

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MİDE VE ÖZEFAGUS KANSERİ TANILI HASTALARDA
C-erbB-2 DÜZEYİ**

Dr.Serkan CERRAH

Tez Yöneticisi

Prof.Dr.Salim Başol TEKİN

Erzurum – 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	II
SUMMARY	III
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Etyopatogenez	3
Genetik Faktörler	4
Yaş ve Cins	7
Kanserin Moleküler Genetik Temelleri	8
Onkogeniz Aktivasyonu ve Kanserle İlişkisi	8
Büyüme Faktörleri ve Büyüme Faktör Reseptörleri	9
Kanser Gelişiminde Rol Alan Büyüme Faktörleri	10
Kanser Hücrelerinde C-erbB-2 Ekspresyonu	13
MATERYAL VE METOD	17
Materyal	17
Metod	17
BULGULAR	20
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	41
ONAY	50

MİDE VE ÖZEFAGUS KANSERİ TANILI HASTALARDA C-erbB-2 DÜZEYİ

ÖZET

Çalışmada, Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki özefagus ve mide kanserlerinde, c-erbB-2 ekspresyonunun sıklığını ve patolojik parametrelerle ilişkisini ortaya çıkarmak amaçlandı.

Çalışmaya 2000-2007 yılları arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Göğüs Cerrahisi kliniklerinde tanı almış ve operasyona alınmış, 25 özefagus kanseri ve 25 mide kanseri hastası olmak üzere toplam 50 hasta alındı ve bunlar retrospektif olarak incelendi. Patoloji laboratuvarından bu vakalara ait, histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi, tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı durumu, uzak metastaz varlığı gibi parametreler raporlardan belirlendi. Patoloji laboratuvarı preparat arşivinde bulunan, hazır preparatlar yeniden incelendi. İmmünohistokimyasal boyanma için uygun olanları, parafin blok arşivinden seçilerek immünohistokimya işlemine tabi tutuldu. C-erbB-2 için pozitif boyanma, kesin membranöz boyanmaya göre değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 25 özefagus kanserli vakanın, 6 (%24)'sında, 25 mide kanserli vakanın 7 (%28)'sinde c-erbB-2 pozitifliği tesbit edildi. C-erbB-2 ekspresyon skorları arasındaki ilişki Ki-kare testi uygulanarak değerlendirildi. Özefagus kanseri vakalarının, diferansiyasyon dereceleri (p:0,447), tümör invazyon derinliği (p:0,067), lenf nodu metastazı (p:0,461) ile c-erbB-2 pozitifliği arasında, istatistiksel olarak ilişki tesbit edilemedi. İstatistiksel ilişki olmamasına rağmen, özefagus kanseri vakalarında, iyi diferansiye ve lenf nodu tutulumu olan vakalarda c-erbB-2 pozitifliği görüldü. Mide kanseri vakalarının, diferansiyasyon dereceleri (p:0,083), tümör invazyon derinliği (p:0,262), lenf nodu metastazı (p:0,629), Lauren sınıflaması (p:0,373) ve WHO sınıflaması (p:0,748) ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak ilişki tesbit edilemedi. İstatistiksel ilişki olmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitifliği olan vakaların hepsinde lenf nodu tutulumu mevcuttu ve hepsinin Lauren sınıflamasına göre intestinal, WHO sınıflamasına göre tubuler tipte olduğu görüldü.

Sonuç olarak, özefagus ve mide kanserlerinin c-erbB-2 ekspresyon oranlarının meme kanseri vakalarına benzer oranlarda olduğu görüldü.

THE LEVEL OF C-erbB-2 IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL AND GASTRIC CANCER

SUMMARY

In this study, we aimed to reveal the prevalence of c-erbB-2 expression in gastric and esophageal cancers in Eastern Anatolia Region and their relationships with pathologic parameters.

Total 50 patients diagnosed as cancer and undergone to the operation, 25 of them had esophageal cancer and 25 of them had gastric cancer, in Internal Medicine Clinic, General Surgery Clinic and Thorax Surgery Clinic were included in the study, and these were examined retrospectively. From pathology laboratories, the parameters belonging to these cases, such as histologic type, the degree of differentiation, the depth of tumor invasion, the situation of lymph node metastasis, were determined from the reports. The preparations which are in pathology laboratory preparation archives were reexamined. Those that are suitable for immunohistochemical stain were chosen from paraffin block archive, and they were undergone to immunohistochemical process. For c-erbB-2 positive staining were evaluated according to certain membranous staining.

In 6 (24%) of 25 patients with esophageal cancer and 7 (28%) of 25 patients with gastric cancer the positivity of c-erbB-2 was detected. The relationship among c-erbB-2 expression scores was evaluated by using Chi-square test. There was no statistical relationship among differentiation degrees ($p=0.447$), and the depth of tumor invasion ($p=0.067$), and lymph node metastasis ($p=0.461$) and c-erbB-2 positivity. Although there was no statistical relationship, in esophageal cancer cases, the positivity of c-erbB-2 of the cases who had lymph node involvement and well differentiated tumors were noticeable features. There was no statistical relationship between c-erbB-2 positivity and WHO classification ($p=0.748$), Lauren Classification ($p=0.373$), lymph node metastasis ($p=0.629$), the depth of tumor invasion ($p=0.262$) and differentiation degrees ($p=0.083$), of gastric cancer cases. Although there was no statistical relationship, presence of lymph node involvement and tubular type according to WHO classification in all cases with c-erbB-2 positivity were noticeable features.

In conclusion, it was observed that expression rates of c-erbB-2 of gastric cancers and esophageal cancers were similar to those of breast cancer cases.

GİRİŞ VE AMAÇ

Özefagus kanseri geç belirti veren, özefagus boyunca hızla yayılan, hastaların hekime geç başvurduğu, çoğunlukla erken dönemde teşhisi zor olan bir hastalıktır (1,2).Özefagus kanseri insidansında, bölgesel farklılıklar vardır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde daha sık gözlenmektedir. Özefagus kanseri bütün kanserler arasında %1,5-%2, gastrointestinal kanserler arasında %7 oranında görülmektedir. İran, Çin, Güney Afrika, Amerika Birleşik Devletleri, Seylan, Normandiya, Britanya ve ülkemizde Doğu Anadolu Bölgesinde sık rastlanmaktadır (3,4).

Özefagus squamöz hücreli kanserin etyolojisinde, tütün ve alkol kullanımı, N-nitrozaminler, çinko ve molibden gibi mineral eksiklikleri, akalazyza, avuç içinin ve ayak tabanının hiperkeratozisi ile karakterize olan tylozis, kostik darlıklar, Plummer-Winson sendromu ve insan papilloma virüsü rol oynar. Özefagus adenokarsinomunun risk faktörleri arasında, gastroözefageal reflü ve Barrett özefagusu yer alır (3,5).

Mide kanseri en sık rastlanan kanserlerden birisidir. Görülme sıklığı coğrafi farklılıklar gösterir. Japonya, Şili, Finlandiya, Kostarika, Kolombiya, Portekiz, Rusya ve Bulgaristan gibi ülkelerde sık görülür. Batı Avrupa, Yeni Zellanda, Avusturalya daha nadir görüldüğü ülkelerdir. Türkiye’de gastrointestinal kanserler arasında ilk sırada gelirken, tüm kanserler arasında ise dördüncü sırada yer alır. Sağlık Bakanlığının son istatistiklerine göre, Erzurum’da mide kanseri erkeklerde ilk sırayı, kadınlarda ikinci sırayı almaktadır (4).

Mide kanseri oluşumunda rolü olan sebebler arasında, çevresel, genetik, ailesel faktörlerin yanısıra, helicobacter pylori ve beslenme alışkanlıkları yer almaktadır (6-8).

Mide ve özefagus kanserlerinde, bugüne kadar etyoloji, erken tanı, prognoz ve takip açısından birçok labaratuvar yöntemi araştırılmıştır. Ancak henüz mide ve özefagus kanserine spesifik tanı, takip ve prognoz belirlenmesinde kullanılabilecek bir belirteç tespit edilememiştir (9,10).

C-erbB-2 (HER-2/neu), kromozom 17q21 de haritalanmış, 185 kDa molekül ağırlıklı, 1255 aminoasitli bir transmembran glikoproteini kodlayan bir protoonkogendir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, c-erbB-2 protoonkogeni ve kanserlerdeki overekspresyonu araştırılmıştır. Meme, over, mide, özefagus, akciğer adenokarsinomu, endometrium, baş boyun squamöz hücreli karsinom, prostat, pankreas kanserleri buna örnek olarak verilebilir (11-18).

Meme kanserinde c-erbB-2 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (19). Akciğer adenokarsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu olan hastaların kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15).

Mide kanserli hastalarda, c-erbB-2 overekspresyonu gösteren hastaların, göstermeyen hastalara göre düşük sağkalım oranına sahip olduğu ve c-erbB-2 over ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (19,20). Özefagus adenokarsinomlu hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, hastalardaki c-erbB-2 over ekspresyonunun, kötü prognozla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (46). Özefagus squamöz hücreli kanserli hastalarda yapılan başka bir çalışmada, c-erbB-2 pozitifliğinin, yeni bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmektedir (52).

Mide ve özefagus kanserli hastalarda, yapılan çalışmalarda, farklı oranlarda c-erbB-2 ekspresyonu tesbit edilmiştir.

