

■ Araştırma Makalesi

## Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde immünohistokimyasal C-erbb2 pozitivitesinin klinikopatolojik ve prognostik önemi

### *Clinicopathological and prognostic significance of immunohistochemical C-erbb2 positivity in non-small cell lung cancers*

📧 Ayşe Nur Toksöz Yıldırım\*<sup>1</sup>, 📧 Fügen Vardar Aker<sup>2</sup>, 📧 Murat Erkan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye,

<sup>2</sup>İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü İstanbul, Türkiye,

<sup>3</sup>İstanbul Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü İstanbul, Türkiye.

#### ÖZ

**Amaç:** Meme ve mide karsinomlarında tedavi ve prognozda önemli rol oynayan C-ERBB2'nin küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında (KHDAK) önemi bilinmemektedir. Bu nedenle C-ERBB2'nin KHDAK'lardaki rolünü ve önemini ortaya koymak, ileride hedefe yönelik tedavide olası kullanım durumunda Türkiye'deki hastalardaki durumunu saptamaya yönelik pilot bir çalışma amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde 2005-2014 tarihleri arasında KHDAK tanısı almış 258 olgu alındı. Vakalara ait hematoksilen eozin (H&E) boyalı lamalar değerlendirildi ve immünohistokimyasal C-ERBB2 boyama uygulandı. Boyanma şiddetine, komplet ve/veya inkomplet boyanmasına göre 1, 2, ve 3 olarak skorlandırıldı. C-ERBB2 skorları, klinikopatolojik ve prognostik özellikler ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Vakaların %6.2'sinde C-ERBB2 pozitif olarak saptanmıştır. Pozitivite adenokarsinomlarda nispeten daha yüksektir. C-ERBB2 pozitivitesi ile klinikopatolojik (tümör tipi, subtipi, "grade"i, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, plevral invazyon ve tümör çapı) ve prognostik özellikler (mortalite, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, nüks) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda C-ERBB2 overekspresyonu adenokarsinomlarda anlamlıya yakın dereceden daha fazla görülmüştür. Ancak KHDAK immünohistokimyasal C-ERBB2 pozitivitesinin, çalışmamızda ele aldığımız klinikopatolojik ve prognostik parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Bu nedenle skor 2 ve 3 olan olgular insituhibridizasyon veya diğer genetik mutasyon incelemeleri ile tekrar test edilmeli; C-ERBB2 overekspresyon ya da mutasyonu olan hastaların klinikopatolojik ve prognostik parametreleri ile anti-HER2 tedavisine verecekleri cevabın belirlenmesi için ek çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** FISH, EGFR, KRAS, C-ERBB2, Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

Sorumlu Yazar\*: Ayşe Nur Toksöz Yıldırım, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü İstanbul, Türkiye.

E-posta: anuryldrm@gmail.com

Orcid: 0000-0003-1708-0003

Doi: 10.18663/tjcl.1341970

Geliş Tarihi: 12.08.2023 Kabul Tarihi: 06.12.2023

## ABSTRACT

**Aim:** Lung cancer is the most common cause of cancer deaths worldwide. Individualized treatment options occurred with the development of targeted therapy. The best-known genetic alterations which are important in therapy guidance of non-small cell lung cancer (NSCLC) are KRAS, EGFR, ALK, C-ERBB2, PIK3CA, BRAF, ROS1 and AKT. The significance of C-ERBB2 that plays an important role in treatment and prognosis of breast and gastric carcinoma is not known enough in NSCLC. Therefore, a pilot study is designed to show the role and importance of overexpression of C-ERBB2 in NSCLC and to identify the current prevalence and distribution of C-ERBB2 in Turkey in case it may be used as targeted therapy in near future for NSCLC.

**Material and Methods:** In this study, 258 cases, were diagnosed with NSCLC between 2005-2014 in the pathology department of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, were included. H&E stained microscopic slides of cases were re-examined and stained for C-ERBB2 immunohistochemically. Score 1, 2 or 3 was given according to the intensity and completeness of staining. C-ERBB2 scores were then compared with clinicopathological and prognostic features.

**Results:** C-ERBB2 positivity was observed in 6,2% of cases. The positivity was comparatively higher in adenocarcinomas. A statistically significant relationship was not detected between C-ERBB2 positivity and clinicopathological (tumor type, subtype, grade, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, pleural invasion, and tumor size) and prognostic features (mortality, overall survival, progression-free survival, recurrence).

