

c-erb B2 aşırı ekspresyonu ile birlikte östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği gösteren invaziv meme karsinomu (66 olguda klinikopatolojik değerlendirme)

Invasive breast carcinoma cases showing both estrogen and progesterone receptor positivity and c-erb B2 overexpression (a clinicopathologic study of 66 cases)

Ali BAŞ¹, Ekrem YAVUZ¹, Sıtkı TUZLALI¹, Rıdvan İLHAN¹, Oktar ASOĞLU², Neşe GÜNEY³

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı¹, Genel Cerrahi Anabilim Dalı², İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü³

ÖZET

Çalışmamızda, immünohistokimyasal yöntemle hem hormon reseptörlerinin gösterildiği hem de c-erb B2 aşırı ekspresyonu saptadığımız, invaziv meme karsinomlarının klinikopatolojik özellikleri irdelendi. c-erb B2 aşırı ekspresyonu gösteren invaziv meme karsinomlarının % 27.61'inin (66/239), hormon reseptörleri yönünden de immün boyanma gösterdiği saptandı. Hormon reseptörleri, olguların büyük bir bölümünde yüksek derecelerde immünreaksiyon gösterdi. Ortalama hasta yaşı 52,96'ydı; pre ve postmenopozal hastaların sayısı eşitti. Olguların büyük bir bölümünün histolojik tipi invaziv duktal karsinom, derecesi yüksek, evresi ise düşüktü. Klinik takibi yapılan 36 olgudan 8'inde, kısa sayılabilecek bir zaman dilimi içinde (postoperatif 1-17. ay) lokal nüks ya da uzak metastazlar saptandı. Bulgularımız, hem hormon reseptörü pozitifliği hem de c-erb B2 aşırı ekspresyonu gösteren invaziv meme karsinomlarının premenopozal hastalarda ortaya çıkma olasılığının yüksek olduğunu, nispeten düşük evrede olmalarına rağmen, kötü prognostik özellikler sergilediğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: İnvaziv meme karsinomu, hormon reseptörleri, c-erb B2, immünohistokimya

ABSTRACT

We analyzed clinicopathologic characteristics of invasive breast carcinomas, where both hormone receptor positivity and c-erb B2 overexpression were detected by immunohistochemical methods. The rate of hormone receptor positivity for invasive breast carcinomas with c-erb B2 overexpression was 27.61% (66/239). The majority of the cases showed high levels of immunopositivity for hormone receptors. The mean age of patients was 52.96 while pre and postmenopausal patients were equal in number. The vast majority of the cases were high grade-invasive ductal carcinomas of low stages. Of 36 cases with available clinical follow-up, 8 displayed either local recurrence or distant metastasis in a relatively short duration (1-17 months). Our findings reveal that invasive breast carcinomas with both hormone receptor positivity and overexpression of c-erb B2 have a tendency to occur in premenopausal patients and have adverse prognostic characteristics even at low stages.

Key words: Invasive breast carcinoma, hormone receptor, c-erb B2, immunohistochemistry

GİRİŞ

c-erb B2 (HER2/neu) kromozom 17q21'de

yer alan, 185 kD'luk, tirozin kinaz aktiviteli bir transmembran proteini kodlayan bir gendir (1). c-erb B2 proteinin aşırı ekspresyonu, in situ duktal karsinomların önemli bir kısmında, invaziv meme karsinomlarının ise %10-30'unda saptanmaktadır (2,3). c-erb B2'nin aşırı ekspresyonu, invaziv meme karsinomlarında kötü bir