Bu çalışmada, Erzurum ve çevresinde sık olarak karşılaşılan özefagus ve mide kanserlerinde, c-erbB-2 ekspresyonunun, immünohistokimyasal çalışma ile sıklığı ve patolojik parametrelerle ilişkisini ortaya çıkarmak amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Özefagus kanseri geç belirti veren, özefagus boyunca hızla yayılan, hastaların hekime geç başvurduğu, çoğunlukla erken dönemde teşhisi zor olan bir hastalıktır (1,2). Özefagus kanseri bütün kanserler arasında %1, gastrointestinal kanserler arasında %7 oranında görülmektedir. Özefagus kanseri insidansında, bölgesel farklılıklar vardır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde, daha sık gözlenmektedir. İran, Çin, Güney Afrika, Amerika Birleşik Devletleri, Seylan, Normandiya, Britanya ve ülkemizde Doğu Anadolu Bölgesinde sık rastlanmaktadır (3,4). Sık görüldüğü bölgelerde en sık squamöz hücreli kanser görülürken, batı ülkelerinde adenokarsinom oranı giderek artmaktadır.

Mide kanseri en sık rastlanan kanserlerden birisidir. Görülme sıklığı bölgeden bölgeye büyük oranda değişir. Japonya, Şili, Finlandiya, Kostarika, Kolombiya, Portekiz, Rusya ve Bulgaristan gibi ülkelerde sık görülür. Batı Avrupa, Yeni Zellanda, Avusturalya daha nadir görüldüğü ülkelerdir. Türkiye’de gastrointestinal kanserlerde ilk sırada, tüm kanserlerde dördüncü sırada yer alır. Sağlık Bakanlığının son istatistiklerine göre Erzurum’da mide kanseri erkeklerde ilk sırayı kadınlarda ikinci sırayı almaktadır (4).

Etyopatogenez

Özefagus squamöz hücreli kanserin etyolojisinde, tütün ve alkol kullanımı, N-nitrozaminler, çinko ve molibden gibi mineral eksiklikleri, akalazya, avuç içinin ve ayak tabanının hiperkeratozisi ile karakterize olan tylozis, kostik darlıklar, Plummer-Winson sendromu ve insan papilloma virüsü rol oynar. Özefagus adenokarsinomunun risk faktörleri gastroözefageal reflü ve Barrett özefagusu varlığıdır. Barrett özefaguslu olgularda kanser riski normal popülasyona oranla 30-40 kez artmıştır. Bir yıl sonunda 100 Barrett özefaguslu hastadan, bir tanesinde kanser gelişir (3,5).

Mide kanserinin etyolojisinde, çevresel faktörler, beslenme alışkanlıklarından çok sıcak yeme, tuzlu yağlı, tütsülenmiş gıda tüketiminin fazlalığı, taze sebze ve meyvenin az tüketilmesi, atrofik gastrit, serum pepsinojen düzeyinin düşük olması, Helikobacter Pylori infeksiyonu, pernisiyöz anemi, parsiyel gastrektomi ve genetik faktörler suçlanmaktadır (6,7).

Genetik Faktörler

Kanser, uzun zaman süreci içinde, genetik materyalin mutasyonlar etkisi ile hasara uğraması sonucu oluşur. Malign dönüşüme yol açan bu mutasyonlar, etkilendikleri hücresel mekanizmalara göre, büyüme ve hücre üreyişini teşvik eden protoonkogenlerin aktivasyonu, hücre çoğalmasını denetleyen tümör baskılayıcı genlerin inaktive olması, programlanmış hücre ölümü, apoptozisin engellenmesi ve DNA onarım enzimlerinin inaktivasyonu olarak sınıflandırılabilir. Karsinogenezis, bu yaşamsal hücresel yönetim ve denetim mekanizmalarının birer birer devre dışı kalması sonucu kontrolsüz hücre çoğalması, çevre dokuların invazyonu ve uzak organlara metastaz sürecini kapsar (8,9).

Normal hücre büyümesini teşvik eden genler, protoonkogenler olarak bilinir ve nokta mutasyonları, amplifikasyon veya regülasyonun bozulması ile bu genler onkogenlere dönüşürler. Mutasyon hasarı sonrası protoonkogenler fonksiyon kazanımıyla tanımlanırken, bir diğer kanser geni sınıfı olan tümör baskılayıcı genler, maligniteye fonksiyon kaybıyla katkıda bulunurlar. Onkogenler aktive olduklarında, kanser oluşumunu indükleyen proteinlerin yapımını artırırken, tümör baskılayıcı genlerse işlevleri bloke edildiğinde, kansere neden olurlar. Onkogen aktivasyonu tümörün invazyonu, metastazı ve anaplastik özellik kazanmasını sağlamaktadır (34).

Tümör Süpresör Genler (TSG) hücresel proliferasyonu baskılar ve her biri ayrı yollarda fonksiyon görürler. Tek bir anormal tümör baskılayıcı alelin varlığı kanser oluşumu için yeterli olmayıp diğer genetik bölgelerde de lezyonların varlığı gereklidir. TSG'lerde her iki alelde mutasyon varsa gen heterozigotluğunu kaybeder ve mutasyon açısından homozigot olur, buna LOH (loss of heterozygosity: Heterozigosite kaybı) denir. TSG'lerde olan fonksiyon kaybı düzensiz hücre büyümesi ile sonuçlanır ve onkojenik özellik kazanmasına neden olur (23).

Gastrointestinal kanserlerin çoğunluğu, mukozaya zarar veren ve mukozanın kendini onarma kabiliyetini engelleyen çevresel faktörler sonucu gelişir. Bu cevap kısmi olarak protoonkogenlerin ve TSG'lerin ürünleri olan inhibitör ve stimülatör faktörler tarafından salgılanır. Normal gastrointestinal epitel hücrelerin, invaziv kansere dönüşümünün moleküler temeli, daha yeni yeni aydınlanmaktadır. Bugüne kadar gastrointestinal tümörlerde bulunan kromozomal değişiklikler tam olarak tanımlanmamıştır ve uzun süredir kullanılmakta olan geleneksel sitogenetik teknikler,

tümör hücrelerinden elde edilen mitotik hücrelerin sayısının düşüklüğü nedeniyle tam başarılı olamamaktadır. Kolonik karsinogeneze benzer olarak, hem onkogenleri hemde TSG'leri içeren çok sayıda genetik aberasyonlar tanımlanmıştır. TSG ile ilgili olarak 1p,5q,7q,12q,13q,17p,18q ve Y kromozamlarındaki heterozigosite kaybının (LOH), p53 ve DCC (deleted in colorectal carcinoma), APC (Adenomatosis polypozis coli) genlerindeki inaktivasyonu, mide kanserli hastalarda değişik oran ve sıklıkta rastlanmaktadır. Onkogenlerden c-Ki-ras, c-erbB-2,K-sam, hst/int-2,c-met ve c-myc genlerindeki mutasyonlar, amplifikasyonlar veya over ekspresyonlar mide kanserinin patogenezinde değişik sıklıklarda yer alır (23).

Özefagus kanserli hastalarda, TSG'lerden p53 ve Ki67 ve onkogenlerden c-erbB-2,hst/int-2 özefagus karsinogenezisinde rol almaktadır. Tümör baskılayıcı gen p53, squamöz hücreli karsinomların %50'sinde anormaldir. Bu bulgunun, tütün ve alkol kullanımı ile korelasyon içinde olduğu bilinmektedir. Barret özefagusundaki p53 mutasyon sıklığı, mukozadaki displazinin derecesi arttıkça artış göstermektedir. Bununla birlikte, kolorektal adenokarsinomadan farklı olarak, özefagus karsinomalarında K-RAS mutasyonları enderdir (24).

Mide kanserli hastalarda p53 geni mutasyonları ile tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve kötü klinik sonuç arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (25). APC gen mutasyonları, mide lezyonlarının adenomatöz lezyonlarında tespit edilmiş ve bu durum bu mutasyonların erken karsinogeneze rol oynadığına işaret etmektedir (26).

Epidermal growth faktör (EGF), ona yakın peptid transforming growth faktör-alfa ve onların ortak epidermal growth faktör reseptörü (EGFR), gastrointestinal mukozada hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun kontrolünde önemlidir ve gastrik karsinogeneziste önemli rol aldığı düşünülebilir. Aynı tümörde, bu reseptörün ve onun ligandı olan EGF'nin birlikte bulunması kötü prognoza işaret eder (27). Mide kanserlerinin önemli bir kısmında (özellikle iyi diferansiye kanserlerde), EGFR, EGF ve c-erbB-2 onkogeninin ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (28). Özefagus squamöz hücreli kanser ve adenokarsinomlarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (46,52). Genelde c-erbB-2 ekspresyonu gösteren tümörler, lenfatik invazyonu ve metastazları daha erken yapar ve küratif rezeksiyon sonrası kısa sağ kalımla beraberlik gösterir (28).

Diğer gastrointestinal kanserlerden farklı olarak, çalışmaların çoğu K-sam ve C-myc mutasyonlarının mide ve özefagus kanserlerinde nadir olduğunu ortaya koymuştur (29). Mide kanserlerinin diffüz büyüme paternlerinin, E-cadherin gen mutasyonları ile birlikteliği saptanmıştır. Bu gen, bir hücre yüzeyi yapışma molekülünü kodlamaktadır (30). Mikrosallit instabilitesi ve mutator fenotip gelişimi DNA tekrarlarındaki değişimi temsil eder ve mide tümörlerinin 1/3'ünde saptanır. Özellikle kötü diferansiye tümörlerde bu durum ileri evre hastalıkta siktir ve 5q,17p lokuslarında kromozomal kayıplarla birlikteliği saptanır. Fakat TSG mutasyonlarıyla birliktelikleri yoktur (31).