**Conclusion:** In this study, C-ERBB2 overexpression was detected in adenocarcinomas almost to a statistically significant degree. However, in NSCLC statistically significant relationship could not be demonstrated between clinicopathological and prognostic parameters and immunohistochemical positivity of C-ERBB2. For this reason, cases with scores of 2 and 3 should be reexamined with in-situ hybridisation or other genetic tests and additional studies should be performed to determine the clinicopathological and prognostic parameters and the response to anti-HER2 treatment.

**Keywords:** FISH, EGFR, KRAS, C-ERBB2, Non-small cell lung carcinoma

## Giriş

Kanser, her yıl 19.3 milyon yeni vaka ve 10 milyon kansere bağlı ölümler nedeniyle dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerindedir [1]. Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı artmıştır [2]. Kansere bağlı ölümlerin yarısını ise erkeklerde prostat, kolon ve akciğer kanseri, kadınlarda akciğer, meme ve kolorektum kanserleri oluşturmaktadır. Bunların arasında da %25 oranla kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak akciğer sorumlu tutulmaktadır [3]. Bu kadar sık görülen akciğer kanserinin tanı ve tedavisinde de yıllar içinde gelişmeler olmaktadır.

Patolojide tümörlerin histomorfolojik ve immünofenotipik özelliklerine dayanan sınıflamalar tümörler hakkında moleküler genetik bilgilerin artmasıyla güncellenmektedir [4]. Bu bilgiler ışığında tümör sınıflamaları ya desteklenerek geçerliliğini korumakta ya da değişmektedir. Son yıllarda giderek artan genetik ve farmokokinetik araştırmalar akciğer kanserlerinin hem tanısında hem de tedavi seçeneklerinde önemli değişikliklere yol açmıştır.

Son 10 yılda hedefe yönelik tedavilerin pratik hayata girmesi

ile birçok kanserde kişiye özgü tedavi seçeneklerinde çok önemli gelişmeler yaşanmıştır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısında (%45-50) birbirini dışlayan tek bir yönlendirici mutasyon olduğunu gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır [5,6]. KRAS ve EGFR en eski bilinen, birbirini dışlayan mutasyonlardır. Diğer birbirini dışlayan mutasyonlar ALK, C-ERBB2, PIK3CA, BRAF, ROS1, AKT mutasyonlarıdır. Ancak adenokarsinomların %45-50 kadarında hala yönlendirici genetik değişiklik bilinmemektedir.

EGFR ve ALK mutasyonlarının klinikopatolojik ve prognostik önemi, bu mutasyonları gösteren hastalara uygulanacak tedavi rejimleri ve tedavi sonucunun prognoza etkisi hakkında birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak hali hazırda meme ve mide kanserlerinde hedefe yönelik tedavi seçiminde önemli rol oynayan C-ERBB2'nin ise overekspresyon durumunun küçük hücre dışı akciğer kanserlerindeki önemi bilinmemektedir. Literatürde C-ERBB2 pozitifitesinin klinikopatolojik verilerle ilişkisi olduğunu belirten yayınlar bulunmakla birlikte ilişkisi olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur.

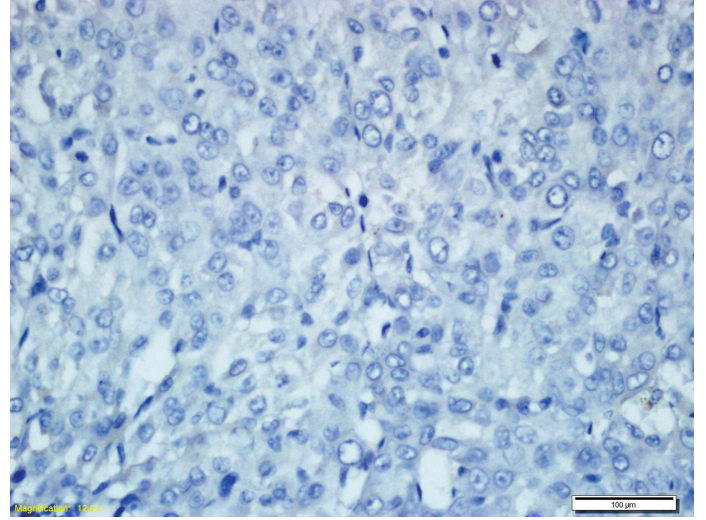
Bu çalışmada küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde C-ERBB2 overekspresyonunun Türkiye'deki hasta grubunda

prevelans, yaş, cinsiyet, tümör tip, subtip, grade, patolojik ve klinik evre ve prognoz ile ilişkilerini belirlemek amaçlanmıştır. C-ERBB2 overekspresyon durumunun küçük hücre dışı akciğer karsinomlarındaki rolünü ve önemini ortaya koymak, ileride hedefe yönelik tedavide olası kullanım durumunda Türkiye'deki hastalardaki durumunu saptamaya yönelik pilot bir çalışma amaçlanmıştır.