Bu çalışma 18. Ulusal Patoloji Sempozyumunda (07-11.05.2006, Çeşme) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Ekrem Yavuz, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 34390, Çapa, Fatih, İstanbul

prognostik parametre olarak kabul edilmekte, ayrıca metotraksat bazlı kemoterapi (KT)'ye ve tamoksifene direnci, doksorubisin bazlı KT'ye iyi cevabı belirlemektedir (4-6), ileri evrede ise hedef bazlı tedavi seçiminde (trastuzumab) önem taşımaktadır (7-10). c-erb B2 aşırı ekspresyonu gösteren invaziv meme kansinolarında hormon reseptörleri genellikle saptanmamaktadır (11-15). Östrojenin, östrojen reseptörüne (ÖR) bağlandığında c-erb B2'yi bir şekilde baskıladığı ve bunun yukarıda belirtilen zıt ilişkinin nedeni olduğu ileri sürülmüştür (16). Buna karşın bu zıt ilişkinin yaşa bağımlı olduğu, ÖR ve progesteron reseptörünün (PR) premenopozal hastalarda c-erb B2 durumunu belirlemek açısından anlamlı olmadığı gösterilmiştir (17,18). Özetle c-erb B2 pozitifliği olan invaziv meme kansinolarının bir kısmında, nispeten düşük olasılıkla da olsa ÖR ve PR pozitifliği saptanabilmektedir. Bu olasılığa değinen, özellikle tamoksifen tedavisine direncin nedeni olduğunu vurgulayan bazı çalışmalar literatürde yerini almıştır (17-23).

Biz de bu çalışmada, immünohistokimyasal yöntemle hem ÖR/PR hem de c-erb B2 pozitifliği saptadığımız olguların klinikopatolojik özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

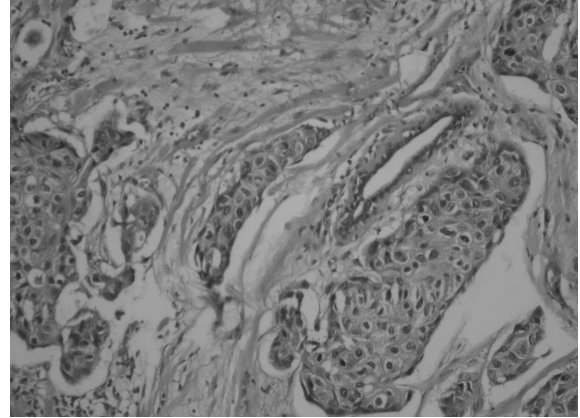
GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2001-Aralık 2005 tarihleri arasında İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelemesi yapılmış, c-erb B2 aşırı ekspresyonu gösteren 239 vaka içerisinde hem c-erb B2 hem ÖR/PR pozitifliği gösteren 66 invaziv meme kansinomu olgusu çalışma kapsamına alındı. Olgulara ait histopatolojik verilere (tümör çapı, histolojik tip, derece, lenfovasküler invazyon (LVI), aksiller lenf gangliyonu durumu) Anabilim Dalımızdaki rapor kayıtlarından ulaşıldı. Ancak, reseptör incelemesi için blok konsültasyonu olan 13 olguya ait bazı histopatolojik parametreler belirlenemediğinden çalışmanın immünohistokimyasal ve histopatolojik özellikleri ile ilgili kısmı 53 olguluk seri üzerinde

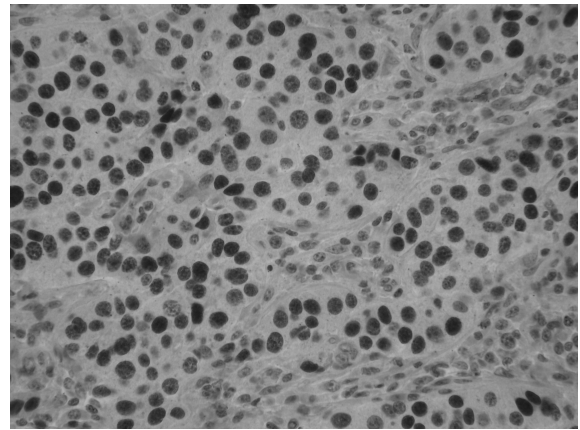
gerçekleştirildi. Hastalara ait klinik verilere ise, (yaş, menopoz durumu, hastaların almış olduğu tedavi, hastalığın evresi) İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde bulunan hasta dosyalarından ulaşıldı. Bu prognostik inceleme, hem histolojik hem immünohistokimyasal parametrelerini bildiğimiz 53 olgudan klinik verilerine ulaşabildiğimiz 23 olguya ek olarak histopatolojik özelliklerini belirleyemediğimiz 13 olguda, toplam olarak 36 olgu üzerinde yapılabildi.

