

**ARAŞTIRMA
MAKALESİ**

Pembe Oltulu¹
Rabia Küpeli¹
Fahriye Kılınc¹
Sinan İyisoy²
Hasan Esen¹
Salim Güngör¹
**Mustafa Cihat
 Avunduk¹**
Lema Tavlı¹
Sıdıka Fındık¹

¹ Necmettin Erbakan
 Üniversitesi, Meram
 Tıp Fakültesi,
 Patoloji ABD,
 Konya

² Necmettin Erbakan
 Üniversitesi, Meram
 Tıp Fakültesi, Tıbbi
 İstatistik ABD,
 Konya

Yazışma Adresi:
 Pembe Oltulu
 Necmettin Erbakan
 Üniversitesi, Meram Tıp
 Fakültesi, Patoloji ABD,
 Konya, Türkiye
 Tel: +90 505 958 48 08
 Email: drpembe@yahoo.com

Geliş Tarihi: 26.12.2017
 Kabul Tarihi: 12.06.2018
 DOI:10.18521/ktid.371467

Konuralp Tıp Dergisi
 e-ISSN1309-3878
 konuralptipdergi@duzce.edu.tr
 konuralptipdergisi@gmail.com
 www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

İnvaziv Meme Karsinomlu Olgularda İmmunhistokimyasal Olarak Human Epidermal Growth Faktör 2 (Her2) 2+/ Bağımlı Ve Her2 2+/ Bağımlı Olmayan Grupların Histopatolojik Ve Klinik Prognostik Parametreler Açısından Karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: İnvaziv meme kanserli (İMK) hastalarda pek çok prognostik kriterden biri olan Her2 (Human epidermal growth factor receptor 2) durumunun belirlenmesi önemlidir. İmmünohistokimyasal olarak Her2 2+ ve geni amplifiye olan veya Her2 3+ olan İMK'li hastalar anti-Her2 tedavisine alınır. Her2 2+ immünoekspresyonu olan ancak gen amplifikasyonu bulunmayanlar anti-Her2 tedavisi almazlar. Çalışmamızda; immunhistokimyasal olarak Her2 2+/amplifiye ve Her2 2+/amplifiye olmayan İMK'li hasta gruplarını histopatolojik prognostik parametreler açısından karşılaştırdık. Böylece Her2 2+/amplifiye olmayan grubun prognostik durumunun belirlenmesi ile literatüre katkı sağlamak istedik.

Gereç ve Yöntem: Toplam 76 İMK vakası retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tümör hormon reseptör fenotipi, yaş, grade, lenfovasküler invazyon, perineural invazyon, aksiller lenf nodu durumu belirlendi. Çalışma, Her2 2+/amplifiye ve Her2 2+/amplifiye olmayan tümörler üzerine yoğunlaştı. Her2 ekspresyon durumu ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists) rehberi ile ortaya koyuldu.

Bulgular: Her2 2+/amplifiye ve HER2 2+/amplifiye olmayan İMK'li hastalar arasında çoğu histopatolojik prognostik parametre açısından anlamlı fark yoktu. Sadece progesteron ekspresyon oranları Her2 2+/amplifiye olmayan grupta anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.001)

Sonuç: Her2 2+/amplifiye olmayan hastalar hem Her2 2+/amplifiye hastalarla hem de Her2 (+) ve Her2 (-) hastalarla histopatolojik prognostik parametreler açısından birbirine benzer sonuçlar içermektedir. İlaveten gruplarda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, Her2 pozitifliği arttıkça daha fazla lenfovasküler invazyon oranları tespit edildi. Çalışmamız Her2 (+) vakaların tamamının anti-Her2 tedavisine alınması gerekliliğini savunan çalışmalarla uyumlu sonuçlar içermektedir. Şu an için Her2 1+ vakalar anti-Her2 tedavisine alınmaması bile en azında tüm Her2 2+ vakaların gen amplifikasyon durumuna bakılmaksızın anti-Her2 tedavisine alması hastalığın seyrine olumlu yönde katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv Meme Kanseri, Her2, Amplifikasyon, Prognostik, Histopatolojik, İnsitu Hibridizasyon

Comparison of the Histopathological and Clinical Prognostic Parameters in Human Epidermal Growth Factor 2 (Her2) 2+/ Related and Her2 2+/Non-Related Groups of the Cases with Invasive Breast Carcinoma

ABSTRACT

Objective: Determining the Her2 (human epidermal growth factor receptor 2) status which is one of the prognostic criteria in patients with invasive breast cancer is an important factor. The patients with Her2 3+ and Her2 2+/amplified are treated with anti-Her2 treatment. The patients with Her2 2+/non-amplified are not treated with anti-Her2 treatment. In this study; The patients with Her2 2+/amplified and Her2 2+/non-amplified were compared in terms of histopathologic prognostic parameters. Thus, we aimed to determine the prognostic status of the Her2 2+/ non-amplified group.