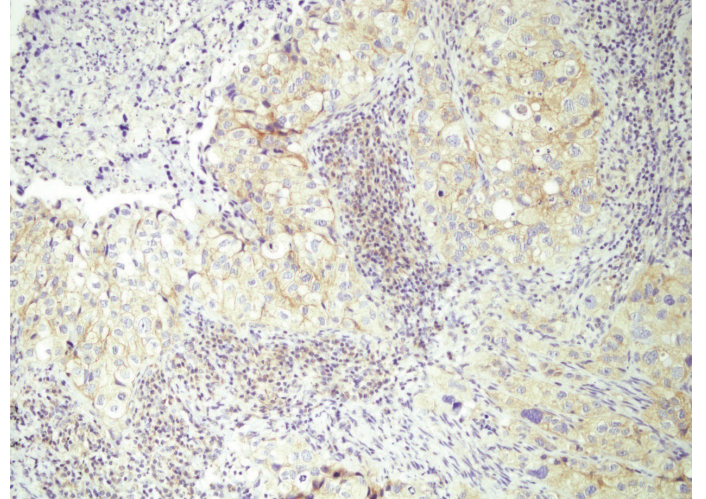
## Gereç ve Yöntemler

Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005-2014 tarihleri arasında patoloji bölümünde KHDK tanısı almış 258 olgu retrospektif olarak tarandı. Arşivden çıkarılan lamalar yeniden değerlendirildi. Küçük hücre dışı akciğer karsinom tanısı yani adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom tanısı alan, lobektomi / bilobektomi / pnömonektomi / wedge rezeksiyon yapılan, arşivden bloklarına ulaşılabilen ve 18 yaş üstü olgular çalışmaya dâhil edildi. Ameliyat öncesinde adjuvan tedavi alınmış olması, daha önce genetik çalışma için bloklarının kullanılması ve nekroz nedeniyle bloklarda tümör dokusu yeteri kadar bulunmayan vakalar ve arşivden bloklarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

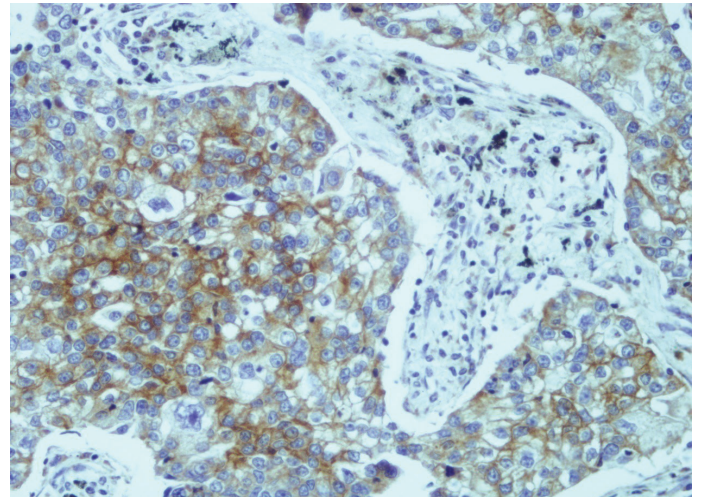
Tümörün histopatolojik özellikleri, hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler ve son durum bilgileri hastane kayıtlarından elde edildi. Histopatolojik değerlendirme H&E ile boyalı arşiv lamlarından, immunhistokimyasal inceleme ise tümör dokusunun en çok olduğu, nekrozun en az görüldüğü lamlardan değerlendirildi. Immunhistokimyasal inceleme 2013 Meme Cap-Asco protokolüne göre skorlandı. Membranöz boyanma keskinliği belli-belirsiz, zayıf-orta, kuvvetli membranöz boyanma ve tam (komplet), kısmi (inkomplet) membranöz boyanma özelliklerine göre değerlendirildi. Tümör hücrelerinde boyanma olmaması veya tümör hücrelerinin  $\leq 10\%$  belli belirsiz inkomplet membranöz boyanma olması durumunda C-ERBB2 için immünreaktivite negatif olarak değerlendirildi (Resim 1). Tümör hücrelerinin  $>10\%$  belli belirsiz inkomplet membranöz boyanma olması durumunda C-ERBB2 için immünreaktivite skor 1 (negatif) olarak değerlendirildi (Resim 2). Tümör alanlarının tamamının  $\leq 10\%$  zayıf-orta şiddette komplet boyanması veya  $\leq 10\%$  kuvvetli komplet membranöz boyanma olması durumunda C-ERBB2 için immünreaktivite skor 2 (belirsiz) olarak (Resim 3),  $\leq 10\%$  oranında kuvvetli komplet membranöz boyanma olması durumunda ise C-ERBB2 için immünreaktivite skor 3 (pozitif) olarak değerlendirildi (Resim 4).