Tablo 1:Mide ve Özefagus Kanserlerinde Genler ve Kromozomlardaki Değişiklikler

Gen Lokusu	Nükleotidler (kb)	Kromozomlar	Ağırlık (kDa)	Genetik değişiklik	Görüldüğü kanserler
Onkogenler					
K-ras	50	12P12.1	NDA/21	Mutasyon	Mide
C-erB-2	NDA	17q21-q22	138/gp185	Amplikasyon	Mide,özefagus
hst-1	11	11q13.3	22/22	Amplikasyon	Mide,özefagus
int-2	10	11q13	27/27,5-31,5	Amplikasyon	Mide,özefagus
met	NDA	7q31	155,5/gp190	Amplikasyon	Mide
myc	6-7	8q24	49/64-67	Amplikasyon	Mide
Tümör Supresör Genler					
P53	12,5	17p13.1	43.5/53	LOH,mutasyon	Mide,özefagus
APC	120	5q21	312/≈300	LOH,mutasyon	Mide
DCC	1400	18q21	153/gp175-200	LOH,mutasyon	Mide
RB 1	180	13q14.2	106/105	Mutasyon	Mide
E-Cadherin	100	16q22.1	97.5-120	Mutasyon	Mide
Kromozomlardaki heterozigsite kaybı		1p,5q,7q,12q,13q,17p,18q,Y			Mide

Yaş ve Cins

Özefagus kanseri, yaşlı erkeklerde 5.ve 6. dekatta daha sık görülmesine rağmen, bronkojenik karsinomda olduğu gibi kadınlarda sigara tüketiminde artışına paralel olarak kadın ve daha genç hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

Özefagusun kanserlerinin %95'ini squamöz hücreli karsinoma, %3-5'ini adenokarsinoma oluşturur. Batı ülkelerinde adenokarsinom görülme sıklığı giderek artmaktadır. Ayrıca melanom, lenfoma, leimyosarkom, fibrosarkoma, rabdomyosarkoma ve lenfosarkoma gibi çok sayıda ender görülen tümörleri de vardır. Squamöz hücreli kanserler çoğunlukla multisentrikler ve %25'inden fazlasında senkron tümör bulunur. İntramukozal evreden öteye invazyon intraepitelyal yayılma, direk stromal invazyon ve intraduktal yayılma ile olur. Özefagusun alt 1/3'ü ve kardiada en sık adenokarsinom bulunur. Adenokarsinomlar tanı konulduğunda invazivdirler, multisentrik değildirler ve proksimal submukozal ve distal subserozal yayılımları sıktır.

Özefagus kanserleri servikal özefagusta %8, üst torasikte özefagusta %3, orta torasik özefagusta %32, alt torasik özefagusta %25, kardiada %32 oranında görülürler.

Mide kanseri yaş ile sıkı ilişkilidir. Sıklıkla 5.ve 7. dekatlar arasında ve düşük sosyoekonomik gruplarda ortaya çıkar. Hastalık insidansının yüksek olduğu ülkelerde daha erken yaşlarda pik yapar. Erkek kadın oranı yaklaşık 2/1 olarak bulunmuştur.

Mide kanserleri, WHO klasifikasyonu ile morfolojik özelliklerine göre 5 tipe ayrılırlar. Bunlar adenokarsinom, adenosquamöz karsinom, squamöz hücreli karsinom, indifferansiye karsinom ve sınıflandırılmayan karsinomlardır. Adenokarsinomlar %90-95 oranında görülürler ve diferansiyasyon derecelerine göre papiller, tübüler, musinöz ve taşlı yüzük hücreli tümörler olarak 4 ayrı paterne ayrılırlar.

Mide kanserlerinin en sık yerleştiği bölge antrapilorik bölgenin küçük kurvatur tarafı olup, lokalizasyonları sıklık sırasına göre, %50-60'ı pilor ve antrumda, %25'i kardiada ve geri kalanı mide korpusu ve fundusundadır.

Lauren tarafından, mide kanserleri intestinal ve difüz tip olarak ikiye ayrılmıştır. İntestinal tip selüler yapısıyla tanınırken, difüz tip büyüme paterni ile tanımlanır. Polipoid ve süperfisyal karsinomlar intestinal tipe, linitis plastica ise difüz tipe girer. Ülseratif tümörler ise her iki tipede girebilir. İntestinal tipin prognozu daha iyidir ve hastalık insidansının yüksek olduğu alanlarda daha sık görülür. İntestinal sistemin etyolojisinde, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonlar rol alır.

Diffüz tipte prekanseröz lezyonlar rol oynamazken, endemik alanlarda sık olarak bulunur.

Mide kanserlerinin gastrik duvardaki derinliği, prognoz üzerine belirgin olarak etkilidir. Gastrik seroza tutulmuşsa, prognoz belirgin biçimde kötüleşir. Erken mide kanseri perigastrik lenf ganglionuna metastazı olup olmadığına bakılmaksızın, mukoza ve submukozada sınırlı lezyon olarak tanımlanır. İlerlemiş mide kanseri, submukoza altında muskularis mukozanın tutulduğu ya da daha fazla ilerlemiş neoplazmalar olarak tanımlanır.

Kanserin Moleküler Genetik Temelleri

Kanserin moleküler genetik temelinin anlaşılması için, son yıllarda birçok araştırma yapılmış ve bu konuda kayda değer ilerlemeler sağlanmıştır. Karsinogenezisin temelinde ölümcül olmayan genetik hasar vardır. Malign dönüşüme yol açan bu genetik hasar etkiledikleri hücresel mekanizmalara göre 4 gruba ayrılabilir. Bunlar büyüme ve hücre çoğalmasını teşvik eden protoonkogenlerin aktivasyonu, hücre çoğalmasını denetleyen tümör baskılayıcı genlerin inaktive olması, programlanmış hücre ölümü ve apoptozu düzenleyen genler ve DNA onarım enzimlerinin inaktivasyonu olarak sıralanabilir.

Karsinogenezis, bu yaşamsal hücresel yönetim ve denetim mekanizmalarının birer birer devre dışı kalması sonucu kontrolsüz hücre çoğalması, çevre dokuların invazyonu ve uzak organlara metastaz sürecini kapsar.

Onkogen Aktivasyonu ve Kansere İlişkisi

Onkogenler, hücre çoğalmasını yöneten protoonkogenlerin fizyolojik gereksinimlerinin ötesinde, proliferasyona yol açacak şekilde mutasyona uğramaları ile aktive olurlar. Hücre bu genetik değişimle, daha önce sahip olmadığı bir fonksiyon kazanmış olur. Onkogenler, normal hücrelerin malign transformasyonuna neden olurlar ve her zaman malignensi ile ilişkilidir. Hücresel veya retroviral kaynaklı olabilirler ve genel olarak, kanserde birden fazla onkogen anormal olarak aktif durumdadır. Retroviral onkogenler (v-onc) hayvan tümörlerinden elde edilmiş, hızlı transforme edici retrovirüslerde ilk olarak keşfedilmişlerdir ve bu şekilde yaklaşık 20 çeşit onkogen tanımlanmıştır. Hücresel onkogenler (c-onc), kanser hücrelerinden DNA elde edildikten

sonra, bu DNA'ların normal hücrelere sokulması ve böylece hücrelerin malignleşmesi yoluyla keşfedilmiştir ve yine bu yolla 20'den fazla onkogen tanımlanmıştır. İnhibitör genler, hücre proliferasyonunu inhibe eden proteinleri üretirler. Bu genlerdeki anormallikler, anormal hücre proliferasyonuna yol açar. Protoonkogenlerin bilinen tüm onkogenlerin kaynağı olduğu düşünülmektedir. Protoonkogenler, retroviral transdüksiyon ile (v-*onc*) veya insitu davranışları değiştiren ve onları hücrel onkogenlere çeviren (c-*onc*) etkilerle onkogenik hale gelebilir.

Onkogen aktivasyonları nokta mutasyonları, kromozom translokasyonu ve gen amplifikasyonu sonucu gerçekleşebilir. Nokta mutasyonuna ras onkoproteinleri, kromozom translokasyonuna (8;14) translokasyonu sonucu c-*myc* aktivasyonu, gen amplifikasyonuna meme kanserindeki c-*erB-2* örnek verilebilir.

Onkogenler, hücre çoğalmasını uyarıcı büyüme faktörlerinin hücre membranı üzerindeki reseptörlere bağlanmasından, nükleus içinde hücre bölünmesi ile ilgili genetik materyalin transkripsiyonuna kadar tüm aşamaları etkileyen proteinleri kodlar.

Amplifikasyon, bir genin çok sayıda kopyasının yapılmasıdır. Bu durum büyümenin bazı fazlarında da oluşur, fakat bir genin transkripsiyon kontrolünü kaybettiği hallerde de oluşabilir. Protoonkogenlerin ürünlerinin aşırı ekspresyonu nedeniyle aktive olmaları, DNA dizilerinin reduplikasyonu ve amplifikasyonu sonucu olabilir. Bu tip bir amplifikasyon, tümör hücrelerinde protoonkogen oluşumuna neden olur. Nöroblastomdaki N-*myc* geni ve meme kanserindeki c-*erB-2* gen amplifikasyonuna örnek olarak verilebilir. Bu genlerin amplifikasyonu tümörlerdeki kötü prognozla ilişkilidir. Küçük hücreli akciğer karsinomunda, L-*myc* ve N-*myc* amplifikasyonu karsinomun progresyonu ile ilişkilidir (32).

Büyüme Faktörleri ve Büyüme Faktör Reseptörleri

Büyüme faktörleri hücre çoğalmasını ve diferansiasyonunu uyarıcı polipeptid yapısındaki moleküllerdir. Hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörleri uyararak etki gösterirler. Kanser gelişiminde bir çok büyüme faktörü ve reseptörlerdeki regülasyon bozukluğu, kanserli hücrelerin kontrolsüz çoğalmalarında önemli rol oynamaktadır. Büyüme faktörlerinin üretimi, hücre yüzeylerindeki reseptör ekspresyonu ve neden oldukları hücre içi mitojenik uyarıcı yollarındaki düzensizlikler, tümör progresyonunda etkin patogenetik mekanizmaları oluşturur. Yapılan araştırmalar sonucunda, birçok

onkogenin mutasyona uğramış büyüme faktörleri veya bunların hücre dışından uyarılmaya gerek duymaksızın, sürekli aktif kalan reseptörlerden kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır.