Methods: A total of 76 breast cancer patients were retrospectively included in this study. Tumor hormonal receptor phenotype, age, grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, axillary lymph node status were determined. The study was focused on Her2 2+/amplified and Her2 2+/nonamplified tumors. Her2 expression status was analyzed using ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists) guidelines.

Results: There was no statistically significant difference between the patients with Her2 2+/amplified and Her2 2+/non-amplified in terms of many histopathological parameters. Only the progesterone expression ratios of Her2 2+/non-amplified group were higher than others (p=0.001)

Conclusion: Her2 2+/non-amplified patients have similar results in terms of histopathological prognostic parameters with both Her2 2+/amplified patients and Her2 (+) and Her2 (-) patients. More lymphovascular invasion rates were detected as Her2 positivity increased. The present study includes results consistent with studies advocating the necessity of taking all Her2(+) cases into anti-Her2 treatment. We at least think that all Her2 2+ patients should receive anti-Her2 therapy regardless of the amplification

Keywords: Invasive Breast Cancer, Her2, Amplification, Prognostic, Histopathologic, İnsitu Hybridization

GİRİŞ

İnvaziv meme kanseri (İMK) Türkiye’de ve dünyada kadınlar arasında en önemli sağlık sorunlarından biridir. Teşhis edilmiş invaziv meme kanserlerinin patoloji raporlarında pek çok prognostik kriterden biri olan Her2 (Human epidermal growth factor receptor 2) durumunun belirlenmesi önemlidir (1,2,3). Her2 durumu immunhistokimya (İHK) ya da insitu hibridizasyon (İSH) yöntemleri ile belirlenebilir. İSH yöntemi, FISH (florasanla işaretleme), SISH (gümüşle işaretleme) ya da CISH (kromojenle işaretleme) teknikleri ile uygulanabilir. Her iki yöntem doğru bir şekilde uygulandığında kesin sonuçlar elde edilip hastanın tedavisine katkıda bulunulabilir (2,3).

Her2 durumu prognostik bir belirteç olması yanı sıra anti-Her2 tedavisi için de prediktif bir belirteçtir. ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists) rehberi ile Her2 ekspresyon kriterleri ortaya koyulmuştur (2). Buna göre İMK tanısı alan hastaya ilk olarak Her2 İHK uygulanır ve duruma göre İSH eklenir. İHK’sal olarak değerlendirme 0,1+,2+,3+ olarak yapılır; 0 ve 1+ sonuçlar ekspresyon yok, 3+ sonuçlar güçlü ekspresyon olarak değerlendirilir. 2+ sonuçlara ise ekspresyonun kesinleştirilmesi için İSH yöntemleri uygulanır ve gen amplifikasyonu değerlendirilir. Her2 3+ ya da 2+ amplifiye hastalara tedavi uygulanırken 2+ amplifiye olmayan ya da skor 1, 0 vakalara herceptin tedavisi uygulanmaz. Adjuvan ya da neoadjuvan tedavi kararını etkileyeceğinden İSH ile ampifikasyon net olarak belirlenmelidir (2,4,5,6). Literatürde Her2 güçlü ekspresyonu dışında 1+ ve 2+ sonuçların negatif prognostik faktör olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (5,6,7,8). Bu çalışmalardan birinde özellikle Her2 2+ olan grubun da anti-Her2 tedavisine dahil edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (5). Çalışmamızda; immunhistokimyasal olarak Her2 2+/amplifiye ve Her2 2+/amplifiye olmayan İMK’lu hasta grupları histopatolojik prognostik parametreler açısından karşılaştırdık. Böylece Her2 2+/amplifiye olmayan grubun prognostik durumunun belirlenmesi ile literatüre katkı sağlamak istedik.