BULGULAR

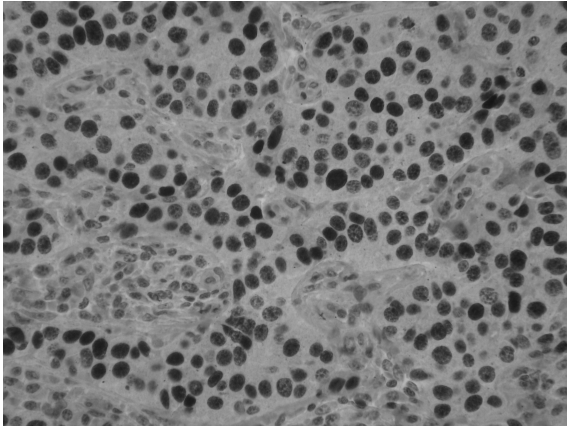
Çalışmamızda, c-erb B2 aşırı ekspresyonu olduğu durumda ÖR/PR pozitifliği sıklığı %27.61 (66/239) olarak hesaplandı. Ortalama hasta yaşı 52,96 (28-85), tümör çapı 2.82 cm



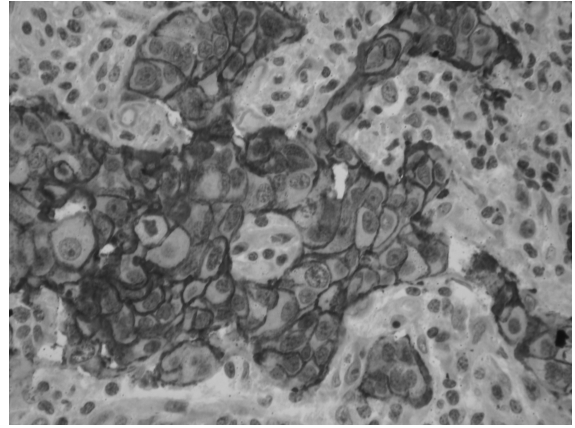
Resim 1. Bir invaziv duktal kansinom olgusu (HE x20).



Resim 2. Bir invaziv duktal kansinom olgusunda yaygın ve kuvvetli ÖR immünreaktivitesi (Anti östrojen reseptörü-AEC-Mayer hematoksilen x40).



Resim 3. Bir invaziv duktal karsinom olgusunda yaygın ve kuvvetli PR immünreaktivitesi (Anti progesteron reseptörü-AEC-Mayer hematoksilen x40).



Resim 4. Bir invaziv duktal karsinom olgusunda yaygın ve kuvvetli (+++) c-erb B2 immünreaktivitesi (Anti c-erb B2-AEC-Mayer hematoksilen x40).

(0.8-8) idi. Olguların 1'i müsinöz, 1'i apokrin, 2'si invaziv mikropapiller, 1'i pleomorfik ve taşlı yüzük hücre diferansiyasyonlu invaziv lobüller, 5'i kombine invaziv duktal-invaziv lobüller, 43'ü invaziv duktal karsinomdu (İDK) (Resim 1). İDK olgularının 3'ünde apokrin, 4'ünde tubuler, 1'inde invaziv mikropapiller, 1'inde müsinöz diferansiyasyon mevcut olup, bu olgulardan 4'ünde multifokal, 1'inde bilateral meme tümörü görüldü. Kombine İDK-invaziv lobüller karsinomu olan 5 olgudan 1'inde taşlı yüzük hücre dife-

ransiyasyonu saptandı. Lenf gangliyonu durumunu bildiğimiz olguların %55,1'inde (27/49) lenf gangliyonu metastazı, %73,58'inde (39/53) lenfovasküler invazyon mevcuttu. Üç olguda preoperatif KT uygulandığından histolojik ve nükleer derece verilmedi. Derecelendirme yapılan 50 olguda histolojik derece (HD): 1 olguda derece I, 10'unda II, 39'unda III; nükleer derece (ND): 1 olguda derece I, 19'unda II, 30'unda III'tü. Yedi olguda yaygın intraduktal komponent saptandı. Olguların tümünde hem ÖR hem

