

HER2 pozitifliği ASCO/CAP 2013 ölçütleri ile artmaktadır

HER2 positivity is increasing according to ASCO/CAP 2013 criteria

Nuket ELİYATKIN¹, Hakan ÖZGÜR², Pınar ERÇETİN³, Safiye AKTAŞ³, Ali KÜPELİOĐLU², Baha ZENGEL⁴, Hakan POSTACI⁵

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Aydın

²Günes Patoloji Laboratuvarı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İzmir

⁵İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

ÖZ

Amaç: American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the College of American Pathologists (CAP) 2007 toplantısından, 2013 yılında yeniden bir araya geldi ve bir kılavuz yayınladı. Bu kılavuz yaygın şekilde pratik kullanıma girdi.

Yöntem: Biz de 2007 ve 2013 ASCO/CAP HER2 değerlendirme önerileri doğrultusunda immunohistokimya (İHK) değerlendirme yöntemiyle karşılaştırma yapmak üzere meme kansinomu tanısı alan 76 olguyu yeniden inceledik. Ayrıca tüm olgularda kromojenik in situ hibridizasyon (KISH) yöntemi ile de değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Toplam 25 olgu hem 2007 hem de 2013 rehberine göre İHK 3+'ydi. 2007 ASCO/CAP HER2 değerlendirmelerine göre, İHK2 + olgu sayısı 23 iken, yeni rehber göre, 18 olgu İHK2 + gruptan İHK 3+ gruba yer değiştirdi. 2007 ASCO/CAP HER2 değerlendirmelerine göre İHK1+ 18 olgu ve İHK 0 10 olgu vardı, İHK 1+ 8 olgu İHK 2+ gruba, 4 olgu İHK0 gruba geçti. 2007 ASCO/CAP HER2 değerlendirmelerine göre 25 olgu İHK3+ iken, 2013 ASCO/CAP HER2 değerlendirmelerine göre 43 olgu İHK3+ olarak değerlendirildi.

Sonuç: ASCO/CAP 2013 güncellenmiş değerlendirme önerilerine göre, ASCO/CAP 2007 değerlendirmelerinde İHK 2+ olguların bir kısmının İHK3+ gruba geçişi en belirgin değişiklik olarak karşımıza çıktı.

Anahtar kelimeler: HER2, immunohistokimya, ASCO-CAP 2007, ASCO-CAP 2013

ABSTRACT

Objective: Following American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the College of American Pathologists (CAP) ASCO/CAP 2007 convention, ASCO/CAP came together again in the year 2013 and published a guideline. This guideline has been commonly introduced into clinical practice.

Method: In line with the 2007, and 2013 ASCO/CAP guidelines, recommendations of HER2 evaluation, we reanalyzed 76 cases with breast carcinoma using IHC, and also CISH methods. Besides, all cases were evaluated using chromogenic in situ hybridization (CISH) methods.

Results: A total of 25 cases were IHC 3+ according to both 2007, and 2013 guidelines. Based on 2007 ASCO/CAP HER2 evaluation 23 cases had IHC 2+ scores, while according to 2013 guideline 18 IHC 2+ cases were switched to IHC 3+ group. Based on 2007 ASCO/CAP HER2 evaluations 18 IHC+, and 10 IHC 0 cases were found. Eight IHC 1+ cases were switched to IHC 2+, and 4 cases to IHC 0 groups. Based on 2007 ASCO/CAP HER2 evaluations 25 cases were included in the IHC 3+ group, while according to 2013 ASCO/CAP HER2 evaluations, 43 cases were assessed as IHC3 +.

Conclusion: Based on updated evaluation recommendations of ASCO/CAP 2013, some of the IHC2 + cases switched to IHC3 + group which encountered us as the most predominant change.