MATERYAL VE METOD

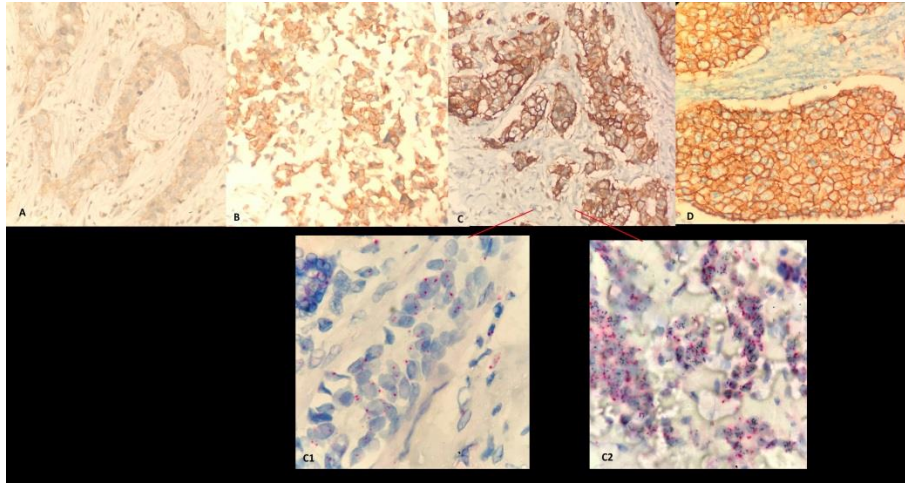
Histopatolojik analiz: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp fakültesi Hastanesinde 2010-2016 yılları arasında İMK tanısı alarak mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılmış, Östrojen (ÖR), progesteron (PRG), Her2 (İHK), Ki67 indeksi ve Her2/Chr17 SISH sonuçları tam

olan toplam 76 vaka retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi (Etik kurul no: 2018-1199). Klinik öyküsü yetersiz olan, hormon reseptör profili, Her2 (İHK), Ki67 indeksi ya da Her2/Chr17(Kromozom 17) SISH sonuçları eksik olan vakalar çalışmadan çıkarıldı. Vakaların yaş, tümör çap ve grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, aksiller metastatik lenf nodu sayısı ve lenf nodunun kapsül invazyonunun olup olmadığı tümör içi ve dışı duktal karsinoma insitu (DKİS) durumları çalışma parametreleri içine alındı. ÖR/PRG reseptörleri için yüzde (%) ve ekspresyon durumu (ekspresyon var-yok), Ki67 için yüzde (%), Her2 için İHK’sal ekspresyon miktarı (skor0-3), Her2 amplifikasyon için SISH çalışması ile Her2 ve Ch17’nin 20 ya da 40 hücredeki birbirine oranının 2,2 nin altında ya da üstünde olmasına göre (ASCO skorlama rehberine göre (2)) amplifiye (+) ya da amplifiye değil (-) şeklinde skorlama yapıldı (Resim). İHK’sal testler ve SISH çalışması için ventana marka otomatik immün boyama cihazı kullanıldı. Tümör içi ve dışında DKİS’ların yüzdeleri ve DKİS dereceleri belirlendi. Tüm veriler tablo haline getirildi. Çalışma çerçevesinde Her2 2+/amplifiye olmayan (Grup 2) ve Her2 2+/amplifiye (Grup 3) gruplar birbirleri ile ve Her2 negatif (-) (Grup 1) ve Her2 pozitif (+) (Grup 4) gruplar ile tüm histopatolojik prognostik parametreler açısından karşılaştırıldı; Grup 1: Her2 negatif (Her2 0 ve Her2 1+ hastalar) Grup 2: Her2 2+/amplifiye olmayan hastalar Grup 3: Her2 2+/amplifiye hastalar Grup 4: Her2 3+ hastalar Grup 5: Her2 pozitif (Grup3 +Grup 4)

İstatistiksel analiz: Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma veya medyan (Q1 ve Q3) şeklinde verildi. Analizler ise T testi, ANOVA veya Mann withney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde verilirken analizleri Kikare veya Fisher testi ile yapıldı. P<0.05 olan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup 1,2,3,4 e ait bazı parametrelerin sonuçları Tablo 1 de gösterildi. Çalışmaya katılan tüm vakaların yaş ortalaması 52,46±11,02 idi. Tüm gruplar değerlendirildiğinde yaş ve tümör lokalizasyonu (sağ, sol) açısından anlamlı fark olmamasına rağmen (p=0.30, p=0.97), Her2 Pozitif (Grup 5) vakalarda tümörün çoğunlukla (%61.76) sağ memeye yerleştiği dikkati çekti (Tablo 2). Tümörün meme kadrantlarına göre yerleşimine bakıldığında en fazla üst dış kadrant (% 39.6), ikinci sıklıkta ise alt dış kadranda (%26,82) yerleşim mevcuttu.