Büyüme faktörlerinin resöptörleri, faktöre özel iyon kanalları, GTPaz ilişkili reseptörler, protein kinaz ilişkili reseptörler olmak üzere üç ana grupta toplanır. Büyüme faktörlerinin büyük çoğunluğu, protein kinaz ilişkili reseptörleri uyararak etki gösterir. Bu reseptörler ligand bağlayan hücre dışı bölüm, transmembran segment ve hücre içinde tirozin kinaz aktivitesine sahip bölüm olmak üzere üç yapıdan oluşur. Reseptör uyarıldığında, hücre içi bölümündeki tirozin molekülleri otofosforilasyona uğrar. Bu fosforillenmiş tirozin kalıntılarının ana görevi, enzimin katalitik parçalarına hücre içi substratların bağlanmasını kontrol etmektir. Böylece moleküler sinyalizasyonda rol oynayan birleşiklerin bu segmentlere bağlanmasını düzenler.

Büyüme faktörleri, vücuttaki tüm hücreler tarafından salınabilir. Çevre hücrelerdeki reseptörlerin uyarılması, parakrin etki olarak adlandırılır. Büyüme faktörünün üretilip salındığı hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerin, aynı hücre tarafından salgılanan faktörlerce uyarılması ise otokrin etki olarak nitelenir. Normal olarak dışarıdan gelmesi gereken uyarının, hücrenin kendisi tarafından üretilmesi kanser hücrelerinin, dokuların düzen ve bütünlüğünü değiştiren önemli bir mekanizmadır.

Büyüme faktörleri, durağan hücrelerin hücre siklusuna girmelerinin yanı sıra, bazı hücrelerin yaşamlarını sürdürmesini de destekler. Bunun bir yolu fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K) enzimini aktive ederek, bu hücrelerin apoptozis yolu ile ortadan kalkmasını engelleyip, büyümeyi sürdürmesini sağlamak şeklindedir.

Kanser Gelişiminde Rol Alan Büyüme Faktörleri

1)PDGF (Platelet Derived Growth Factor): PDGF ailesi büyüme faktörleri mezenkim kökenli hücreler için önemli mitojenik etkiye sahip moleküllerdir. PDGF reseptörleri, özellikle bağ dokusu, düz kas hücreleri ve vasküler endotelial hücrelerin yüzeyinde yer alır. PDGF β zincirini kodlayan protoonkogen SIS, özellikle low grade astrositom ve osteosarkomlar olmak üzere çoğu tümörlerde fazla üretilmiştir.

2)IGF(İnsülin Like Growth Factor):Bu grupta IGF-1, IGF-2 ve İnsülin olmak üzere, üç tane peptid yapıda hormon yer alır. Tek başlarına mitojenik etki

göstermeselerde, progresyon faktörü olarak rol oynarlar. Meme kanserinde, insülin reseptörlerinin sayısındaki artmanın progresyonda rolü olabileceği düşünülmektedir.

3)FGF (Fibroblast Growth Factor): Fibroblast büyüme faktörü ailesi, polipeptid yapıda önemli büyüme ve diferansiyasyon etkili moleküller içerir. Her ne kadar ilk olarak mezodermal hücreler üzerindeki etkileriyle tanınmış olsalarda, epitelyal tümörlerin gelişiminde de rol oynarlar.

4)TGF β (Transforming Growth Faktor β):TGF β reseptör kompleksi birçok tümörde inaktive olduğu gösterilmiş önemli bir büyüme faktörüdür. Karakteristik mutasyonlar kolon ve mide kanserinde gösterilmiştir.

5)Epidermal büyüme faktör ailesi: Epidermal büyüme faktörü reseptörünü bir grup benzer yapıda ligand uyarır. TGF α ve Epidermal Growth Faktör (EGF) bu grup içinde en yaygın tanımlanmış büyüme faktörleridir. EGF reseptörü, yapısal olarak benzerlikler taşıyan 4 üyeli c-erbB reseptör ailesinin ilk tanımlanmış üyesidir. Bu ailedeki diğer reseptörler, c-erbB-2(HER-2/neu), c-erbB3 (HER-3),c-erbB4(HER-4)'dür. Bu reseptörler ligand ve substrat özgülüğü nedeniyle farklılıklar göstermesine rağmen uyarıldıklarında homodimerler veya heterodimerler oluşturarak birlikte etkileşim gösterirler. Bu reseptörlerin onkojenik versiyonları, büyüme faktörüne (TGF α veya EGF) bağlanmaksızın oluşturduğu, dimerizasyon ve aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir. C-erbB reseptör ailesinin spesifik ligandı bilinmeyen tek üyesi c-erbB-2 dir (33).

EGF reseptörü (HER-1), birçok epitelyal hücrenin yüzeyinde artmış sayıda bulunur. Aynı hücrelerde TGF α üretimi de artmıştır. Örnek olarak, EGF reseptörleri normal bağırsak epitelinde fizyolojik olarak eksprese edilir. TGF α kolon epitel hücreleri için fizyolojik büyüme stimülanı olarak etki yapar (34).

C-erbB-2 (HER-2/neu)

C-erbB-2, kromozom 17q21 de haritalanmış, 185 kDa molekül ağırlıklı, 1255 aminoasitli bir transmembran glikoproteini kodlayan protoonkogendir. Bu protoonkogen, tirozin kinaz aktivitesi gösteren bir protein kodlar. C-erbB reseptörleri hücre membranında lokalize olmuştur ve reseptörlerin hepsi ekstraselüler büyüme faktör ligand bağlayan kısım, lipofilik transmembran segmenti ve düzenleyici karboksi terminal segmenti, intraselüler tirozin kinaz alanı gibi kısımlardan oluşur.

C-erbB ailesi, insan fetüsünde sinir sistemi, kemik, kas, akciğer ve intestinal epitelyumda saptanmıştır ve embriogeneze önemli rol oynamaktadır

C-erbB proteinleri, plazma membranında monomerler şeklinde bulunur. C-erbB aktivasyonu genellikle ligandlar ve C-erbB ailesinin diğer reseptörleri olarak adlandırılmış küçük moleküllerin varlığına bağlıdır. C-erbB reseptör proteinleri monomerler ve üzerine ligand bağlayan homodimer veya heterodimer formundadır. C-erbB ligantları büyüme faktör molekülleridir. C-erbB-2 geniş spesifitede reseptör geliştirir ve özel bir ligandı yoktur.

C-erbB sinyalleri, ligandlar ve büyüme faktörleri ile alınır, reseptörler ve transkripsiyon faktörleri ile selüler bilgi oluşur, en son olarak hücre diferansiasyonu şeklinde hücrede cevap oluşturur. Biyolojik mesajların iletimi sırasında reseptör dimerizasyonu önemlidir. Bu işlemlerin yönetimi c-erbB-2 tarafından yapılmaktadır. Dimerizasyon, reseptörlerin tirozin kinaz aktivasyonuna yol açar.

EGFR ailesindeki diğer reseptörlerin aksine, c-erbB-2'nin ligandı bilinmemektedir. Bu yüzden c-erbB-2'nin bir reseptör alt birimi gibi davrandığı ve ligand bağlanmaksızın aktivitesini değiştirebildiği kabul edilmektedir. Değişik ligandlar ve değişik hücre içi sinyal yolları ile etkileşim birbirinden çok farklı sinyallerin iletimini mümkün kılar. C-erbB-2 aktivasyonuna bağlı olarak PLC/PI-3 kinaz, ras/MAP kinaz, JAK/STAT, src ve strese bağlı aktifleşen kinaz gibi birçok değişik sinyal yolunun uyarıldığı, c-erbB-2'nin aynı zamanda GAP ve shc gibi sinyal molekülleri ile etkileştiği gösterilmiştir. C-erbB-2 ile ras sinyal yolu arasındaki etkileşimin, tümör hücrelerinin çoğalma hızını değiştirdiği bildirilmiştir. Bu gözlemler tümör patogeneğinde, farklı onkogenlerin işbirliğinin önemini göstermektedir.

C-erbB-2 molekülü üzerinde hem düşük, hemde yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri yer alır. Molekülün onkogenetik potansiyeli de, bu sayede değişik ligandlara bağlanabilmesinden kaynaklanır. Çalışmalar, c-erbB-2'nin, bu ailedeki tüm ligandlar için afinitesi düşük, ama spesifitesi yüksek bir reseptör olarak davrandığını göstermiştir.

Malign gelişme, C-erbB-2 içeren heterodimerlere bivalent bağlanma ve ligand bağlanmasının uzaması sonucu, sinyal iletiminin uzamasıdır. Bir diğer neden, c-erbB-2'nin lizozomal sindirimi sırasında, siklusa yeniden girmesidir. C-erbB-2 overekspresyonunda sinyalleme, heterodimerler tarafından iletilir. Açıklanan bu nedenlerle, bu potent sinyalleme artışı hücre çoğalması ve malign dönüşümle sonuçlanır

ve onkogenezinin patogenezinde rol oynamaktadır. Plazma membranında c-erbB-2'nin siklusa yeniden girmesi, lizozomda c-erbB-2'nin destrüksiyonuna yol açan insan monoklonal antikoru, trastuzumab (Herceptin) ile bloke olup, bu monoklonal antikor c-erbB-2 overeksprese eden tümörlere karşı inhibitör aktivite sergiler.