Key words: HER2, immunohistochemistry, ASCO-CAP 2007, ASCO-CAP 2013

Alındığı tarih: 23.12.2015

Kabul tarihi: 31.01.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Nuket Eliyatkin, Adnan Menderes Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Aydın

e-mail: drnuket2003@yahoo.com

GİRİŐ

Primer meme kanserlerinin yaklaşık olarak %15-20'sinde human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) geni amplifiye ve/veya aşırı ekspresedir ⁽¹⁾. Bu genin, özđün olarak ekstrasellüler alanına karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan trastuzumabın (Herceptin, F. Hoffmann-La Roche, Basel, İsviçre), HER2 pozitif ilerlemiş ya da metastatik meme kanserinin yanı sıra HER2 pozitif erken evre meme kanserinin tedavisinde monoterapi şeklinde yada diğer sitotoksik ajanlarla birlikte kullanımda, sağkalımda belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de, bu gen durumunun doğru ve tekrarlanabilir şekilde belirlenmesi gereklidir. Bu gereklilik nedeniyle, HER2 testinin hangi durumlarda ve hangi yöntem/yöntemlerle yapılacağı, ayrıca nasıl değerlendirileceği konularına net açıklamalar getirmek üzere 2007 yılında American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve the College of American Pathologists (CAP) tarafından toplanan bir uzman paneli bir araya geldi ^(2,3). Uzman panelinin hazırladığı kılavuz kısa sürede yaygın şekilde kullanıma girdi. Ancak bu tarihten beri, HER2 durumunun aydınlık alan in situ hibridizasyon (İSH) ile HER2 amplifikasyonu, mikroarray ile DNA ekspresyonu, eşzamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile mRNA'nın ölçülmesi gibi yeni tanısal yaklaşımları içeren bir çok makale yayınlanmıştır. Bu gibi yeni tanısal yaklaşımların bir kısmı da uygulamaya girmiştir. ASCO/CAP, 2012 yılında yeniden bir araya gelerek, 2006 yılından beri bu konuda yapılan tüm çalışmaları inceleyerek bir değerlendirme yaptı. Bu değerlendirmelerin sonucunda ASCO/CAP grubu 2013 yılında yeni bir kılavuz yayınladı ⁽¹⁾. Bu kılavuz önerileri doğrultusunda, özellikle immunohistokimya (İHK) yöntemleri ile olmak üzere HER2 test değerlendirme kriterlerine göre, İHK 2+ (kuşkulu) grupta yer alanların en azından bir kısmının İHK 3+ (pozitif) grubuna doğru kayma göstereceği ve buna paralel olarak da yalnızca İHK değerlendirme sonucuna göre trastuzumab tedavisi gören meme kanseri hasta grubunda artış olacağı öngörülebilir.

Bu çalışmada, invaziv meme kanseri olgularında, HER2 durumunu belirlemek üzere; İHK ve tek prob İSH uygulanmıştır. İHK sonuçları hem ASCO/CAP 2007 hem de ASCO/CAP 2013 kılavuzuna göre değerlendirilmiş ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Ayrıca tüm olgular tek prob İSH ile de değerlendirilmiştir ve özellikle ASCO/CAP 2013 kılavuzuna göre grup 2'de kalan ve grup 3'e kayma gösteren olguların tek prob İSH ile sonuçlarının durumuna yoğunlaşılmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda HER2 durumuna göre gruplar arası yer değiştiren olgular araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

İnvaziv meme karsinom tanısı alan 76 hastaya ait, invaziv tümör dokusu içeren preparatlar yeniden incelendi. İn situ komponent, tümör alanının %10'dan fazlasını oluşturuyor ise bu örnekler çalışmaya alınmadı. Yeterli tümör dokusu içeren parafin blok örnekleri seçildi. Örneklerin 61'i cerrahi materyal iken 15'i kalın iğne biyopsisi ya da insizyonel biyopsi niteliğindedi. İHK ve KİSH değerlendirme tümör içeren aynı bloğa yapıldı.

İmmunohistokimyasal Analiz

HER-2 protein ekspresyonunun analizi için, meme kanser dokusu içeren parafinize bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler lizinli lam üzerine alınarak parafinden arındırıldı. Histolojik kesitlere kontrol dokular ile birlikte, Hercept Test (anti-HER-2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal, Bios) ile immun boyama işlemi elle uygulandı. Değerlendirme iki ayrı Patolog tarafından (NE, AK) yapıldı ve hem 2007 hem de 2013 ASCO/CAP kılavuzuna göre ayrı ayrı skorlandı ^(1,2).