Resim 1. X40, Her2; İmmunhistokimyasal olarak Her2 0 (A), Her2 1+ (B), Her2 2+ (C), Her2 3+ (D) gruplara ait ışık mikroskopi görüntüleri; C1) X100,SISH; Her2 2+ ve SISH ile Her2 amplifikasyonu görülmeyen gruba ait ışık mikroskopi görüntü C2) X100, SISH; Her2 2+ ve SISH ile Her2 amplifiye gruba ait ışık mikroskopi görüntüsü

Tablo 1. Bazı histopatolojik parametrelerin gruplara göre sonuçları

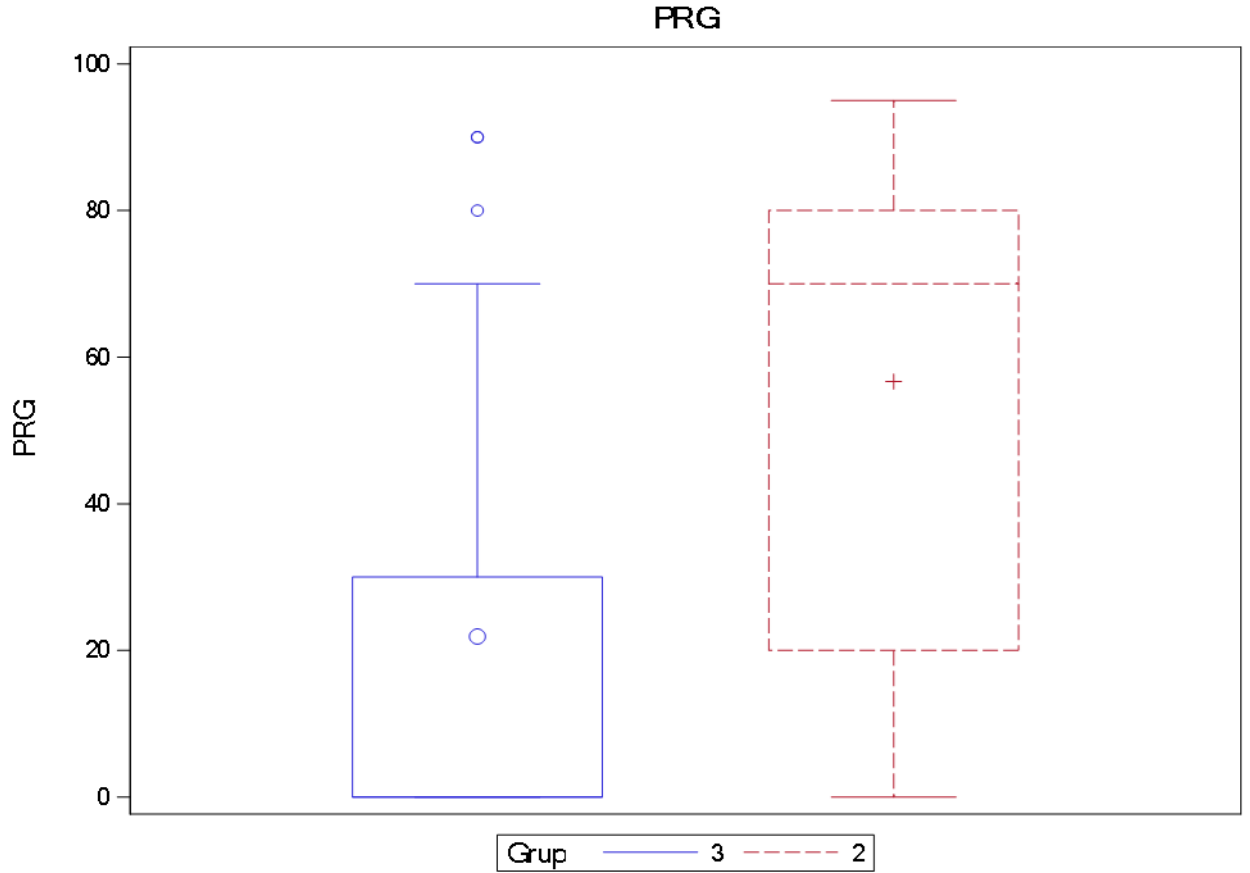
Gruplar	n:76	Değişkenler	Ortalama	Standart sapma
Grup 1 Her2 0 ve Her2 1+	n:18	Yaş	53.83	9.49
		Tümör çapı (cm)	3.66	1.72
		ER* (%)	48.82	38.71
		PRG* (%)	37.78	29.81
		Ki67 (%)	29.17	14.37
		Metastatik LN* sayısı (n)	4.39	7.64
		En büyük aksiller LN* çapı (cm)	2.58	1.34
		En büyük aksiller metastatik LN* çapı (cm)	1.96	1.86
Grup 2 Her2 2+/amplifiye olmayan (Her2 SISH-)	n:24	Yaş	53.79	13.32
		Tümör çapı (cm)	2.81	1.52
		ER* (%)	58.33	39.72
		PRG* (%)	56.67	34.94
		Ki67 (%)	26.71	21.77
		Metastatik LN* sayısı (n)	2.08	3.51
		En büyük aksiller LN* çapı (cm)	1.82	1.01
		En büyük aksiller metastatik LN* çapı (cm)	1.08	1.49
Grup 3 Her2 2+, amplifiye (Her2 SISH+)	n:21	Yaş	49.48	10.81
		Tümör çapı (cm)	3.50	1.95
		ER* (%)	42.14	39.83
		PRG* (%)	21.90	32.61
		Ki67 (%)	36.52	23.84
		Metastatik LN* sayısı (n)	3.10	5.95
		En büyük aksiller LN* çapı (cm)	2.33	1.24
		En büyük aksiller metastatik LN* çapı (cm)	1.53	1.80
Grup 4 Her 2 3+	n:13	Yaş	52.77	10.47
		Tümör çapı (cm)	2.65	1.93
		ER* (%)	33.85	37.81
		PRG* (%)	40.00	38.08
		Ki67 (%)	35.00	14.58
		Metastatik LN* sayısı (n)	3.23	4.40
		En büyük aksiller LN* çapı (cm)	1.98	1.12
		En büyük aksiller metastatik LN* çapı (cm)	1.28	1.56