EGFR'ün aşırı ekspresyonu, farklı transkriptlerin ortaya çıkmasına neden olan genin yeniden düzenlemeleri (rearrangement), gen amplifikasyonları veya transkripsiyon hızında doğrudan artış gibi, değişik şekillerde gerçekleşebilir. Gözlemler c-erbB-2 aktivasyonunun erken bir olay olduğunu ve invaziv kanserlerin gerçekleşmesi için daha başka genlerde yeni mutasyonların ortaya çıkması gerektiğini göstermektedir.

Kanser Hücrelerinde C-erbB-2 Ekspresyonu

Mide ve özefagus karsinogenezinde, DNA replikasyonundaki hatalar, onkogenlerin etkileri, mutasyonlarla tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, tümör baskılayıcı genleri taşıyan kromozomlardaki heterozigositenin kaybı rol oynamaktadır.

İlk olarak, N-myc onkogeni ile yapılan çalışmalarda protoonkogenlerle, kanserlerin prognozu ve sağkalımla ilişkisi araştırılmıştır. Neuroblastomlu hastalarda N-myc onkogeninin amplifikasyonu tesbit edilmiş ve sağkalımla ve prognozla ilişkisi tesbit edilmiştir (36).

Bazı değişik kanser türlerinde ve meme kanserlerinin yaklaşık üçte birinde c-erbB-2 geninde amplifikasyon veya ekspresyon artışı görülür. Çalışmalar, kanserleşmenin ilk aşamasında epidermal büyüme faktörünün aşırı eksprese olduğunu ve eşzamanlı olarak ortaya çıkan c-erbB-2 aşırı ekspresyonu ile arasında bağlantı bulunduğunu göstermektedir. İki molekülün aşırı ekspresyonu daha kötü prognoz ile ilişkilidir.

C-erbB-2 ekspresyonu farklı kanser türlerinde araştırılmıştır. Meme, over, mide, özefagus, akciğer adenokarsinomu, endometrium, baş boyun squamöz hücreli karsinomu, prostat, pankreas kanserleri, buna örnek olarak verilebilir (11-18). Meme kanserinde c-erbB-2 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Meme kanserli hastalarda, c-erbB-2 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı ve prognoz arasında ilişki tesbit edilmiştir (20).Yine meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, hormon reseptörü negatif, lenf nodu pozitif, yüksek proliferasyon oranı gösterenlerde,

yüksek gradeli hastalarda daha yüksek oranlarda c-erbB-2 ekspresyonu bulunmuştur (33).

Akciğer adenokarsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada, c-erbB-2 ekspresyonu pozitif olan hastaların kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15). Prostat ve mesane kanserleri ile yapılan çalışmalarda, c-erbB-2 ekspresyonunun kısa sağkalımla ilişkisi bulunmuştur (17,18).

C-erbB-2 overekspresyonunun malign hücrelere, p185 ligandı yoluyla potansiyel olarak etki ettiği tanımlanmış olmakla beraber, malign progresyonda c-erbB-2'nin etkisi net olarak anlaşılamamıştır. Buna rağmen yapılan iki çalışma, P185 bağımlı reseptör upregülasyonun, meme kanseri hücrelerinde invazyon ve metastazla ilişkili olduğu bulunmuştur (37,38).

C-erbB-2'nin prognostik ve terapötik değeri, primer olarak meme kanserli hastalarda araştırılmış. C-erbB-2 overekspresyonu olan hastalar ve yüksek p185 ekspresyonu olan hastalar, lenf nodu metastazı, yüksek proliferasyon oranı ve düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur (39,40).

Bazı çalışmalarda, c-erbB-2 overekspresyonunun iyi diferansiye adenokarsinomlarda, az diferansiye adenokarsinoma göre daha sık olarak gözleendiği gösterilmiştir (40,41). Mide kanserlerinde yapılan bir çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu pozitifliğinin, iyi diferansiye tümörlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (42).

Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu pozitif olan tümörlerin, c-erbB-2 overekspresyonu negatif olan tümörlere göre, yüksek derecede proliferasyon, invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (44). Yine meme kanseri hastalarında yapılan başka bir çalışmada, c-erbB-2 ekspresyonu gösteren hastalarda, yüksek proliferasyon oranı, lenf nodu tutulumu, yüksek grade ve tümör invazyonu tesbit edilmiştir (45).

Özefagus squamöz hücreli karsinomlarla yapılan bir çalışmada, retrospektif olarak, c-erbB-2 amplifikasyonu ve hst-1 ve int-2 coamplifikasyon oranları incelenmiş olup, sağkalım oranları, c-erbB-2 amplifikasyonu ve hst1/int2 coamplifikasyonu olan hastalarda, her ikisinin de negatif olduğu hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda, onkogenlerin amplifikasyon ve coamplifikasyonu, özefagus squamöz hücreli karsinomda yeni bir biyolojik indikatör olarak hastaların

prognozunu belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada, c-erbB-2 ve int-2 'nin amplifikasyon oranları ve tümör progresyonu ve metastazla olan ilişkileri incelenmiş, c-erbB-2 amplifikasyonu olan hastaların hepsinde int-2 amplifikasyonu da tesbit edilmiştir. Bu çalışmada int-2 ve c-erbB-2 amplifikasyonlarının, özefagus squamöz hücreli kanserlerde, prognozun belirlenmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (52).

Özefagus adenokarsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu, düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuş, fakat tümör invazyonu ve lenf nodu pozitifliği ile ilişki kurulamamıştır (46).

Mide kanserli hastalarda yapılan çalışmaların sonucu çeşitlilik göstermektedir. Bazı çalışmalarda, c-erbB-2 overekspresyonunun, tümör invazyon derinliğinin, lenf nodu metastazı, lenfatik veya venöz invazyon varlığı ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (41,47,76,79). Yine yapılan başka çalışmalarda, buna zıt olarak, mide kanserli hastalarda, c-erbB-2 overekspresyonu ile serozal invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör evresi arasında ilişki saptanmıştır (20,21).

Mide kanserli hastalarda yapılan başka bir çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu ile serozal invazyon, hepatik metastaz, peritoneal metastaz, lenf nodu metastazı ilişkisi karşılaştırılmış ve c-erbB-2 overekspresyonuyla, serozal invazyon ve lenf nodu tutulumu ile korelasyon tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada c-erbB-2 overekspresyonu ile lenfatik invazyon arasında güçlü bir ilişki tesbit edilmiş ancak hepatik ve peritoneal metastaz ile korelasyon belirlenememiştir (21). Mide kanserli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise c-erbB-2 pozitifliğinin karaciğer metastazı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (81) Mide kanserli hastalarda yapılan başka bir çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu ile serozal invazyon, hepatik metastaz, peritoneal metastaz, lenf nodu metastazı ve lenfatik invazyon çalışılmış ve sonuçlar c-erbB-2 pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (40).

Mide kanserli hastalarda, lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik parametre olup, prognozu kötü yönde etkilemektedir. Mide kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu olanlarda, lenf nodu metastazı oranı yüksek olarak bulunmuş ve c-erbB-2 overekspresyonunun, bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (20).

Başka bir çalışmada ise mide kanserli hastalarda, cisplatin sensitivitesi ve c-erbB-2 ekspresyonu arasında ilişki çalışılmış ve c-erbB-2 overekspresyonu olan hastalarda cisplatin sensitivitesinin arttığı ileri sürülmüştür (54).

Bir başka çalışmada, serum ve idrar c-erbB-2 seviyeleri tümör cerrahisi yapılacak hastalardan, operasyondan önce ve operasyondan 7 gün sonraki değerleri karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda, serum c-erbB-2 seviyelerinin yüksek olmasının, sağkalım sürecini kısalttığı görülmüş, buna dayanılarak, serum c-erbB-2 düzeylerinin bağımsız bir prognostik faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Üriner c-erbB-2 seviyelerinin sağkalımla ilişkisi bulunamamıştır (55).

MATERYAL VE METOD

Materyal

Çalışmaya 2000-2007 yılları arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Göğüs Cerrahisi kliniklerinde, tanı almış ve operasyona alınmış, 25 özefagus kanseri ve 25 mide kanseri hastası olmak üzere toplam 50 hasta alındı ve bunların retrospektif olarak incelenmesi yapıldı. Vakalara ait dosyalardan, demografik veriler ve ameliyat raporlarındaki veriler derlendi ve ameliyat bulguları incelendi. Vakalara ait patoloji raporlarından histolojik tip ve diferansiasyon derecesi, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı durumu, uzak metastaz varlığı gibi veriler bulunarak kaydedildi.

Patoloji laboratuvarı preparat arşivinden alınan hazır preparatlar yeniden incelendi. WHO ve Lauren klasifikasyonuna göre tekrar sınıflandırıldı, kontrolleri yapıldı ve sonuçlar konfirme edildi. Vakalara ait patoloji lamaları tekrar incelendi ve immünohistokimyasal boyanma için uygun olanları, parafin blok arşivinden seçilerek immünohistokimya işlemine tabi tutuldu.

Metod

Vakaların immünohistokimyasal incelemeleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD immünohistokimya ünitesinde yapıldı. İmmünohistokimyasal çalışma için parafin bloklardan hazırlanan 5 mikrometrelik kesitler kullanıldı.

İmmünohistokimyasal olarak c-erbB-2 ekspresyonunun belirlenmesinde (Tablo -2) streptavidin biotin peroksidaz yöntemi kullanıldı (20,21,41,43).