Tablo 1. c-erb B2 ve ÖR/PR pozitif olguların histopatolojik ve immünhistokimyasal özellikleri (n=53)

HD (n=50)*	ND (n=50)*	Tümör Tipi (n=53)	ÖR/PR (n=53)	c-erb B2 (n=53)
I 1	I 1	İDK 43		++ 24
II 10	II 19	İDK+İLK 5	Düşük (%10) 3	+++ 29
III 39	III 30	İLK 1	Orta/Yüksek 50	
		Diğer** 4		

(3 olgu neoadjuvan KT aldığı için gradelendirme yapılmadı*, Diğer: 1'i müsinöz, 1'i apokrin, 2'si invaziv mikropapiller, 1'i pleomorfik ve taşlı yüzük hücre diferansiyasyonlu invaziv lobüller**).

Tablo 2. c-erb B2 ve ÖR/PR pozitif olguların klinik, prognostik ve immünhistokimyasal özellikleri (n=36)

Cinsiyet (n=36)	Menopoz Durumu (n=35)	Evre (n=36)	Tedavi (n=36)	ÖR/PR (n=36)	c-erb B2 (n=36)
Kadın 35	Premenopoz 16	I 5	* 21	Düşük (%10) 19	++ 4
		II 22	** 2		
	Perimenopoz 3	III 8	*** 8		
Erkek 1	Postmenopoz 16	IV 1	**** 1	Orta/Yüksek 17	+++ 32
			Diğer 4		

(6 kür CAF/CEF+RT+Tamoksifen*, 6 kür CAF/CEF+RT+Aromataz inhibitörü**, 4 kür AC+RT+Tamoksifen***, CAF+ RT****, Diğer: 2'si RT+Tamoksifen; 1'i Tamoksifen; 1'i Taksotel+Trastuzumab+Aromataz inhibitörü).

Tablo 3. Klinik takibi sırasında nüks eden ve/veya metastatik olgulara ait klinik, prognostik, histopatolojik ve immünhistokimyasal özellikler (n=8)

Tümör Tipi (n=8)	HD (n=6)*	ND (n=6)*	ÖR/PR (n=8)	c-erb B2 (n=8)
İDK 4	II 3	II 2	Düşük (%10) 2	++ 4
İDK+İLK 3				
İnvaziv mikropapiller 1	III 3	III 4	Orta/Yüksek 6	+++ 4

(Neoadjuvan KT alan 2 hastaya gradelendirme yapılmadı*).

Cinsiyet/Menopoz Durumu (n=8)	Evre (n=8)	Metastaz/Nüks (n=8)
Kadın ve Postmenopozal 7	II 4 III 3	Kemik 4 (Postop. 1.-3.-14.-46. ay) Akciğer 1 (Postop. 14. ay) Lokal nüks ve kemik 1 (Postop. 11 ve 12. ay) Karaciğer ve kemik 1 (Postop. 17 ve 27. ay) Akciğer ve cilt 1 (Postop. 12 ve 24. ay)
Erkek 1	IV 1	

de PR pozitifliği vardı. Bunlardan sadece 3'ünde ÖR/PR pozitifliği düşük yüzdelerde (%10), diğerlerinde orta ve yüksek yüzdelerdeydi (Resim 2, 3). c-erb B2 skoru ise, 24 olguda 2+, 29 olguda ise 3+ idi (Resim 4). Bu 53 olgunun histopatolojik ve immünhistokimyasal özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Hastalara ait klinik ve prognostik özellikler Tablo 2'de gösterildi.