*LN:Lenf nodları, ER:Östrojen, PRG: Progesteron

Grup 2 ve grup 3 vakalar histopatolojik parametreler açısından istatistiki olarak birbiriyle karşılaştırıldı. Her iki grubun histopatolojik gradeleri ağırlıklı olarak grade 2 olup (%69.6) birbirine benzer sonuçlar göstermekteydi ($p=0.13$). Perinöral invazyon her iki grupta da büyük oranlarda mevcut olmayıp (%73.5) iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.68$). Lenfovasküler invazyon varlığı her iki grupta da az oranda olmasına rağmen (ortalama %40.1) grup 3 de grup 2 ye göre daha fazla oranda mevcuttu (%42.8, %37.5). Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.71$). Metastatik aksiller lenf nodu sayıları, metastatik

lenf nodlarında kapsül ve kapsül dışı yayılım açısından her iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.50$ $p=0.76$ $p=0.81$). ÖR reseptör ekspresyon oranı ve Ki 67 proliferasyon indeksi açısından gruplar arası anlamlı fark mevcut değilken ($p=0.18$ $p=0.15$), PRG reseptör ekspresyonu grup 2'de grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.001$) (Grafik 1).

İkincil değerlendirme vakalar 3 gruba ayrılarak yapıldı ve Grup 2 vakalar ile Her2 negatif (Grup 1) ve Her2 pozitif (Grup 5) gruplar arasında histopatolojik parametreler açısından istatistiksel analiz yapıldı (Tablo 2).



Grafik 1. Progesteron reseptör ekspresyonu, Her2 2+/amplifiye olmayan grupta Her2 2+/amplifiye gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0.001$)

Tablo 2. Bazı histopatolojik ve klinik parametrelerin belli kategorilere ayrıldıktan sonra gruplara göre dağılımının değerlendirilmesi

Parametreler	Kategoriler	Grup 1 n:18	Grup2 n:24	Grup 3 n:21	Grup 4 n:13	P değeri
Yaş	<50 yaş	6 (%33.33)	10 (%41.67)	11 (%52.38)	6 (%46.15)	=0.6988
	≥50 yaş	12 (%66.67)	14 (%58.33)	10 (%47.62)	7 (%53.85)	
Tümörün lokalize olduğu meme (%)	sağ	9 (%50.00)	10 (%41.67)	12 (%57.14)	9 (%69.23)	=0.4209
	sol	9 (%50.00)	14 (%58.33)	9 (%42.86)	4 (%30.77)	
Tümörün lokalize olduğu kadran	Alt iç	5 (%27.78)	7 (%29.17)	6 (%28.57)	2 (%15.38)	=0.8676
	Alt dış	1 (%5.56)	1 (%4.17)	2 (%9.52)	0 (%0.00)	
	Retroareolar	1 (%5.56)	4 (%16.67)	1 (%4.76)	2 (%15.38)	
	Üst dış	0 (%0.00)	1 (%4.17)	2 (%9.52)	1 (%7.69)	
	Üst iç	8 (%44.44)	9 (%37.50)	6 (%28.57)	7 (%53.85)	
Tümör Çapı	<2cm	1 (%5.56)	7 (%29.17)	4 (%19.05)	5 (%38.46)	=0.1210
	≥2cm	17 (%94.44)	17 (%70.83)	17 (%80.95)	8 (%61.54)	
Tümör histopatolojik derecesi (Grade)	Grade 1	1 (%5.56)	4 (%16.67)	0 (%0.00)	2 (%15.38)	=0.3669
	Grade 2	11 (%61.11)	14 (%58.33)	17 (%80.95)	7 (%53.85)	
	Grade 3	6 (%33.33)	6 (%25.00)	4 (%19.05)	4 (%30.77)	
Perinöral İnvazyon (PNI)	Yok	13 (%72.22)	17 (%70.83)	16 (%76.19)	8 (%61.54)	=0.8365
	Var	5 (%27.78)	7 (%29.17)	5 (%23.81)	5 (%38.46)	
Lenfovasküler İnvazyon (LVI)	Yok	13 (%72.22)	15 (%62.50)	12 (%57.14)	4 (%30.77)	=0.1297
	Var	5 (%27.78)	9 (%37.50)	9 (%42.86)	9 (%69.23)	
Metastatic lenf nodu	Yok	7 (%38.89)	14 (%58.33)	10 (%47.62)	6 (%46.15)	=0.6529
	Var	11 (%61.11)	10 (%41.67)	11 (%52.38)	7 (%53.85)	
Östrojen (ER) reseptör durumu	Negatif	5 (%27.78)	5 (%20.83)	7 (%33.33)	5 (%38.46)	=0.6505
	Pozitif	13 (%72.22)	19 (%79.17)	14 (%66.67)	8 (%61.54)	
Progesteron (PRG) reseptör durumu	Negatif	4 (%22.22)	4 (%16.67)	11 (%52.38)	5 (%38.46)	=0.0555
	Pozitif	14 (%77.78)	20 (%83.33)	10 (%47.62)	8 (%61.54)	
Ki 67	%20'nin altı	3 (%16.67)	11 (%45.83)	6 (%28.57)	1 (%7.69)	=0.0538
	% 20'nin üstü	15 (%83.33)	13 (%54.17)	15 (%71.43)	12 (%92.31)	