Tablo -2: Çalışmada Kullanılan Antikor ve Yöntemin Özellikleri

Antikor	Firma	Klon	Dilüsyon	İnkübasyon süresi
c-erbB-2	Dako	A0485	1/250	1 saat

Hazırlanan kesitler, rutin deparafinizasyon (Tablo 3) işlemini takiben, immünohistokimyasal inceleme 1/250 dilüsyonda Dako tipi antikor kullanılarak değerlendirme yapıldı. (Tablo 4)

Tablo -3:Deparafinizasyon İşlemi (5 Mikrometrelik Parafin Kesitlerde)

1-70 derecede 45 dakika bekletilme
2-5 dakika süreyle 1.Ksilende bekletilme
3-5 dakika süreyle 2. Ksilende bekletilme
4-5 dakika süreyle 3. Ksilende bekletilme
5-5 dakika süreyle 1. Alkolde (%99'luk) bekletilme
6-5 dakika süreyle 2. Alkolde (%80'lik) bekletilme
7-5 dakika süreyle 3. Alkolde (%70'lik) bekletilme
8- 5 dakika süreyle distile suda yıkama

Tablo -4 : Streptavidin-Biotin Peroksidaz Yöntemi Uygulama Basamakları

1-Kesitlere %3 lük Hidrojen peroksit damlatılarak 5 dakika inkübasyon
2-PBS ile yıkama ve 5 dakika PBS solüsyonunda bırakma
3-Primer antikor ile 1 saat inkübasyon (oda ısısında)
4-PBS ile yıkama ve 10 dakika PBS'de bırakılma
5-Biotinated seconder antikor (Dako kit sarı) da 30 dakika bekletilme
6-PBS ile yıkama ve 5 dakika PBS de bırakılma
7-Enzyme conjugate (Dako kit pembe)'de 30 dakika bekletilme
8-PBS ile yıkama ve 5 dakika PBS de bırakılma
9-Substrat olarak hazırlanan 3-amino-9-eti karbozol (AEC) solüsyonunda 5 dakika bekletilme
10-PBS ile yıkama ve 5 dakika PBS'de bekletilme
11-Mayer's hemotoksilende 5 dakika bekletilme
12-Yıkama (çeşme suyu)
13-Su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatılma

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan c-erbB-2 antikor boyamasının değerlendirilmesi, her materyalin Hemotoksilen Eozin boyalı hazır preparatı ve c-erbB-2 boyalı preparatı beraber incelenerek yapıldı. C-erbB-2 için pozitif boyanma, kesin membranöz boyanmaya göre değerlendirildi. Sitoplazmik boyanma, negatif

immünreaktivite olarak değerlendirildi. Boyanma değerlendirilirken, kesitteki tümör alanlarının tamamının incelenmesine dikkat edildi. Membranöz boyanma keskinliği: zayıf membranöz boyanma, şiddetli membranöz boyanma ve tam (komplet) membranöz boyanma özelliklerine göre değerlendirildi.

Buna göre tümöral alanların tamamında hiçbir boyanma olmaması durumu, c-erbB-2 için immünreaktivite negatif (-) olarak değerlendirildi.

Tümör bulunan alanların tamamının %10'undan daha az bir kısmında zayıf veya şiddetli, tam (komplet) membranöz bir immünreaktivite olması veya %10'undan daha fazla kesiminde kısmi (inkomplet) immünreaktivite bulunması durumunda c-erbB-2 için immünreaktivite +1 (pozitif) olarak değerlendirildi.

Tümöral alanların tamamının %10'undan daha fazlasında zayıf ve tam (komplet) membranöz boyanma olması durumunda c-erbB-2 için immünreaktivite +2 (pozitif) olarak, %10'undan fazlasında şiddetli ve tam (komplet) membranöz boyanma olması durumunda ise c-erbB-2 için immünreaktivite +3 (pozitif) olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: Vakalara ait veriler, c-erbB-2 ekspresyon skorları, SSPS istatistiksel veri tablosuna girildi. Özefagus kanseri olan vakalar ve mide kanseri olan vakalara ait veriler farklı tablolarda sunuldu. İstatistiki değerlendirmelerde, aynı şekilde, kendi aralarında karşılaştırılma yapılarak düzenlendi. C-erbB-2 ekspresyon skorları arasındaki ilişki Ki-kare testi uygulanarak değerlendirildi. Ki-kare testi ile belirlenen p değeri 0,05'den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Test sonuçları istatistiki olarak anlamlı olmayan, fakat dikkat çekici sonuçları olan olguların verileri ayrıca kaydedildi.

BULGULAR

Özefagus Kanserli Olgular

Özefagus kanserli vakaların yaş ortalamaları $54,1 \pm 12,7$ (16-82) yıl olarak tesbit edildi. Vakaların 16'sı (%64) erkek, 9'u (%36) kadındı.

Özefagus kanserli vakaların tümör yerleşim yerleri, 19 (%76) distal, 4 (%16) orta ve distal, 2 (%8) orta özefagus yerleşimli idi. Histopatolojik olarak, olguların tümör diferansiyasyonu; 1'i (%4) az diferansiye, 13'ü (%52) orta diferansiye, 11 (%44) iyi diferansiye idi. Tümör invazyon derinliğine göre T evresi; 4 olgu (%16) T1 (tümör lamina propria veya submukozada sınırlı), 7 olgu (%28) T2 (tümör muskularis propriada sınırlı), 14 olgu (%56) T3 (tümör adventisya invazyonu mevcut) olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde çevre doku ve uzak metastaz tesbit edilmedi. Vakaların lenf nodu metastazına göre N evresi, 6 olgu (%24) tümörün lenf nodu metastazı yok (N0), 19 olgu (%76) tümörün lenf nodu metastazı var (N1) olarak değerlendirildi (Tablo 5).

Özefagus Karsinomlu'larda C-erbB-2 Boyanma Şiddeti İle Patolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

25 Özefagus squamöz hücreli karsinom tanısı almış vakalara, immünohistokimyasal olarak uygulanan c-erbB-2 antikörünün, membranöz özellik esas alınarak değerlendirilen boyanma şiddetine göre, olguların 16 (%64)'sında, 0 (negatif); 3 (%12)'ünde, +1 (negatif); 5 (%20)'inde, +2 (pozitif), 1 (%4)'inde, +3 (pozitif) olarak skorlandı (Resim 1-4). Bu verilere göre vakaların 6 (%24)'sında, +2 ve +3 şiddetinde c-erbB-2 pozitifliği saptandı. Normal özefagus epiteli izlenen olgularda, c-erbB-2 ile nonspesifik stoplazmik boyanma izlenmiş olup, membranöz boyanma izlenmedi.

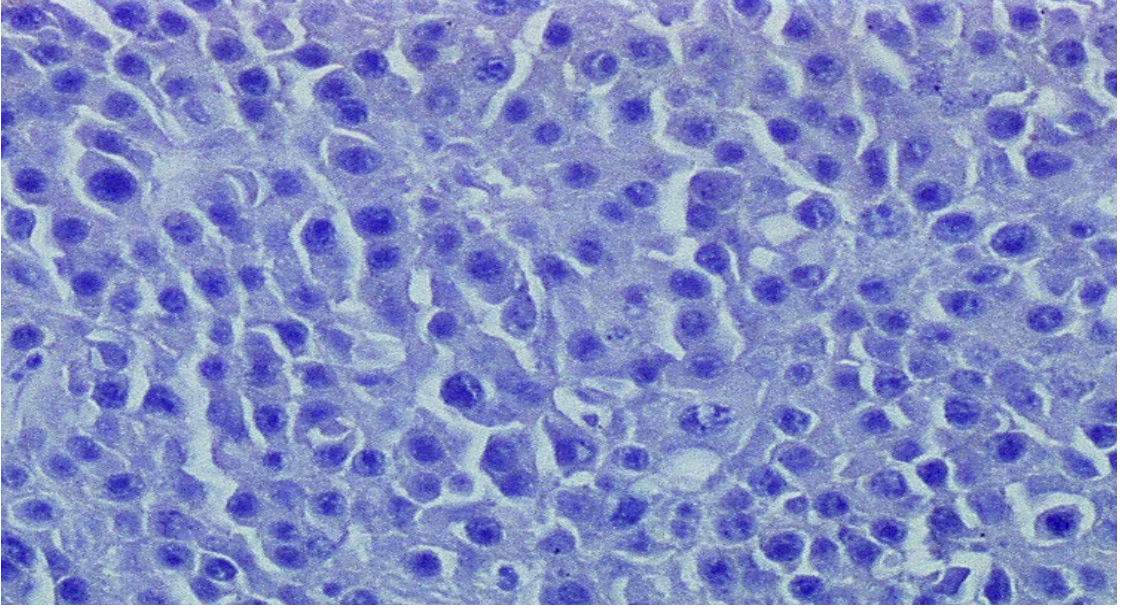
Tablo-5'de özefagus karsinomu olgularının patolojik özellikleri ile c-erbB-2 boyanma şiddeti arasındaki ilişki gösterildi. Bu parametreler arasındaki ilişki (anlamlılık) Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmektedir. Vakaların, diferansiyasyon dereceleri (p:0,447), tümör invazyon derinliği (p:0,067), lenf nodu metastazı (p:0,461) ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak ilişki tesbit edilmedi. (Tablo-5).

Diferansiyasyon derecesi ile c-erbB-2 antikor boyanma şiddeti arasında bir ilişki bulunmamasına rağmen, +2 ve +3 (pozitif immünreaktivite) boyanma sadece iyi diferansiye tümörlerde görüldü.