Olguların takibi sırasında 8 hastada lokal nüks ve/veya metastaz gelişmiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda tüm c-erb B2 aşırı ekspresyonlu hastalarda aynı zamanda ÖR/PR pozitifliği oranı %27.61 (66/239) olarak bulunmuştur. Çalışmamıza benzer çalışmalarda, ÖR ve PR açısından olasılık değişkenlik gösterse de, %6.8 ile %25 arasında değişen oranlar bulunmaktadır (18-20,22,23). Bu açıdan bulgumuz kaynak ve rilerinin üst sınırına yakın olup, kısmen uyumlu görülmüştür. Ancak, gerek ÖR/PR pozitifliğini değerlendirme kriterlerinin çalışmalarda değişken olması, gerekse c-erb B2 pozitifliğinin farklı yöntemlerle saptanması nedeniyle tam bir kıyaslama yapmak zordur. Bununla birlikte, ÖR/PR pozitifliğiyle birlikte c-erb B2 skoru 3+ olan olgularımız tüm olguların %12,13'ünü oluşturmaktadır ki, bu oran kaynak bilgileriyle daha uyumludur.

Bu çalışmada, hem c-erb B2 hem de ÖR/PR pozitifliği gösteren olgularımızın çok büyük bölümünün İDK ve varyantlarından oluştuğu, genellikle yüksek dereceli invaziv karsinomlar olduğu, yüksek oranda lenfovasküler invazyon içerdiği görülmüştür. Bu bulgularımız c-erb B2'nin diğer prognostik parametrelerle olan ilişkisini değerlendiren, daha yüksek oranda İDK'lerde ve yüksek dereceli tümörlerde görülebileceğini vurgulayan daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (14,17-24). Buna karşın, çalışmamızda evreyi ilgilendiren unsurlar olan tümör çapı ve lenf gangliyonu durumu konusunda belirgin bir yönelim saptanmamıştır. Olgularımızın büyük bir bölümü evre II tümörler olup, yaklaşık yarısında lenf gangliyonu metastazı saptanmıştır. Bulgularımız c-erb B2 aşırı ekspresyonunun evreden çok derece ile bağıntılı olduğunu düşündüren genel bilgilerle uyumludur (17,22,23).

c-erb B2 aşırı ekspresyonunun, daha çok ÖR/PR negatif tümörlerde olduğu (11-15), hem c-erb B2 aşırı ekspresyonu hem de ÖR/PR pozitifliği olan hastalarda hormonal tedavilere yanıtın, c-erb B2 negatif ÖR/PR pozitif hastalara kıyasla daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (17-23). Ancak, c-erb B2 ile hormon reseptörleri arasındaki bu zıt ilişkinin daha çok yaşla ilişkili olduğunu, c-erb B2 aşırı ekspresyonu ve ÖR/PR birlikte pozitifliğinin genç hastalarda daha sıklıkla görülebileceğini, bu genç hastalarda c-erb

B2 aşırı ekspresyonunun hormonal tedaviye yanıtı kötü yönde etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (17,18). Bu bilgiyle uyumlu sayılabilecek şekilde, çalışmamızda pre ve postmenopozal hastalarda eşit oranlarda dağılım saptadık. ÖR/PR negatif ancak c-erb B2 pozitif olgularla, çalışmada kullanılan olguları kıyaslama olanağımız olmasa da genel olarak postmenopozal hastalarda meme karsinomu sıklığının yüksek olduğu bilgisiyle, bulgularımızın anlamlı olduğu, c-erb B2 ve ÖR/PR pozitifliği olasılığının genç hastalarda daha yüksek oranlarda görüldüğünü düşünüyoruz.