2013 ASCO/CAP kılavuzu önerileri doğrultusunda İHK sal yöntemle invaziv tümör hücrelerinin yalnızca %10'dan fazlasında tam, yoğun çepeçevre membranöz bir boyanma İHK 3+ olarak kabul edilmektedir (2007 ASCO/CAP önerilerinde ise tümör hücrelerinin %30'dan fazlasında tektip-yoğun tam membran boyanması İHK 3+ olarak değerlendirilirken). İnvaziv tümör hücrelerinin %10'undan fazla-

sında kısmi ve/veya hafif-orta derecede çepeçevre membranöz boyanma, İHK 2+ olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (2007 ASCO/CAP önerilerinde invaziv tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında hafif-orta derecede tam membranöz boyanma İHK 2+ olarak değerlendirilirken). Ayrıca %10 ve altında ancak yoğun tam ve çepeçevre membranöz boyanma da İHK 2+ grubunda tanımlanmaktadır. ASCO/CAP 2013 kılavuzuna göre, İHK HER2 0 grubu yalnızca hiçbir boyanma görülmeyen olguları değil, ≤%10 hafif-belirsiz kısmi membran boyanması gösteren olguları, İHK HER2 1+ grup ise ≥%10 hafif-belirsiz kısmi membran boyanması gösteren olguları kapsar nitelik kazanmıştır.

Tek Prob İn Situ Hibridizasyon

İn situ hibridizasyon, tek prob ile çalışıldı (CISH; SPoT-Light-CISH, Invitrogen, California, USA). Uygulama 4-5 µm kalınlığında parafin doku kesitlerinde ve kontrol doku içeren kesitlerde yapıldı. Kromojenik İSH (KİSH) kiti (HER-2 probu) kullanılarak üretici firmanın protokolüne göre uygulandı. Kromojenik sinyal durumu iki ayrı Patolog (SA, NE) tarafından, 20x ve 40x objektifle yapıldı. Değerlendirme üretici firma tarafından yeni olarak güncellenmiş skora göre yapıldı. Bu skora göre, her olgu için üretici firmanın skora tablosuna göre 30 hücre sayıldı, sayılan tümör hücrelerinde ortalama HER-2 geninin kopya sayısı saptandı. Altı-10 gen kopyası yada HER-2 geninin çok sayıda kopyaları ve küçük kümelerin karışımı varsa amplifikasyon pozitif-düşük (AP-D); tümör hücrelerinden HER-2 gen kopya sayısı 10'dan fazla ya da büyük kümelerin ya da çok sayıda nokta ve büyük kümelerin karışımı varsa amplifikasyon pozitif-yüksek (AP-Y) olarak değerlendirildi. Sayılan tümör hücrelerinde HER-2 gen kopya sayısı 4'ün altında ise amplifikasyon negatif (AN); HER-2 geninin kopya sayısı 4-6 arasında bir değerde bulunan olgularda 30 hücre daha sayıldı ve iki ayrı sayım ile elde edilen sonuçların ortalaması ile toplam 60 hücrede (30 hücre+30 hücre) bir sonuç değer elde edildi.

2013 ASCO/CAP önerilerine göre HER2 gen

Tablo 1. 2007 ve 2013 ASCO/CAP cerbB-2 değerlendirmelerine göre altgruplardaki toplam olgu sayısı.

cerbB-2 skor 0		cerbB-2 skor 1		cerbB-2 skor 2		cerbB-2 skor 3	
2007	2013	2007	2013	2007	2013	2007	2013
10	14	18	6	23	13	25	43

Tablo 1. 2007 ve 2013 ASCO/CAP cerbB-2 değerlendirmelerinin karşılaştırılması ve altgruplar arası değişiklikler görülmektedir.

cerbB-2 skor 0		cerbB-2 skor 1		cerbB-2 skor 2		cerbB-2 skor 3	
2007	2013	2007	2013	2007	2013	2007	2013
10	10	18	6	23	5	25	25
	4				8		18

kopya sayısı ≥6.0 ise İSH pozitif (amplifikasyon mevcut), HER2 gen kopya sayısı ≥4.0 ve <6.0 ise İSH kuşkulu (amplifikasyon kuşkulu), HER2 gen kopya sayısı <4.0 ise İSH negatif (amplifikasyon negatif) olarak kabul edilmektedir.