p<0.005 istatistiksel açıdan anlamlı fark olarak kabul edildi

Her üç grubun histopatolojik gradeleri ağırlıklı olarak grade 2 idi (%63,8). Perinöral invazyon her üç grupta da büyük oranlarda mevcut olmayıp (%71,21), gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.99). Lenfovasküler invazyon oranları

Her2 pozitifliği arttıkça gittikçe artma eğiliminde olmasına rağmen (grup 5>grup 2>grup 1) gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.18) (Tablo 3). Grade 3 vakaların Her2 3+ grupta daha yüksek oranda bulunduğu gözlemlendi.

Tablo 3. Lenfovasküler invazyon oranlarının Her2 pozitifliği arttıkça artma eğiliminde olduğu görülüyor (grup 5>grup 2>grup 1)

Lenfovasküler invazyon	Grup 1 n,%	Grup 2 n,%	Grup 3 n,%	Grup 4 n, %	Grup 5(Grup3 + Grup 4) n,%	Toplam n
İnvazyon yok (0)	13, 72.22	15, 62.50	12, 57.14	4, 30.77	16, 47.06	44
İnvazyon var (1)	5, 27.78	9, 37.50	9, 42.86	9, 69.23	18, 52.94	32
Toplam (n)	18	24	21	13	34	76

Tümör içi ve çevresinde DKİS varlığı ya da yokluğu açısından gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0.79$). Metastatik lenf nodu sayısı (3.25 ± 5.3), en büyük aksiller lenf nodu çapı (2.17 ± 1.1 cm), en büyük metastatik lenf nodu çapı (1.46 ± 1.6 cm) açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p=0.12$). Metastatik lenf nodlarında lenf nodu kapsül ve kapsül dışı yayılım oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.38$, $p=0.22$). ÖR reseptör ekspresyon oranı ve Ki67 proliferasyon indeksi açısından gruplar arası anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.18$, $p=0.24$). PRG reseptör ekspresyonu grup 2'de grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.008$) ancak grup 2 ve grup 1 ($p=0.18$) ile grup 3 ve grup 1 ($p=0.64$) arasında anlamlı fark yoktu.

Parametreler belli subkategorilere ayrılarak gruplar arasında yapılan 3. İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında bazı oransal farklar görülse de (Tablo 2) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

İMK'nde sağkalımı etkileyen çok sayıda prognostik parametre mevcuttur. Yaş, sosyoekonomik düzey, tümör histolojik tipi, tümör çapı, histopatolojik grade, hormon reseptör durumu (ÖR/PR), Her2 durumu, Ki67 proliferasyon indeksi, aksiller lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon önemli parametrelerden bazılarıdır (9). Bu parametrelerden tamamına yakını prognostik belirteç olarak çalışmamıza dahil ettik.

