | (۰) ۰        |
|        | +۳        | (۰) ۰                  | (۰) ۰                        | (۱۰۰) ۳۰     |
|        | تعداد کل  | (۱۰۰) ۳۰               | (۱۰۰) ۳۰                     |              |

جدول ۶- توزیع فراوانی میزان درصد رنگپذیری سیتوپلاسمی برای مارکر Her2 در نمونه‌های تریکواپیتیلیوما و کارسینوم سلول بازال

|       | درصد رنگپذیری سلول‌ها | تریکواپیتیلیوما (درصد) | کارسینومای سلول بازال (درصد) | مقدار احتمال |
|-------|-----------------------|------------------------|------------------------------|--------------|
| ۰/۰۱۴ | ۰                     | (۰) ۰                  | (۰) ۰                        | (۰) ۰        |
|       | -۲۵                   | (۷۶) ۲۳                | (۵۶/۷) ۱۸                    | (۳۳/۳) ۹     |
|       | ۲۵-۵۰                 | (۲۰) ۶                 | (۱۰) ۳                       | (۰) ۰        |
|       | ۵۰-۷۵                 | (۰) ۰                  | (۰) ۰                        | (۱۰۰) ۳۰     |
|       | ۷۵-۱۰۰                | (۳/۳) ۱                | (۰) ۰                        |              |
|       | تعداد کل              | (۱۰۰) ۳۰               | (۱۰۰) ۳۰                     |              |

بروز ERBIN و Erb-B2(Her2) را در کارسینوم سلول بازال، کارسینوم سلول اسکواموس، کراتوآکانتوم و پوست طبیعی مورد بررسی قرار داده و نتیجه گرفته که پوست طبیعی ERBIN و (Erb-B2(Her2) در سلول های لایه بازال به صورت سیتوپلاسمی و در لایه های بالای کراتینوسيت ها به صورت غشایي بروز می دهدند و در کارسینوم سلول بازال الگوی بروز اين دو پروتئين سیتوپلاسمی می باشد (۲۲).

در مطالعه Nasiri و همکارانش در سال ۲۰۱۳ میزان بروز غشایي Her2 را در کارسینوم سلول بازال و پوست طبیعی بررسی کرده و نتیجه گرفته که بروز Her2 در پوست طبیعی در سلول های لایه بازال به صورت سیتوپلاسمی و در سلول های کراتینوسيت تمایز يافته به صورت غشایي است و در کارسینوم سلول بازال عمدتا الگوی بروز سیتوپلاسمی است (۲۳)، اين نتایج با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

سلول بازال و تریکواپیتیلیوما مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بروز غشایي پروتئين Her2 در تمام نمونه های مربوط به کارسینوم سلول بازال بر اساس سیستم امتیازدهی ASCO/ACP2013 به صورت منفی است. در این مطالعه میزان بیان غشایي Her2 در تریکواپیتیلیوما به طور معناداری نسبت به کارسینوم سلول بازال بیشتر بود. علاوه در تقسیم بندی جدید درصد و شدت رنگپذیری سیتوپلاسمی برای مارکر Her2 در نمونه های کارسینوم سلول بازال نسبت به تریکواپیتیلیوما به طور معناداری بیشتر بود در حالیکه درصد و شدت رنگپذیری غشایي در نمونه های تریکواپیتیلیوما نسبت به کارسینوم سلول بازال به طور معناداری بیشتر است؛ بنابراین الگوی بروز پروتئين Her2 می تواند در افتراق تریکواپیتیلیوما از کارسینومای بازال سل کمک کننده باشد.

در مطالعه Lebeau و همکارانش در سال ۲۰۰۵

A comparative study. Indian J Derm; 2013. 58(5):331.

17. Colon E, Rayer JS, Gonzalez Keelan C, Climent peris C. Prevalence of steroid Receptor and Her-2/Neu in Breast biopsies of women living in puertorico. Puerto Rico Health Sci J; 2002. 21(4): 299-303.

18. Olayioye MA. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. Breast Cancer Res; 2001. 3(6):385-9.

19. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. Sci J; 1985. 230(4730):1132-9.

20. Cook PW, Piepkorn M, Clegg CH, Plowman GD, DeMay JM, Brown JR, et al. Transgenic expression of the human amphiregulin gene induces a psoriasis-like phenotype. J Clin Invest; 1997. 100:2286-94.

21. Vassar R, Fuchs E. Transgenic mice provide new insights into the role of TGF $\alpha$  during epidermal development and differentiation. Genes Dev; 1991. 5:714-27.

22. Lebeau S, Masouye I, Berti M, Augsburger E, Saurat JH, Borradori L, et al. Comparative analysis of the expression of ERBIN and Erb-B2 in normal human skin and cutaneous carcinomas, British J Derm; 2005. 152; 1248-1255.