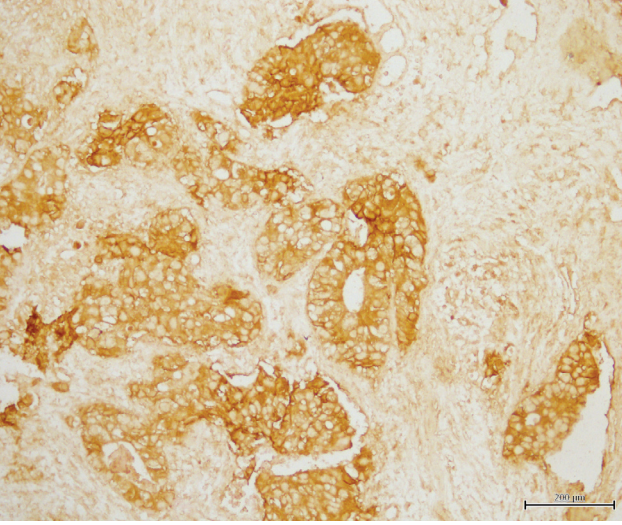
BULGULAR

Hercept Test ile 76 meme kanserinde HER2 durumu, hem 2007 ASCO/CAP hem de 2013 ASCO/CAP İHK değerlendirme önerilerine göre belirlendi. Resim 1 ve 2'de İHK değerlendirme örnekleri izlenmektedir. Tablo 1'de tüm olguların dağılımı yer almaktadır. 2007 ASCO/CAP değerlendirme kriterlerine göre 28 olgu (%36,9) skor 0 ya da 1+, 23 olgu (%30,3) skor 2+, 25 olgu (%32,9) skor 3+ ti. Grup 0 ya da 1+ grubun 10'u skor 0; 18'si skor 1+ idi.

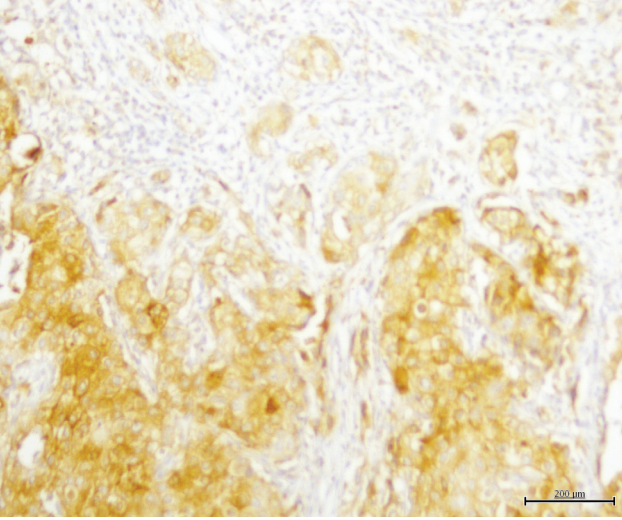
2007 ASCO/CAP değerlendirme kriterlerine göre skor 0 olan olgu grubu 2007 ve 2013 ASCO/CAP değerlendirme kriterlerine göre değişiklik göstermedi. KİSH ile de hiçbir olguda amplifikasyon saptanmadı.

2007 ASCO/CAP değerlendirme kriterlerine göre skor 1 olan toplam 18 olgunun 6'sında değişiklik olmazken, 4 olgu skor 0 grubuna, 8 olgu skor 2 grubuna yer değiştirdi. Skor 2'ye kayma gösteren toplam 8 olgunun 2'sinde KİSH ile amplifikasyon saptandı.

2007 ASCO/CAP değerlendirme kriterlerine göre



Resim 1. cerbB-2 ile yoğun-diffüz tam boyanma izlenmekte. Bu görünüm değerlendirilen tümör hücrelerinin % 30'unun üzerinde mevcut olduğu için hem 2007 hem de 2013 ASCO/CAP önerilerine göre skor 3 olarak kabul değerlendirildi.



Resim 2. cerbB-2 ile yer yer yoğun ve bazı hücrelerde tam boyanma izlenmekte. Bu görünüm değerlendirilen tümör hücrelerinin % 10'unun üzerinde ancak %30'un altındadır. ASCO/CAP 2007 önerilerine göre skor 2 iken, ASCO/CAP 2013 önerilerine göre skor 3 olarak kabul değerlendirildi.

skor 2 olan toplam 23 olgunun 18'i 2'den 3'e geçti, 16 olguda amplifikasyon vardı. İki olguda amplifikasyon saptanmadı (Tablo 2 ve 3). Skor 2 olan ve grup değiştirmeyen olgu sayısı 5 olup, 4 olguda amplifikasyon saptanmadı, 1 olguda amplifikasyon vardı (Tablo 4). Skor 3 olan 25 olgu doğal olarak aynı grupta kaldı. Tümünde amplifikasyon saptandı.