Çalışmamızda yer alan olguların büyük bir bölümünde primer cerrahi tedaviye ek olarak kombine KT ve hormonal tedaviler kullanılmış olup, takip süreleri nispeten azdır. Bununla birlikte takibi yapılabilen hastaların %22,22'sinde (8/36) nüks ya da metastaz saptanmıştır. Bu bulgumuz c-erb B2'nin kötü prognostik özelliğini vurgulayan genel bilgilerle uyumludur (4-6). Ancak, bu bir ön çalışma olduğundan c-erb B2'nin diğer konvansiyonel prognostik parametrelerle karşılaştırmalı olarak ne derecede prognostik öneme sahip olduğu konusunda net bir fikir sahibi olunamamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda c-erb B2 ve hormon reseptörlerinin birlikte pozitif olduğu olgular üzerinde elde ettiğimiz bulgular, genel kaynak bilgileri ile uyumludur.

KAYNAKLAR

1. Stern DF, Heffernan PA, Weinberg RA. P185, a product of the neu proto-oncogene, is a receptor-like protein associated with tyrosine kinase activity. *Mol Cell Biol* 1986;6:1729-1740.
2. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 1994;74:381-400.
3. Schmitt FC, Figueiredo P, Lacerda M. Expression of c-erb B2 protein and DNA ploidy in breast carcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:815-820.
4. Paik S, Bryant J, Park J, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al. ErbB2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1361-1370.
5. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, Delaurentiis M, Lauria R, Morabito A, et al. C-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastasis. *J Clin Oncol* 1996;14:2702-2708.
6. Clark GM. Should select of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer be based on erb-B2 status? *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1320-1321.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over-expresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
8. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
9. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
10. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
11. Sjogren S, Inganas M, Lindgren A, Holmberg L, Bergh J. Prognostic and predictive value of c-erb-B2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J Clin Oncol* 1998;16:462-469.
12. Zeillinger R, Kury F, Czerwenka K, Kubista E, Siutz G, Knogler W, et al. HER2 amplification, steroid receptors and epidermal growth factor receptor in primary breast cancer. *Oncogene* 1989;4:109-114.
13. Marsigliante S, Muscella A, Ciardo V, Barker S, Leo G, Baker V, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of HER2/neu gene product (p185) in breast cancer: its correlation with sex steroid receptors, cathepsin D and histologic grades. *Cancer Lett* 1993;75:195-206.
14. Quenel N, Wafflart J, Bonichon F, Demascarel I, Trojani M, Durand M, et al. The prognostic value of c-erbB2 in primary breast carcinomas: a study on 942 cases. *Breast Cancer Res Treat* 1995;35:283-291.
15. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:142-153.
16. Russel KS, Hung MC. Transcriptional repression of the neu protooncogene by estrogen stimulated estrogen receptor. *Cancer Res* 1992;52:6624-6629.
17. Huang HJ, Neven P, Drijckoning M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, et al. Association between HER2/neu and the progesterone receptor in oestrogen-dependent breast cancer is age-related. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:81-87.
18. Huang HJ, Neven P, Drijckoning M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, et al. Hormone receptors do not predict the HER2/neu status in all age groups of women with an operable breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1755-1761.
19. Pinto AE, Andre S, Pereira T, Nobrega S, Soares J. c-

- erb-B2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann Oncol* 2001;12:525-533.
20. Gago FE, Fanelli MA, Ciocca DR. Co-expression of steroid hormone receptors (estrogen receptor and/or progesterone receptors) and Her2/neu (c-erbB-2) in breast cancer: Clinical outcome following tamoxifen-based adjuvant therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;98:36-40.
21. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE. Mechanisms of tamoxifen resistance: Increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:926-935.
22. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000;6:4645-4754.
23. Ariga R, Zarif A, Korasick J, Reddy V, Siziopikou K, Gattuso P. Correlation of Her-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma. *Breast J* 2005;11:278-280.
24. Hoff ER, Tubbs RR, Myles JL, Procop GW. Her2/neu amplification in breast cancer. Stratification by tumor type and grade. *Am J Clin Pathol* 2002;117:916-921.