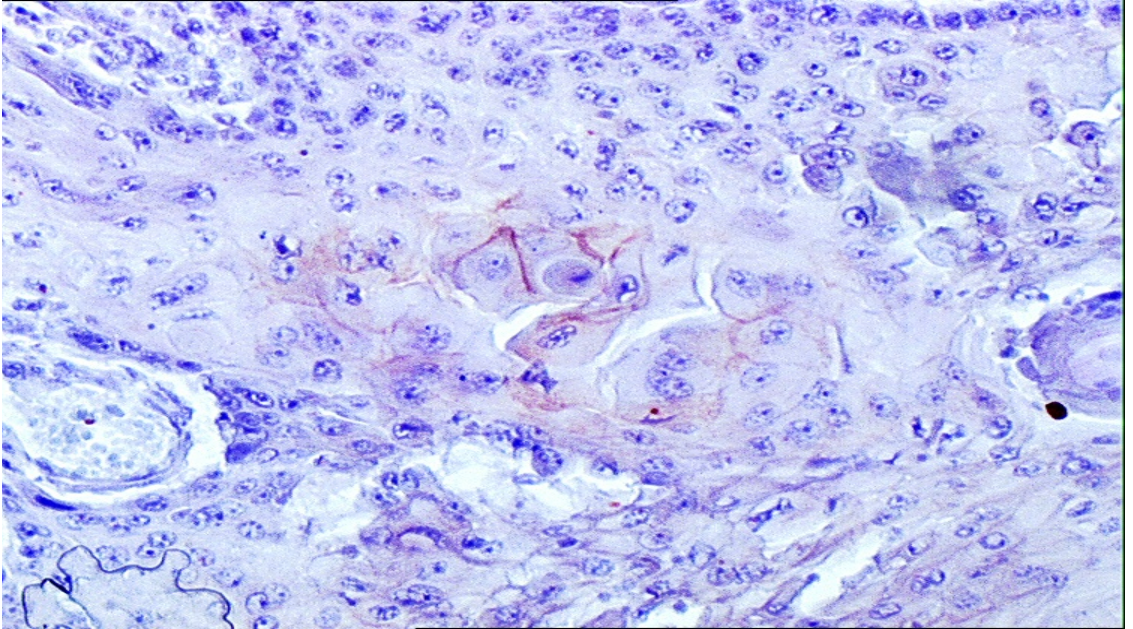
İstatistiksel olarak ilişki olmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitif immünreaktivitesi sadece lenf nodu tutulumu olan vakalarda görüldü.

Tablo-5: Özefagus Kanserli Vakalarda C-erbB-2 Boyanma Şiddeti İle Patolojik Parametreler Arasındaki İlişki

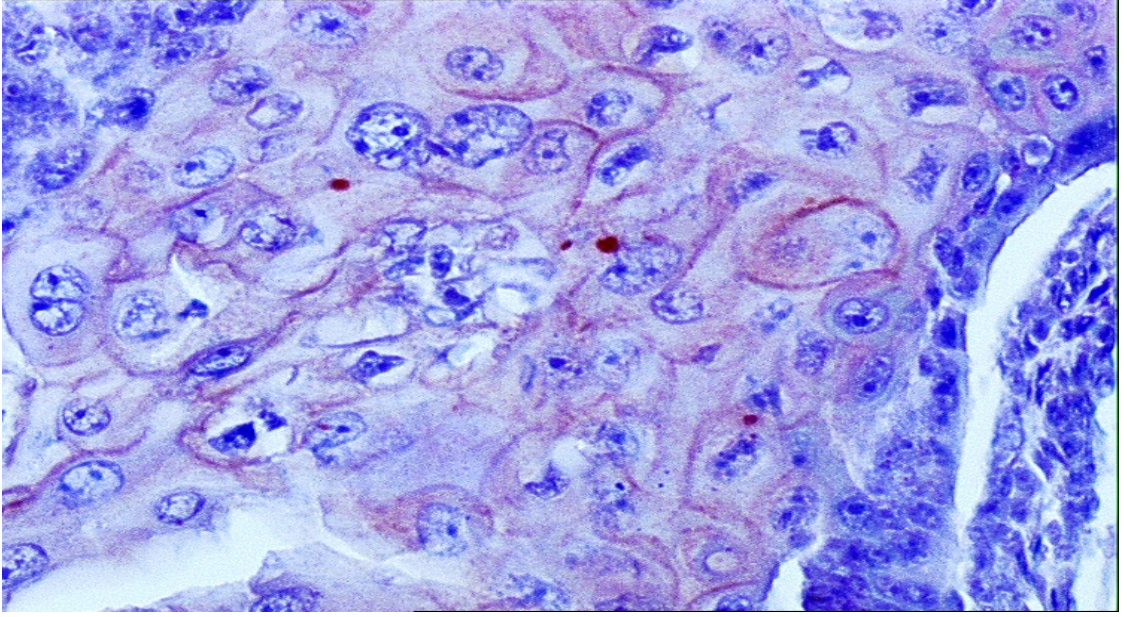
Patolojik parametreler	Gruplar	Olgu sayısı	% değer	C-erbB-2 boyanma şiddeti olgu sayısı ve % oranları								p değeri
				-	%	1+	%	2+	%	3+	%	
Diferansiyasyon derecesi	Az	1	4	1	4	0	0	0	0	0	0	0,447
	Orta	13	52	10	40	2	8	1	4	0	0	
	İyi	11	44	5	20	1	4	4	16	1	4	
Tümör invazyon derinliği	T1	4	16	4	16	0	0	0	0	0	0	0,067
	T2	7	28	4	16	2	8	1	4	0	0	
	T3	14	56	8	32	1	4	4	16	1	4	
	T4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lenf nodu metastazı	Yok	6	24	3	12	2	8	1	4	0	0	0,461
	Var	19	76	13	52	1	4	4	16	1	4	



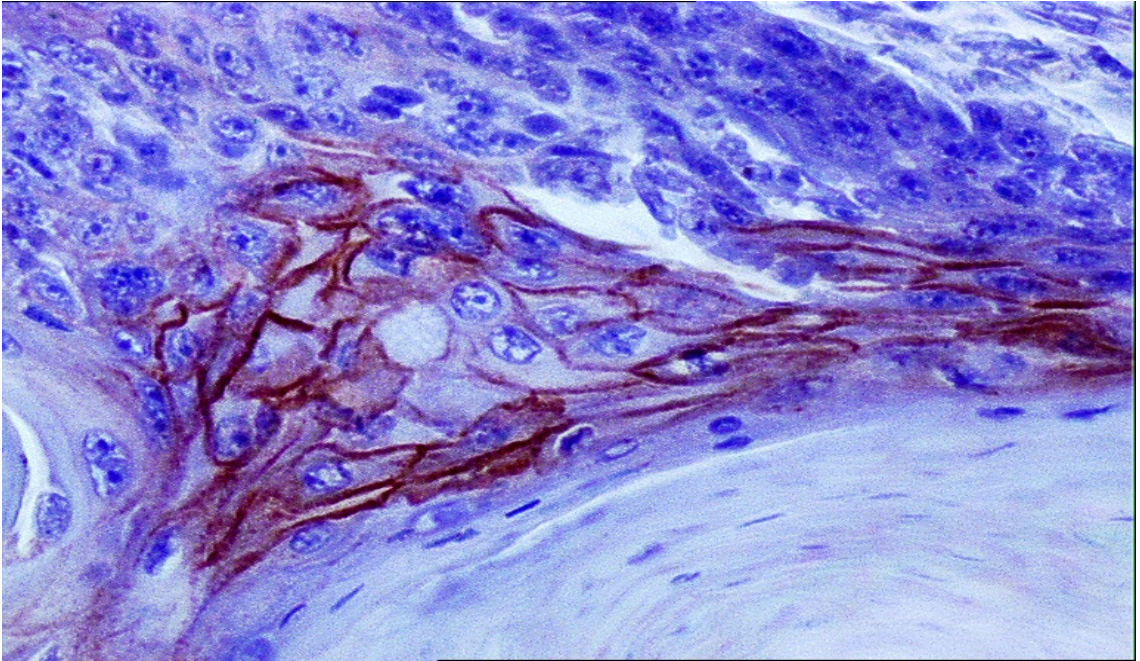
Resim 1:C-erbB-2 için, özefagus tümör alanında negatif immünreaktivite, Skor 0(x100)



Resim 2:C-erbB-2 için, özefagus tümör alanının %10'undan fazlasında inkomplet membranöz boyanma, skor 1(x200)



Resim 3:C-erbB-2 için, özefagus tümör alanının %10'undan fazlasında zayıf komplet membranöz boyanma, skor2(x200)



Resim 4:C-erbB-2 için, özefagus tümör alanının %10'undan fazlasında kuvvetli komplet mebranöz boyanma, skor 3(x200)

Tablo 6:Özefagus Kanserli Vakaların, Histopatolojik Özellikleri ve C-erbB-2 Pozitifliği

Vaka	Histopatolojik Tip	Diferansiasyon Derecesi	Tümör İnvazyonu	Lenf nodu metastazı	C-erbB-2 pozitifliği
1.Vaka	Squamöz	Orta	Muskuler tabaka	yok	+1
2.Vaka	Squamöz	Orta	Submukoza	yok	Negatif
3.Vaka	Squamöz	Az	Muskuler tabaka	var	Negatif
4.Vaka	Squamöz	İyi	Submukoza	var	Negatif
5.Vaka	Squamöz	İyi	Muskuler	var	+2
6.Vaka	Squamöz	İyi	Adventisya	var	+2
7.Vaka	Squamöz	İyi	Adventisya	var	+2
8.Vaka	Squamöz	İyi	Adventisya	var	Negatif
9.Vaka	Squamöz	İyi	Adventisya	var	Negatif
10.Vaka	Squamöz	İyi	Adventisya	var	Negatif
11.Vaka	Squamöz	Orta	Muskuler tabaka	yok	+1
12.Vaka	Squamöz	Orta	Muskuler tabaka	var	Negatif
13.Vaka	Squamöz	İyi	Adventisya	var	+2
14.Vaka	Squamöz	İyi	Adventisya	var	+3
15.Vaka	Squamöz	Orta	Muskuler tabaka	var	Negatif
16.Vaka	Squamöz	Orta	Adventisya	var	Negatif
17.Vaka	Squamöz	İyi	Adventisya	var	+1
18.Vaka	Squamöz	Orta	Adventisya	var	Negatif
19.Vaka	Squamöz	Orta	Adventisya	var	Negatif
20.Vaka	Squamöz	Orta	Adventisya	var	Negatif
21.Vaka	Squamöz	Orta	Adventisya	var	Negatif
22.Vaka	Squamöz	Orta	Muskuler tabaka	var	Negatif
23.Vaka	Squamöz	İyi	Adventisya	var	+2
24.Vaka	Squamöz	İyi	Submukoza	yok	Negatif
25.Vaka	Squamöz	Orta	Submukoza	yok	Negatif

Mide Kanserli Olgular

Mide kanserli vakaların yaş ortalamaları $60 \pm 7,19$ (50-77) olarak tesbit edildi. Vakaların 18'i (%72) erkek, 7'si (%28) kadındı.