Her2 önemli bir hücre yüzey transmembran reseptörü olup meme kanserli hastalarda amplifikasyon gösterebilir ve amplifikasyonu kötü prognozla ilişkilidir (5-11). İMK'da Her2 durumu prognostik bir faktör olması yanı sıra anti-Her2 tedavisi için de bir prediktif faktördür (12). İHK'sal olarak Her2 skoru 0 ve 1+ olanlar anti-Her2 tedavisi almazken, Her2 skoru 3+ olanların hepsi tedaviye alınır. Her2 skoru 2+ vakalar İSH yöntemleri ile gen amplifikasyonu açısından araştırılır. Tümör hücresi nükleuslarındaki Her2 sinyalleri ile Ch17 sinyalleri sayılarak birbirine oranlanır. Sonuç 2,2 nin üzerinde çıkarsa amplifiye kabul edilip tedaviye alınırken 2,2 nin altındaki sonuçlar negatif kabul edilerek tedaviye alınmaz (2,5).

İlk çalışmaların pek çoğu, Her2 3+ vakaların ve Her2 amplifikasyonunun yüksek tümör grade'i yüksek Ki67 proliferasyon oranları ve ÖR/PRG ekspresyon kaybı ile orantılı olduğunu göstermektedir (13,14). 40 yaş üstü hastalarda ÖR/PRG durumu ile Her2 amplifikasyonu arasında negatif ilişki olduğunu ileri süren çalışmalarda mevcuttur (15). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ÖR/PRG negatifliği ve Ki67 proliferasyon oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Her2 3+ grupta diğer gruplardan daha yüksek

olduğu tespit edildi. Tümör çapının Her2 amplifikasyonu ile ters orantılı olduğu görüldü.

Hem preklirik hem de klinik çalışmalarda ÖR/PRG ekspresyonu ve Her2 amplifikasyonu arasında karşılıklı bir ilişki bildirilmektedir (16). ÖR ve reseptörünün Her2'yi baskılamak için gerekli olduğu öne sürülür (17). Her2+/ÖR,PRG+ vakaların Her2+/ÖR,PRG- vakalara göre daha kötü yaşam süresine sahip olduğu bildirilmektedir (5,18). Çalışmamızda ÖR/PRG reseptör varlığı ve oranlarının literatürle uyumlu bir şekilde Her2 skoru arttıkça oransal olarak düşmektedir (Tablo 1, Tablo 2).

Çalışmalarda Her2 yüksek ekspresyon gösteren vakaların anti-Her2 tedavisinden fayda sağladığı belirlenmiştir (18,19). İHK'sal pozitif ve amplifikasyon gösteren hastalar tedaviye alınmaya başlanmıştır (2,8). Literatürde; İHK'sal olarak Her2'nin skor 1,2 ve 3 derece bile olsa pozitifliği bildirilen tüm vakalarda artmış tümör rekürrensi ve düşük yaşam oranıyla birlikte olduğunu ve tüm Her2 pozitif vakalara anti-Her2 tedavi verilmesi gerektiğini iddia eden az sayıda çalışma da mevcuttur (8,20,21).

Bir çalışmada erken meme kanserli hastalarda Her2 2+ fakat amplifiye olmayan durumun Her2 0 ve Her2 1+ duruma göre daha yüksek ki67 oranı ve grade, daha geniş tümör çapı ve aksiller metastaz varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Her2 2+/amplifiye olmayan grubun prognostik olarak Her2 negatif gruptan daha ileri bir dereceye sahip olduğu ve ileri çalışmaların bu durumu daha net ortaya koyabileceği üzerinde durulmuştur (22). Biz buradan yola çıkarak mevcut çalışmamızda öncelikle Her2 2+/amplifiye olmayan ve Her2 2+/amplifiye olan İMK'lu olguların histopatolojik ve bazı klinik parametrelerini birbirleri ile daha sonra ise Her2 2+/amplifiye olmayan grubu; Her2 0 ve Her2 1+ grup (Her2 negatif) ve Her2 2+/amplifiye ve Her2 3+ (Her2 pozitif) grupların parametreleri ile karşılaştırdık. Böylece Her2 2+/amplifiye olmayan vakaların prognostik olarak anlamını belirlemek yanı sıra Her2 İHK 2+ vakalarda amplifikasyon durumunu İSH metotları ile belirlemenin gerekliliğini araştırdık. Bazı çalışmalar istisnasız olarak tüm Her2 pozitifliklerine tedavi verilmesini savunurken biz en azından Her2 2+ tüm vakaların anti Her2 tedavisine alınıp alınmaması konusunu aydınlatmak istedik. Sadece PRG ekspresyon oranlarının Her2 2+/amplifiye olmayan grupta Her2 2+/amplifiye gruba göre daha yüksek olması dışında iki grubun tüm prognostik parametreler açısından birbirine çok benzediği istatistiksel olarak birbirlerinden farkları olmadığını belirledik. Her2 2+/amplifiye olmayan grubun sonuçları ASCO/CAP rehberi ile belirlenen Her2 negatif ve Her2 pozitif gruplarla karşılaştırıldığında prognostik parametrelerin hiçbirisi açısından gruplar arası anlamlı fark görülmedi. Tüm gruplarda perinöral invazyon görülme

eğilimindeyken, lenfovasküler invazyon istatistiksel olarak anlamlı olmasada Her2 ekspresyon oranları arttıkça artmaktaydı.