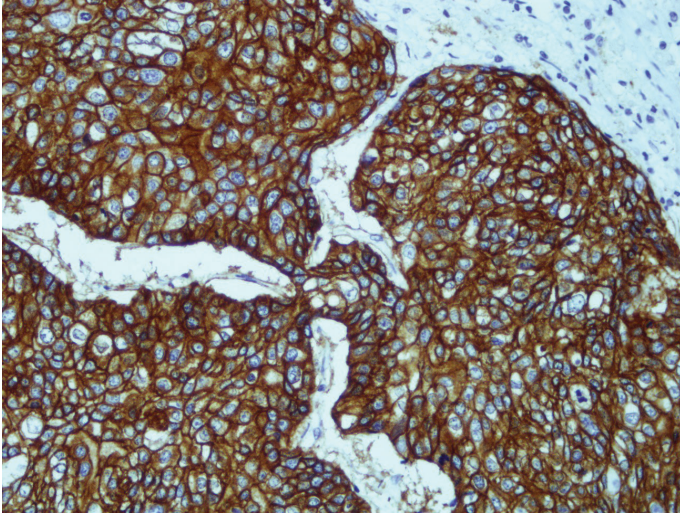
**Resim 1:** Membranöz boyanma izlenmeyen vaka, skor 0 negatif olarak değerlendirildi (İmmunhistokimyasal incelemeX200).



**Resim 2:** Tümör hücrelerinin  $>10\%$  belli belirsiz inkomplet membranöz boyanma izlenen vakalar, skor 1 negatif olarak değerlendirildi (İmmunhistokimyasal incelemeX200).



**Resim 3:** Tümör hücrelerinin  $>10\%$  zayıf - orta şiddette komplet membranöz boyanma veya tümör hücrelerinin  $\leq 10\%$  kuvvetli membranöz boyanma izlenen vakalar skor 2 belirsiz olarak değerlendirildi (İmmunhistokimyasal incelemeX400).



**Resim 4:** Tümör hücrelerinin >%10 komplet kuvvetli membranöz boyanma izlenen vakalar, skor 3 pozitif olarak değerlendirildi (İmmünohistokimyasal incelemeX400).

İstatistiksel analizler için NCSS 2007 & PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman Halton test kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier sağkalım analizi ve Long-rank test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak yapılmıştır.

## Bulgular

Operedilmiş ve küçük hücreli dışı karsinom tanısı almış 258 vaka çalışmaya dahil edildi. Vakaların demografik bilgileri ve tümör çapları Tablo 1'de özetlenmiştir. Tümör genel özelliklerin dağılımı, tümör çapına ve skorlara göre sağkalım analizi Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir. Tümör çapı 30 mm üzerinde olanlarda ise 105 olgunun yaşadığı (%56,8); 90 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin  $4,57 \pm 0,34$  yıl olduğu görülmektedir. Toplam olguların 149'unda progresyon görülmezken (%57,8); 109'unda progresyon gözlenmiştir. Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $4,62 \pm 0,28$  yıldır, median sağkalım süresi 3,85 yıl olarak saptanmıştır. Tümör çaplarına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 10 yıllık sağ kalım oranları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p < 0.01$ ). Tümör çapı 30 mm üzerinde olanlarda mortalite anlamlı düzeyde yüksektir. Skor 0&1'da 134 olgunun yaşadığı (%62,9); 79 olguda ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin  $5,30 \pm 0,32$  yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skor 2'de; 21 olgunun yaşadığı (%72,4); 8 olguda ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin  $6,23 \pm 0,86$  yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skor 3 de ise 10 olgunun yaşadığı (%62,5); 6olguda ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin  $4,67 \pm 0,83$  yıl olduğu anlaşılmaktadır (Tablo 3). Skorlara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 10 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.457$ ;  $p > 0.05$ ). Skorlara göre yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, tümör çapları, tümör tipleri ve takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ). C-ERBB2 skor3 (pozitif) saptanan 16 hastanın %56,3'ü adenokarsinom tanısı almıştır.