23. Nasiri S, Shayanfar N, Asadi Khani Z, Younespour S. Incidence of HER 2 membranous expressions in skin basal cell carcinoma in comparison with adjacent normal skin by immunohistochemical method, Razi J Med Sci; 2013. 20(115);1-7.

## منابع

- Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. CA Cancer J Clin; 2000. 50(4): 215-36.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. British J Derm; 2002. 146 Suppl 61: 1-6.
- Marjani A, Kabir MJ. Male skin cancer incidence in Golestan province, Iran. J Pak Med Assoc; 2009. 59(5): 287-9.
- Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB, Goldman ND, Acostamadiedo JM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. J American Acad Derm; 2003. 48(3):425-9.
- Geller AC, Annas GD, editors. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. Seminar Oncology Nurs. 2003: Elsevier.
- Champion RH, Burton JL, Burton DA, Breathnach SM. Rook text book of dermatology. 8th ed. UK: Black well science; 1998. P. 1679-84.
- Irwin M, Berg F, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. P. 857-64.
- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. J Lancet; 2010. 375: 673-85.
- Quinn AG, Perkins W. Non-melanoma skin cancers and other epidermal skin tumor. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (editors). Rook's textbook of dermatology. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. 36:1-24.
- Kirchmann TTT, Prieto VG, Smoller BR. CD34 staining pattern distinguishes basal cell carcinoma from trichoepithelioma. Arch Derm; 1994. 130(5):589-92.
- Gray HR, Helwig EB. Epithelioma adenoides cysticum and solitary trichoepithelioma. Arch Derm; 1963. 87(1):102-14.
- Elder DE. Lever's histopathology of the skin. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- McKee PH, Calonje E, Granter S. Pathology of the skin: with clinical correlations. Mosby Inc, 2005.
- Mohammadi AA, Jafari SMS. Trichoepithelioma: A Rare but Crucial Dermatologic Issue. World J Plast Surg; 2014. 3(2):142.
- Ahmed NAA, Ahmed NS. Androgen receptor and CD10 expression in differential diagnosis of trichoepithelioma and basal cell carcinoma. Al-Azhar Assiut Med J; 2011. 9(1):151-160.
- Sabeti S, Malekzad F, Ashayer M, Fouladi RF, Hesari KK, Toutkaboni MP, et al. The rate and pattern of bcl-2 and cytokeratin 15 expression in trichoepithelioma and nodular basal cell carcinoma:



## Investigation of expression pattern of the Her2 protein in the trichoepithelioma comparing to basal cell carcinoma using the IHC method

**Nasrin Shayanfar**, Pathologist and Dermatopathology Fellowship, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. nshayanfar@yahoo.com

**Ladan Fatahi**, Pathology Resident, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (\*Corresponding author). ladan.fatahi@gmail.com

**Zahra Safaei Naraghi**, Pathologist and Dermatopathology Fellowship, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. zahra\_s\_naraghi@yahoo.com

**Ali Zare Mirzaee**, Pathologist, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. zaremir@gmail.com

**Hakime Khakpoor**, Pathology Resident, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Hakimeh.khakpour@gmail.com

### Abstract

**Background:** Trichoepithelioma (TE) is a benign skin tumor with follicular differentiation, which sometimes is difficult to distinguish clinically and histologically from cutaneous basal cell carcinoma (BCC). An accurate diagnosis of these lesions is essential for effective and appropriate therapeutic decisions. Therefore, several attempts have been made to identify immunohistochemical differences between these entities. The aim of this study was to evaluate the pattern of expression of Her2 protein in cutaneous BCC from TE using immunohistochemistry.

**Methods:** In this cross sectional study first pilot study was done with 5 cases of BCC and 5 cases of TE. According to the results of pilot study 60 cases including 30 cases of BCC and 30 cases of TE were obtained from archival files of the Pathology Department of Rasoul-e-Akram hospital, Razi Hospital and Danesh pathology laboratory of Tehran. Selected tissue blocks were recut and analyzed. Immunohistochemistry method was used for evaluation of expression pattern of Her2 protein in TE compared to BCC SPSS software and Fisher's exact test was used for statistical analysis of data.

**Results:** In current study, percent and intensity of membranous staining of Her2 protein in TE were statically significant from BCC ( $p<0.0001$ ). In addition percent and intensity of cytoplasmic staining of Her2 protein in BCC were statistically significant from TE ( $p<0.0001$ ).

**Conclusion:** Results of this study showed that the pattern of expression of Her2 proteins is different in BCC and TE. Thus pattern of expression of this protein can be helpful in differentiation of BCC and TE.

**Keywords:** Trichoepithelioma, Basal Cell Carcinoma, Her2, Immunohistochemistry