Tablo 3. 2007 ASCO/CAP cerbB2 2+ olan 2013 ASCO/CAP kılavuzuna göre cerbB-2 3+ olan olgularda KİŞH durumu.

Olgu No	cerbB-2 skor ASCO/CAP 2007	cerbB2 skor ASCO/CAP 2013	KİŞH
1	2+	3+	Pozitif
2	2+	3+	Pozitif
4	2+	3+	Pozitif
10	2+	3+	Pozitif
25	2+	3+	Pozitif
33	2+	3+	Pozitif
38	2+	3+	Pozitif
43	2+	3+	Pozitif
54	2+	3+	Negatif
56	2+	3+	Negatif
64	2+	3+	Pozitif
65	2+	3+	Pozitif
66	2+	3+	Pozitif
69	2+	3+	Pozitif
70	2+	3+	Pozitif
71	2+	3+	Pozitif
73	2+	3+	Pozitif
74	2+	3+	Pozitif

Tablo 4. 2007 ve 2013 ASCO/CAP kılavuzuna göre cerbB-2 skor2+ olan olgularda KİŞH durumu.

Olgu No	cerbB-2 skor ASCO/CAP 2007	cerbB2 skor ASCO/CAP 2013	KİŞH
6	2+	2+	Negatif
7	2+	2+	Negatif
9	2+	2+	Negatif
42	2+	2+	Pozitif
46	2+	2+	Negatif

TARTIŞMA

ASCO ve CAP, 2007 yılında HER2 geninin hangi durumlarda ve nasıl test edilmesi gerekliliğini geliştiren bir kılavuz hazırlamak üzere toplandı^(2,3). ASCO/CAP önerilerine göre HER2 durumunun, İHK ile gerekirse İSH ile saptanması konusunda fikir birliğine varıldı. Fakat bazı uzmanlar tarafından floresan İSH (FISH) ilk önerilen uygulama oldu⁽⁴⁾. ASCO/CAP HER2 test kılavuz, bazı küçük değişiklikler ve güncellemeler olmuştur. Ayrıca, 2007'den beri bazı daha yeni tanısal yöntemler de pratiğe girmiştir⁽⁵⁻⁷⁾. Bu gibi tanısal yöntemler aydınlık alan İSH (HER2 amplifikasyonunun ölçümü), mikroarray (DNA ekspresyonu) ve ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RNA ölçümü)'dur. HER2 durumunun değerlendirilmesinde, immun boyama patoloji laboratuvarla-

rında uygulaması ve elde edilmesi kolay, nispeten ucuz ve standard bir yöntemdir. Bu nedenle yaygın şekilde kullanılmıştır ^(8,9). Fakat bazı olgularda İHK kuşkuludur ve İHK+İSH gibi daha ileri analizler gereklidir. Bu nedenle de ASCO/CAP yeni bir güncelleme alt kurulunu toplanmaya davet etti. 2006 yılından itibaren bu konuda yayınlanan tüm makalelerin yeniden değerlendirilmesine çağrıda bulundu. Tüm literatür bilgileri ışığında kılavuz önerilerini duyurdu ⁽¹⁾. Bu komite yanlış negatif ve yanlış pozitif HER2 değerlendirmeleri üzerine yoğunlaştı. Bunun bir nedeni, trastuzumab tedavisinden yarar görebilecek bir hastanın yanlış negatif test sonucu ile bu tedavi alamayacak olmasıdır. Diğer nedeni ise yanlış pozitif sonuçların oldukça toksik, maliyeti yüksek ve etkisiz bir tedaviye neden olmasıdır. Kurul için, doğru hastanın uygun tedaviyi alması çok önemlidir. Böylece alt kurul tarafından, HER2 testinin doğruluğundan emin olmak için 2007 ASCO/CAP kılavuzu güncellendi. Kurulun hedef kitlesi tıbbi onkologlar, patoloğlar, cerrahlar idi.