**Tablo 1.** Demografik Bilgiler ve Tümör Çapının Dağılımı

		Min-Max	Ort±SD
Yaş (yıl)		21-85	64,18±9,01
Tümör Çapı (mm)		4-160	44,53±23,83
≤ 30 mm		Nis.30	20,71±6,40
≥ 30 mm		31-160	53,92±21,54
		N	%
Cinsiyet	Erkek	221	85,7
	Kadın	37	14,3
Tümör Çapı (mm)	≤ 30 mm	73	28,29
	≥ 30 mm	185	71,71

Skor ile grade dağılımları, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve plevral invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Genetik inceleme yapılan hasta sayısı çok az olup EGFR ya da ALK sonucu negatif olarak saptanan 10 hastanın hiçbirinde C-ERBB2 skor 3 saptanmamıştır. Skorlarla parametrelerin ilişkileri Tablo 4'te özetlenmiştir. C-ERBB2 skor3 (pozitif) olan 10 (%62,5) olgu sağ iken, 6 (%37,5) olguda ölüm saptanmıştır. 16 vakanın sadece 3'ünde nüks varlığı bilinmektedir. Skor ile mortalite ve nükse göre dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Skorlara göre progresyonsuz geçen süreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p > 0,05$ ). C-ERBB2 skor3 (pozitif) olan vakaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalama  $2,23 \pm 2,33$  yıldır. Skor 3 olan hastalar herhangi bir hedef tedavi almamışlardır.

**Tablo 2.** Klinikopatolojik Bulguların Özeti

		N	%
Tümör tipi	Adenokarsinom	112	43,4
	Asiner Tip	68	60,7
	Lepidik	9	8
	Papiller	8	7,1
	Solid	22	19,6
	Müsinöz	5	4,5
	Büyük hücreli karsinom	11	4,3
	Skuamöz hücreli karsinom	135	52,3
	Bazaloid	2	1,5
	Keratinize	122	90,4
	Nonkeratinize	11	8,1
	Tümör diferansiyasyonu	Az	156
Orta		76	29,5
İyi		15	5,8
İndiferansiye		11	4,3
Lenf Nodu Metastazı		85	32,9
Lenfovasküler İnvazyon		89	34,5
Plevral İnvazyon		126	48,8
Genetik	EGFR (-)	6	2,3
	EGFR (-), ALK (-)	4	1,6
	Değerlendirilmeyen	248	96,1
Nüks	Var	28	10,9
	Yok	73	28,3
	Bilinmiyor	157	60,9
Nüks lokasyonu	Akciğer	15	53,6
	Akciğer&Kemik	2	7,1
	Beyin	5	17,9
	Beyin&Akciğer	3	10,7
	Mide & Böbrek	1	3,6
	AC&Sürrenal&KC	1	3,6
Sürrenal & Beyin	1	3,6	
Progresyon (nüks&exitus)	Var	109	42,2
	Yok	149	57,8
Mortalite	Sağ	165	63,95
	Exitus	93	36,05
C-ERBB2 skor	0	206	79,8
	1	7	2,7
	2	29	11,2
	3	16	6,2

## Tartışma

Son yirmi yılda tüm dünyada akciğer kanseri görülme sıklığı erkeklerde iki kat, kadınlarda 4 kat artış göstermiştir. Diğer kanser ölümleri azalırken akciğer kanserine bağlı ölümlerde 3 kat artış meydana gelmiştir [7]. Evre I küçük hücre dışı akciğer karsinom vakalarında sağkalım oranı komplet rezeksiyondan sonra %60-80 oranında bildirilmektedir. Ancak akciğer kanseri olgularının büyük bir kısmı ileri evrede teşhis edilmektedir. Ayrıca nüks ve metastaz, durumu daha sıkıntılı bir hale getirmektedir. Bu nedenle küçük hücre dışı akciğer karsinom tanısı almış hastaların prognozunu daha da iyileştirmek için kişiye özgü tedavi stratejisi oluşturulması gerekmektedir. Kişiye özgü tedavide kanser hücrelerini diğer hücrelerden ayıran genetik farklılıkların tespiti (mutasyonlar), bu mutant yolaklar üzerinde bir hedef belirleme ve bu hedefe yönelik ilaç geliştirme büyük önem kazanmıştır.

Küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında bu alandaki ilk gelişme EGFR genindeki bazı mutasyonların tirozin kinaz inhibitörleri için hedef olduğu ve erlotinib ve gefitinib isimli ajanlara yanıt verdiği görülmüştür [8,9,10]. En sık izlenen mutasyon K-RAS mutasyonu olmakla birlikte ikinci en sık görülen mutasyon, EGFR mutasyonudur [11]. Diğer mutasyonlar ALK, ROS-1, C-ERBB2, C-MET, BRAF, PIK3CA, AKT-1 gibi mutasyonlardır. Ancak adenokarsinomların %40-45'indeki yönlendirici genetik değişiklik bilinmemektedir.

C-ERBB2 gen amplifikasyonu ve/veya protein ekspresyonu ilk olarak %30 oranında meme kanserlerinde tanımlanmıştır ve daha sonra benzer bir şekilde mide kanseri de dâhil olmak üzere çeşitli kanser tiplerinde de tanımlanmıştır [12,13]. Bununla birlikte küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde %2-4 oranında Asyalılarda, sigara içmeyen kadın hastalarda ve adenokarsinom vakalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir [14,15,16].

Çalışmamızda C-ERBB2 skor3 (pozitif) olan vakaların yaş ortalaması 68,06 olarak izlenmekte olup %93,8'i erkektir. Mazieres ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada C-ERBB2 durumu Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) ile bakılmış olup sadece C-ERBB2 pozitif vakalar değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda C-ERBB2 pozitif vakaların yaş ortalaması 60,4 olup kadın cinsiyette daha sık izlendiğini belirtmişlerdir [17]. Yine Arcila ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada C-ERBB2 mutasyonunun az sigara içenlerde görüldüğünü ama cinsiyet, ırk ve evre ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir [18]. C-ERBB2 pozitif vakaların %56,3'ü adenokarsinom, %37,5'u skuamöz hücreli karsinom, %1'i büyük hücreli karsinom tanısı almışlardır. İstatistiksel incelemede p değeri 0,059 çıkmış olup anlamlıya

**Tablo 3.** Tümör çapına ve Skorlara göre Sağkalım Analizi

		N	Exitus	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi
Tümör çapı	≤30 mm					
	>30 mm	185	80	105	56,8%	4,578±0,336
C-ERBB2 skoru	0 ve 1	213	79	134	62,9%	5,302±0,322
	2	29	8	21	72,4%	6,238±0,861
	3	16	6	10	62,5%	4,670±0,834

yakın derecede adenokarsinomlarda %56,3 ile C-ERBB2 pozitifitesi daha yüksek oranda görülmektedir. Mazieres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3800 küçük hücre dışı akciğer kanserli hastadan 65 tanesinde C-ERBB2 pozitif bulunmuş olup tüm pozitif hastalar adenokarsinom tanısı almışlardır [18]. Petra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise C-ERBB2 pozitifliği tüm küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde immünohistokimya, ELISA ve FISH ile birlikte değerlendirilmiş olup immünohistokimyasal olarak C-ERBB2 pozitif olan vakaların %29'u adenokarsinom, %18'i skuamöz hücreli kanser olarak tespit edilmiştir [19]. Bunun sonucunda C-ERBB2 pozitifliği küçük hücre dışı akciğer kanserleri arasında daha sıklıkla adenokarsinomlarda izlenmektedir. Ugocai ve arkadaşlarının 42 skuamöz hücreli kanser, 41 adenokarsinom ve 5 büyük hücreli kanser tanısı almış hastada yaptığı çalışmada sadece skuamöz hücreli kanser tanılı 2 hastada skor3 (pozitif) boyanma izlenmiştir. Literatürde C-ERBB2 pozitifliği esas olarak adenokarsinomlarda belirtilirken bu çalışmada skuamöz hücreli kanserlerde izlenmiştir [15]. C-ERBB2 pozitifitesinin literatürde lepidik paternle birlikte olduğunu vurgulayan yayınlar bulunmaktadır [20]. Çalışmamızda adenokarsinom tipleri ile skorlar arasında bir ilişki izlenmemiştir. Lepidik patern iyi prognoz ile alakalıyken C-ERBB2 pozitifitesinin kötü prognozla ilgili olduğu konusu tartışmalıdır [21].