Çalışmadaki limitasyonumuz tüm değerlendirme gruplarındaki vaka sayımızın az olması yanı sıra özellikle Her2 0 vakalarımızın yetersiz sayısı nedeniyle Her2 2+/amplifiye olmayan grupla istatistiksel olarak karşılaştıramamızdır. Ancak öyle olsa bile Her2 2+ vakaların amplifiye olsun ya da amplifiye olmasın birbirine benzer prognostik davranışları sergilediğini belirlemek bu çalışmanın kuşkusuz en önemli bulgusudur ve Her2 + vakaların tamamının anti Her2 tedavisine alınması gerekliliğini savunan çalışmalarla uyumlu sonuçlar içermektedir.

Sonuç olarak; Şu an için Her2 1+ vakalar anti Her2 tedavisine alınmasa bile en azında tüm Her2 2+ vakaların anti-Her2 tedavisine alınması hastalığın seyrine olumlu yönde katkı sağlayabilir. Vaka sayısı çok miktarda olan merkezlerde yapılacak ve hasta sağ kalım (survival) verilerinin dahil edildiği benzer ve ileri çalışmalar ile Her2 2+ vakalarda tedaviye başlamak için amplifikasyon durumunun araştırılmasının gereksizliği daha net ortaya konulabilecektir. Böylece amplifikasyon belirlemek için yapılan ileri tetkik maliyetlerinden kurtulmak ve her şeyden önemlisi de İMK'dan muzdarip hastaların prognozuna katkı yapabilmek mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Hanna WM, Rüschoff J, Bilous M, et al. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol* 2014;27(1):4-18.
2. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997-4013.
3. Varga Z, Tubbs RR, Moch H. Concomitant detection of HER2 protein and gene alterations by immunohistochemistry (IHC) and silver enhanced in situ hybridization (SISH) identifies HER2 positive breast cancer with and without gene amplification. *PLoS One*. 2014;9(8):e105961
4. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, et al. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol* 2009;27(8): 1323-1233.
5. Eggemann H, Ignatov T, Burger E, et al. Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(5):725-733.
6. Han X, Shi Y, Ma L, et al. Comparison of immunohistochemistry with fluorescence in situ hybridization in determining the human epidermal growth factor receptor 2 status of breast cancer specimens: a multicenter study of 3,149 Chinese patients. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(2):246-253.
7. Payandeh M, Shahriari-Ahmadi A, Sadeghi M, et al. Correlations between HER2 Expression and Other Prognostic Factors in Breast Cancer: Inverse Relations with the Ki-67 Index and P53. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(3):1015-1018.
8. Gilcrease MZ, Woodward WA, Nicolas MM, et al. Even low-level HER2 expression may be associated with worse outcome in node-positive breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2009;33(5):759-767.
9. Gül Kanyılmaz G, Aktan M, Benli Yavuz B, ve ark. Meme Kanserinde 5 Yıllık Tedavi Sonuçlarımız ve Prognostik Faktörler: Tek Merkez Deneyimi. *Selçuk Tıp Derg* 2017;33(1): 5-9.
10. 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;235(4785):177-82.
11. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(1):14-20.
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.
13. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005;123(4):541-6.
14. Hanley K, Wang J, Bourne P, et al. Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2008; 39:386-392.
15. Wang B, Wang X, Zou Y. Association between hormone receptors and HER-2/neu is age-related. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(7):8472-8479..
16. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2): 142-153.
17. Russell KS, Hung MC. Transcriptional repression of the neu protooncogene by estrogen stimulated estrogen receptor. *Cancer Res* 1992;52(23):6624-6629.
18. Ariga R, Zarif A, Korasick J, et al. Correlation of Her-2/neu gene amplication with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma. *Breast J* 2005;11(4):278-280.
19. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-1672.

20. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-1684.
21. Camp RL, Dolled-Filhart M, King BL, et al. Quantitative analysis of breast cancer tissue microarrays shows that both high and normal levels of HER2 expression are associated with poor outcome. *Cancer Res* 2003;63(7):1445-1448.
22. Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, et al. Moderate immunohistochemical expression of HER-2 (2+) without HER-2 gene amplification is a negative prognostic factor in early breast cancer. *Oncologist* 2012;17(11):1418-1425.