Bizim için bu çalışmada en önemli olan konulardan biri 2007 ve 2013 önerilerine göre İHK değerlendirme sonucuyla grup değişikliği olan olgularda KİSH durumunun sonucuydu. Özellikle 2007 önerilerine göre İHK 2+ olan olguların bir kısmı 2013 önerilerine İHK skor 3 grubuna kayma gösterecektir ve bu nedenle bu grup olgular önem kazanmaktadır. Çünkü 2007 önerilerine göre İHK yöntemi ile skor 2 yani kuşku olgularda İSH yöntemi ile amplifikasyon durumunun değerlendirilmesi önerilmekteydi. Bu sonuca göre amplifikasyon olan olgularda trastuzumab tedavisine başlanmaktaydı. Günümüzde ise 2007 ASCO/CAP kılavuzuna göre skor 2 olan olguların bir kısmı 2013 ASCO/CAP önerilerine göre skor 3 olarak değerlendirilecektir. Ancak bunların bir kısmında amplifikasyon görülmeyebileceği unutulmamalıdır. Böylece 2013 ASCO/CAP önerilerine göre yalnızca İHK değerlendirme yapılarak skor 3 olarak kabul edilecek olgularda toksik ve maliyeti yüksek tedavi uygulanmış olacaktır.

Çalışmamızda 2007'de İHK skor 2 olup, 2013'te skor 3 olan olguların 2'sinde (konsültasyon blokları)

KİSH değerlendirme ile amplifikasyon saptanmadı. Bu olgularda İHK sonuçları yeniden değerlendirilmesine rağmen, değişiklik olmadı. Yeniden KİSH değerlendirmesi yapıldı. Kontrol olarak KİSH ile amplifikasyon saptanan olgular kullanıldı. Ancak tekrar denemelere rağmen, KİSH ile amplifikasyon saptanmadı. Bu sonucu, ASCO/CAP 2007 rehberine göre İHK 2+ olan, ancak ASCO/CAP 2013 kılavuzuna göre eşik değerin düşürülmesi nedeniyle, İHK 3+ gruba geçiş gösteren bazı olgularda gerçekte gen amplifikasyonu bulunmayabileceği ve KİSH ile pozitiflik saptanmayacağı şeklinde yorumladık. Bilous ve ark. ⁽¹⁰⁾, yaptıkları çalışma ile HER2 durumunu hem İHK hem de İSH yöntemi ile değerlendirerek ulusal bir program oluşturmaya çalışmışlardır ⁽¹⁰⁾. Söz konusu çalışmada, İHK ile İSH değerlendirmeleri arasında uyumsuz olguların olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, İHK pozitif (İHK 3+) olarak değerlendirilen bazı olgularda İSH ile amplifikasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada, İHK ve İSH değerlendirme sonuçları ASCO/CAP 2007 önerilerine göre yapılmıştır. ASCO/CAP 2013 kılavuzu henüz yayınlanmamış olduğu için, hem 2007 hem de 2013 ASCO/CAP kılavuzuna göre değerlendirme karşılaştırması yapılmamıştır. Lehmann-Che ve ark. ⁽¹¹⁾, yaptıkları çalışmalarında, İHK'ya tamamlayıcı bir değerlendirme yöntemi olarak polimeraz zincir reaksiyonunu kullanmışlardır. Bu çalışmada, uyumsuz olgular için farklı bir klonda İHK yanısıra değişik İSH yöntemleri de kullanılarak bir sonuca ulaşılmıştır. Uyumsuz olguların bir kısmında, intratümöral heterojenitenin varlığından söz edilmiştir.

Literatürde, 2007 ve 2013 ASCO/CAP kılavuzunun uygulamaya girmesi ile İHK 2+ yani kuşku olgu sayılarında bir artış olduğunu gösteren çalışma bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Bu çalışmada, artmış pozitiflik oranı FİSH değerlendirme sonuçlarına ilişkilendirilmiştir.

Günümüzde hem mide hem de meme kanserinde uygulanan HER2 testi, değişik yöntemlerle yapılmaktadır ve HER2 durumunu doğru değerlendirebilmek için bu testlerin standardizasyonu çok önemlidir. Bununla birlikte, deneyimli merkezlerden bildirilen çalışmalarda bile HER2 değerlendirilmesinde hâlâ

tartışmalı noktalar vardır ⁽¹³⁾.