Çalışmamızda C-ERBB2 pozitif olan vakalardan 7'sinde tümör çapı 30 mm ve 30 mm altında, 9 tanesi ise 30 mm'den büyüktür. C-ERBB2 pozitif vakalar ile tümör çapları arasında bir ilişki izlenmemiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda C-ERBB2 pozitifitesinin daha küçük çaplı tümörlerde görüldüğüne dair yayınlar bulunmaktadır [22]. Tümör çapları ve mortalite arasında ise kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde tümör çapının 3 cm'den büyük olması hastanın prognozunu istatistiksel olarak olumsuz yönde etkilemektedir.

Çalışmamızda tümör "grade"i, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve plevral invazyon ile skorlar arasında bir ilişki saptanmamıştır. C-ERBB2 pozitif olan 16 vakanın 10 tanesi az diferansiyeli ve indifferansiyeldir. Literatürde C-ERBB2

mutasyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi olmadığını belirten yayınlar vardır [14,15].

Çalışmamızda 258 olguda, 165 hastanın (%63,95) çalışmanın yapıldığı zamanda sağ olduğu, 93 tanesinin (%36,05) ise ölüm olduğu tespit edilmiştir. Ortalama sağkalım süresi 5,32±0,29 yıldır. Skorlar bazında değerlendirirsek Skor 0&1'de 134 olgunun yaşadığı (%62,9), 79 ölüm gözlemlendiği, ortalama sağkalım süresinin 5,30±0,32 yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skor 2'de 21 olgunun yaşadığı (%72,4), 8 ölüm gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 6,23±0,86 yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skor 3'te ise 10 olgunun yaşadığı (%62,5), 6 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 4,67±0,83 yıl olduğu anlaşılmaktadır. Skorlara göre sağkalım oranları Log Rank Test ile değerlendirildiğinde 10 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Literatürde Takenaka ve arkadaşlarının 159 adenokarsinom ve 70 skuamöz hücreli kanser tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada C-ERBB2 pozitifliğinin T faktör, N faktör, patolojik evre ve adjuvan kemoterapiyle ilişkisi bulunmamıştır. Skor 0, 1, 2, 3 olan vakaların 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %75, %77, %76 ve %20 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle C-ERBB2'nin kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [14]. Tateishi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 203 akciğer kanser vakası değerlendirilmiş olup adenokarsinomlarda %28 oranında, skuamöz hücreli kanserlerde %2 oranında C-ERBB2 pozitifitesi saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım C-ERBB2 pozitif vakalar için %30 iken negatif vakalarda %52 olarak bildirilmiş ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle C-ERBB2 pozitifitesinin prognostik bir faktör olduğunu belirtmişlerdir [16]. Korrapati ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 5 yıllık sağkalım açısından C-ERBB2 pozitifitesi yönünden anlamlı bir farklılık izlenmemiştir [23].

Çalışmamızda olguların, 149'unda progresyon görülmezken (%57,8), 109'unda progresyon gözlemlenmiştir. Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 4,62±0,28 yıldır, median sağkalım süresi 3,85 yıl olarak saptanmıştır. Skorlara göre progresyonsuz sağkalım arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Arcila ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada C-ERBB2, EGFR, K-ras, ALK VE BRAF birlikte değerlendirilmiş olup C-ERBB2 ekspresyonu için diğerlerinden farklı prognozu olmadığını vurgulamışlardır [18]. Başka bir çalışmada ise C-ERBB2 ve EGFR birlikte değerlendirilmiş olup, yüksek C-ERBB2 ekspresyonu gösteren vakalarda sağkalımı anlamlı derecede düşük bulmuşlardır [24]. Seçici olmayan tirozin kinaz inhibitörlerinin %0 ila %19 arasında değişen objektif yanıt oranları ile C-ERBB2 mutant KHDAK hastalarında küçük bir fayda sağladığı gösterilmiştir [25].