Çalışmamızda olguların HER2 durumu yalnızca İHK ve KİSH ile değerlendirildi. DNA ekspresyonu ya da mRNA ekspresyonu gibi değerlendirmeler ile HER2 durumu araştırılmadı. ASCO/CAP 2013 kılavuzuna göre, HER2 durumunu değerlendirmede, mRNA veya DNA mikroarray uygulamalarının kullanımı önerilmemektedir. Bu kılavuza göre, İHK+İSH birlikteliğinin uygulanması şeklindedir. Gerçekten de amplifikasyon değerlendirmesi direkt tümör hücrelerinin gözle görülerek ve hücre içindeki sinyallerin sayılarak yapılması nedeniyle, İHK sal değerlendirmeye göre daha objektif bir değerlendirme gibi kabul edilebilir. ASCO/CAP 2013 kılavuzuna göre skor 3 grubuna kayma gösteren olguların (ASCO/CAP 2007 kılavuzuna göre skor 2 olan) bu geçiş döneminde bir başka klon ile çalışılacak ek bir İHK yada İSH yöntemi ile değerlendirilmesi gerçek HER2 durumunu belirlemede yardımcı olacaktır.

SONUÇ

HER2 testi konusunda literatürde hâlâ karmaşık durumlar sözkonusudur. Bunlar arasında doğrulama testlerinin her zaman yapılmaması, uygulama ve değerlendirmenin merkezler arasında tam olarak standardize edilmiş olmaması; yerel ve merkezi değerlendirmeler arasında uyumsuzlukların bulunması sayılabilir. ASCO/CAP 2007 kılavuzuna göre skor 2 olan gruptan ASCO/CAP 2013 rehberine göre skor 3 grubuna kayma olacağı açık bir durumdur. Bu grup hastalar yeni rehber göre İSH yapılmaksızın İHK sonucu ile trastuzumab tedavisine başlanacaktır. Ancak, ASCO/CAP 2013 kılavuzunda da belirtildiği gibi, kuşkulu (İHK2+) hasta grubunda HER2 hedef tedavisine yanıt konusundaki deneyimler yetersizdir ve tedaviden görecekları yararı belirlemek olası değildir. 2007 ASCO/CAP kılavuzun göre kuşkulu (İHK 2+) olan ve 2013 ASCO/CAP kılavuzuna göre pozitif (İHK 3+) gruba kayma gösteren olgulara uygulanacak trastuzumab tedavisinden yarar görmeyeceklerinin ileriye dönük çalışmalarla değerlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. 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. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:241-256. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2013-0953-SA>
2. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-145. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2775>
3. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;31:18-43.
4. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, Slamon DJ, Press MF. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol* 2009;27:1323-1333. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8197>
5. Sauter G, Lee J, Slamon DJ, Press MF. Reply to E.H. Hammond et al. *J Clin Oncol* 2009;27:155-157. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1463>
6. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:458.
7. Wolff AC, Hammond ME, Hayes DF. Re: Predictability of adjuvant trastuzumab benefit in N9831 patients using the ASCO/CAP HER2-positivity criteria. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:957-958.
8. Lebeau A, Turzynski A, Braun S, Behrhof W, Fleige B, Schmitt WD, et al. Reliability of human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry in breast core needle biopsies. *J Clin Oncol* 2010;28:3264-3270. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9366>
9. Purdie CA, Jordan LB, McCullough JB, Edwards SL, Cunningham J, Walsh M, et al. HER2 assessment on core biopsy specimens using monoclonal antibody CB11 accurately determines HER2 status in breast carcinoma. *Histopathology* 2010;56:702-707. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03533.x>
10. Bilous M, Morey AL, Armes JE, Bell R, Button PH, Cummings MC, et al. Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134(2):617-624. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-2093-6>
11. Lehmann-Che J, Amira-Bouhidel F, Turpin E, Antoine M, Soliman H, Legres L, et al. Immunohistochemical and molecular analyses of HER2 status in breast cancers are highly concordant and complementary approaches. *Br J Cancer* 2011;104(11):1739-1746. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.135>
12. Muller KE, Marotti JD, Memoli VA, Wells WA, Tafe LJ. Impact of the 2013 ASCO/CAP HER2 Guideline Updates at an Academic Medical Center That Performs Primary HER2 FISH Testing: Increase in Equivocal Results and Utility of Reflex Immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 2015; 144(2):247-252.
13. Diniz G, Irkkan Ç, Kelten C, Özekinci S. HER2 değerlendirmesindeki ipucu ve tuzaklar. *Tepecik Eğit Hast Derg* 2015;25(1):7-12.