## Sonuç

Çalışmamızda C-ERBB2 skorlarının klinikopatolojik ve prognostik faktörlerle anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde akciğer hücre dışı karsinomlarında C-ERBB2 pozitifitesinin klinikopatolojik ve prognostik parametrelerle ilişkisi olduğunu belirten yayınlar bulunmakla birlikte anlamlı olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur. Günümüzde meme kanserinin aksine şu anda küçük hücre dışı akciğer karsinomunda C-ERBB2 ekspresyonunun prognostik veya prediktif bir rolü olduğuna dair kesin kanıtlar henüz yoktur. C-ERBB2 ekspresyonu gösteren hastaların hangi tedaviyi alacağı, tedavi sonucu nasıl bir progresyon izleyeceği hakkında yeterli çalışma bulunmamakla birlikte ek çalışmalar gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 10.1002/ijc.33588. Advance online publication. (doi.org/10.1002/ijc.33588).
2. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69–90. (doi.org/10.3322/caac.20107).
3. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 64(1), 9–29. (doi.org/10.3322/caac.21208)
4. Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, K. R., Yatabe, Y., Beer, D. G., Powell, C. A., Riely, G. J., Van Schil, P. E., Garg, K., Austin, J. H., Asamura, H., Rusch, V. W., Hirsch, F. R., Scagliotti, G., Mitsudomi, T., Huber, R. M., Ishikawa, Y., Jett, J., Yankelewitz, D. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 6(2), 244–285. (doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221)
5. Dacic S. (2011). Molecular diagnostics of lung carcinomas. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 135(5), 622–629. (doi.org/10.5858/2010-0625-RAIR.1).
6. Cheng, H., Xu, X., Costa, D. B., Powell, C. A., & Halmos, B. (2010). Molecular testing in lung cancer: the time is now. *Current oncology reports*, 12(5), 335–348. (doi.org/10.1007/s11912-010-0118-z).
7. Yurdakul A, Çalışır H DFVA. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı. *Toraks Derg.* 2002;3:59–65.
8. Dacic, S., Shuai, Y., Yousem, S., Ohori, P., & Nikiforova, M. (2010). Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 23(2), 159–168. (doi.org/10.1038/modpathol.2009.154)
9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-2139. (doi:10.1056/NEJMoa040938).
10. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497-1500. (doi:10.1126/science.1099314)
11. Yılmazbayhan D, Özlük Y. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında Patoloji. *Journal of Clinical and Analytical Medicine.* 2004. p. 8–15.
12. Koeppen HK, Wright BD, Burt AD, et al. Overexpression of HER2/neu in solid tumours: an immunohistochemical survey. *Histopathology.* 2001;38(2):96-104. (doi:10.1046/j.1365-2559.2001.01084.x).
13. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2014;17(1):1-12. (doi:10.1007/s10120-013-0252-z).
14. Takenaka M, Hanagiri T, Shinohara S, et al. The prognostic significance of HER2 overexpression in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4631-4636.
15. Ugocsai K, Mándoky L, Tiszlavicz L, Molnár J. Investigation of HER2 overexpression in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2005;25(4):3061-3066.
16. Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T, Kaneko S, Sugimachi K. Prognostic value of c-erbB-2 protein expression in human lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 1991;27(11):1372-1375. (doi:10.1016/0277-5379(91)90012-3).
17. Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1997-2003. (doi:10.1200/JCO.2012.45.6095).

18. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):4910-4918. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0912)
19. Heinmöller P, Gross C, Beyser K, et al. HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res.* 2003;9(14):5238-5243.
20. Buttitta F, Barassi F, Fresu G, et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *Int J Cancer.* 2006;119(11):2586-2591. (doi:10.1002/ijc.22143)
21. Xu Y, Wang L, Zheng X, Liu G, Wang Y, Lai X, Li J. Positive expression of p53, c-erbB2 and MRP proteins is correlated with survival rates of NSCLC patients. *Mol Clin Oncol.* 2013 May;1(3):487-492.
22. Suzuki M, Shiraishi K, Yoshida A, et al. HER2 gene mutations in non-small cell lung carcinomas: concurrence with Her2 gene amplification and Her2 protein expression and phosphorylation. *Lung Cancer.* 2015;87(1):14-22. (doi:10.1016/j.lungcan.2014.10.014).
23. Korrapati V, Gaffney M, Larsson LG, et al. Effect of HER2/neu expression on survival in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2001;2(3):216-219. doi:10.3816/clc.2001.n.006
24. Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, et al. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res.* 2001;7(7):1850-1855.
25. Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, Planchard D. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. *ESMO Open.* 2021 Oct;6(5):100260.