Vakalarda tümörlerin 6 (%24)'sı korpus, 9 (%36)'u antrum, 6 (%24)'sı kardia, 2 (%8)'si korpus+kardia, 2 (%8)'si korpus+antrum yerleşimliydi. Hastaların diferansiyasyon derecelerine göre sınıflandırılmasında; 11 (%44)'i az diferansiye, 8 (%32)'i orta diferansiye, 6 (%24)'sı iyi diferansiye olarak tesbit edildi. Hastalar tümör invazyon derinliklerine göre; 5 (%20)'i T1 (tümör lamina propria veya submukozada sınırlı), 3 (%12)'ü T2 (tümör muskularis propria veya submukozada sınırlı), 17 (%68)'si T3 (Tümör komşu dokulara invazyon göstermeden serozayı geçmiştir), evresinde tesbit edildi. Hastalar N evresine göre, 2 (%8)'sinde lenf nodu metastazı yok (N0), 23 (%92)'ünde lenf nodu metastazı var (N1) olarak tesbit edildi (Tablo 7).

Hastaların Lauren sınıflamasına göre; 2 (%8)'si diffüz tip, 19 (%76)'u intestinal tip, 4 (%16)'ü mikst tip olarak tesbit edildi. WHO sınıflamasına göre histopatolojik tip olarak, 22 (%84) vaka tubuler, 3 (%12) vaka musinöz tip olarak değerlendirildi (Tablo 7).

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde uzak metastaz tesbit edilmedi. 6 (%24) hastaya subtotal, 19 (%76) hastaya total gastrektomi operasyonu uygulandığı tesbit edildi.

Gastrik Adenokarsinomlularda C-erbB-2 Boyanma Şiddeti İle Patolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

25 gastrik adenokarsinom tanısı almış vakalara, immünohistokimyasal olarak uygulanan c-erbB-2 antikörünün membranöz özellik esas alınarak boyanma şiddeti, vakaların 15 (%60)'inde, 0 (negatif), 3 (%12)'ünde, +1 (negatif), 2 (%8)'sinde, +2 (pozitif), 5 (%10)'inde, +3 (pozitif) olarak skorlandı (Resim 5-8). Bu verilere göre, vakaların 7 (%28)'sinde +2 ve +3 şiddetinde c-erbB-2 pozitifliği saptandı. Normal gastrik epitel izlenen vakalarda, c-erbB-2 ile nonspesifik sitoplazmik boyanma izlenmiş olup, membranöz boyanma izlenmedi.

Tablo-7'de gastrik adenokarsinom vakalarının, patolojik özellikleri ile c-erbB-2 boyanma şiddetinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi arasındaki ilişkiler gösterilmektedir. Bu parametreler arasındaki ilişki (anlamlılık) Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmektedir.

Vakaların, diferansiyasyon dereceleri (p:0,083), tümör invazyon derinliği (p:0,262), lenf nodu metastazı (p:0,629), Lauren sınıflaması (p:0,373) ve WHO

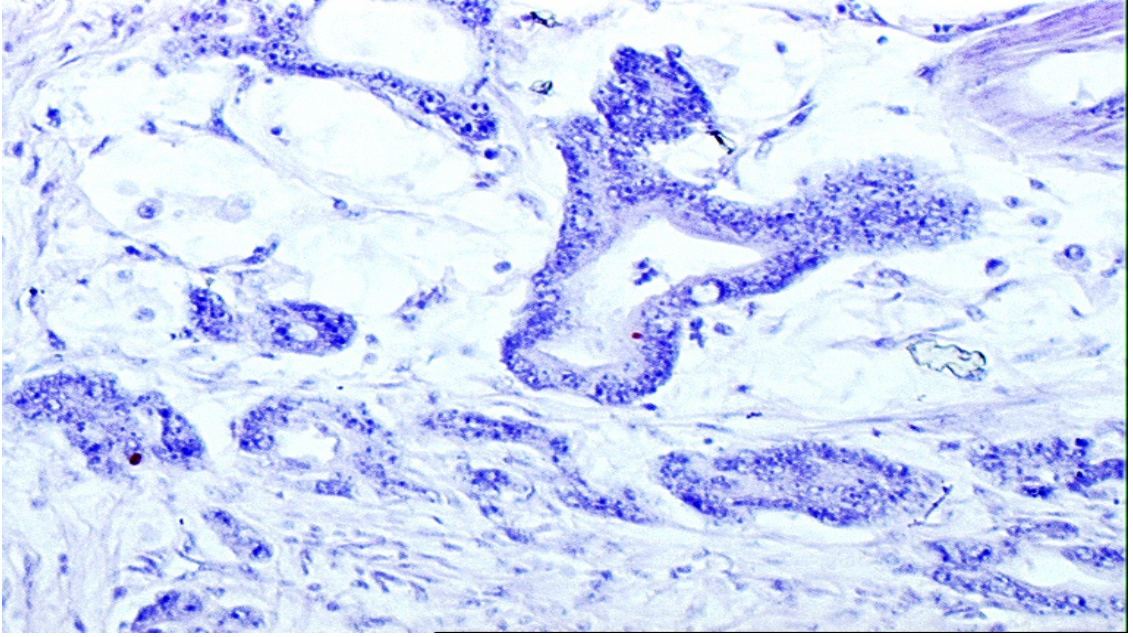
sınıflaması (p:0,748) ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak ilişki tesbit edilmedi.

Histopatolojik subtip ile c-erbB-2 antikor boyanma şiddeti arasında bir ilişki bulunmadı. Bununla birlikte, +2 ve +3'lük (pozitif immünreaktivite) boyanma, WHO sınıflamasına göre sadece tubuler tip, Lauren sınıflamasına göre ise sadece intestinal tipte görüldü.

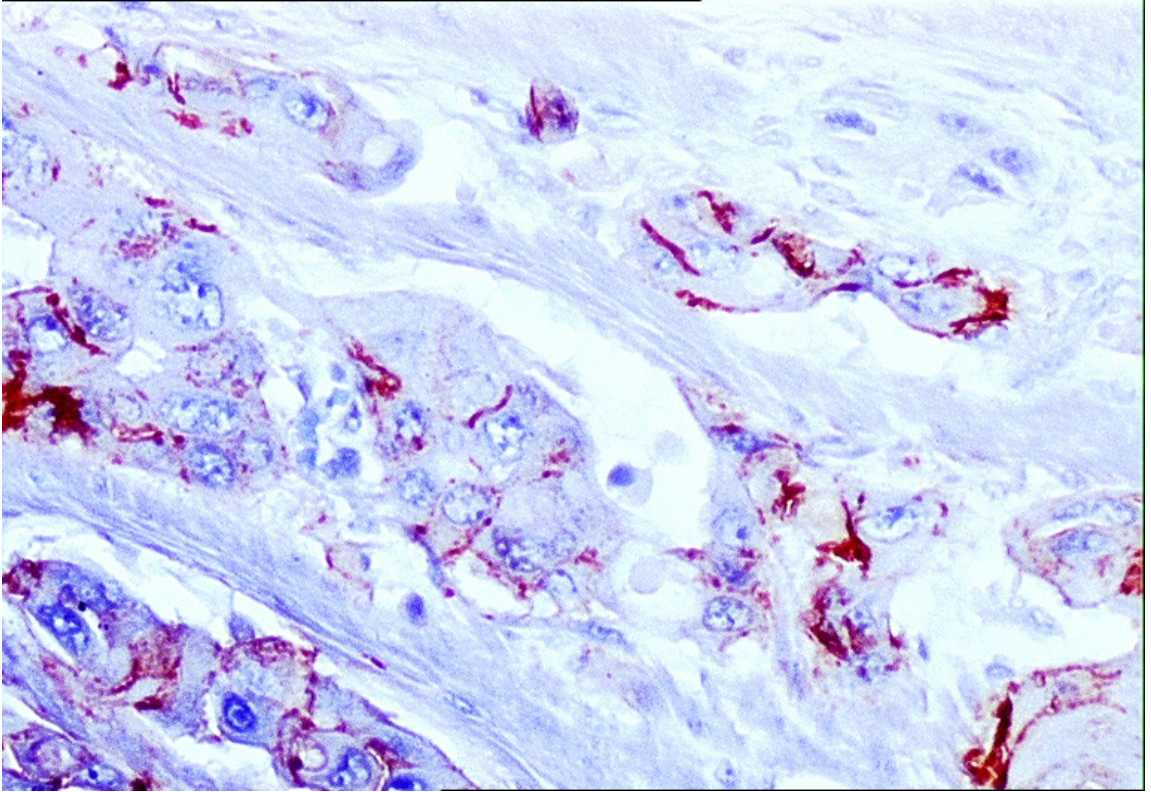
İstatistiksel olarak ilişki olmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitif immünreaktivitesi, sadece lenf nodu tutulumu olan vakalarda görüldü.

Tablo-7: Mide Kanserli Vakalarda C-erbB-2 Boyanma Şiddeti İle Patolojik Parametreler Arasındaki İlişki

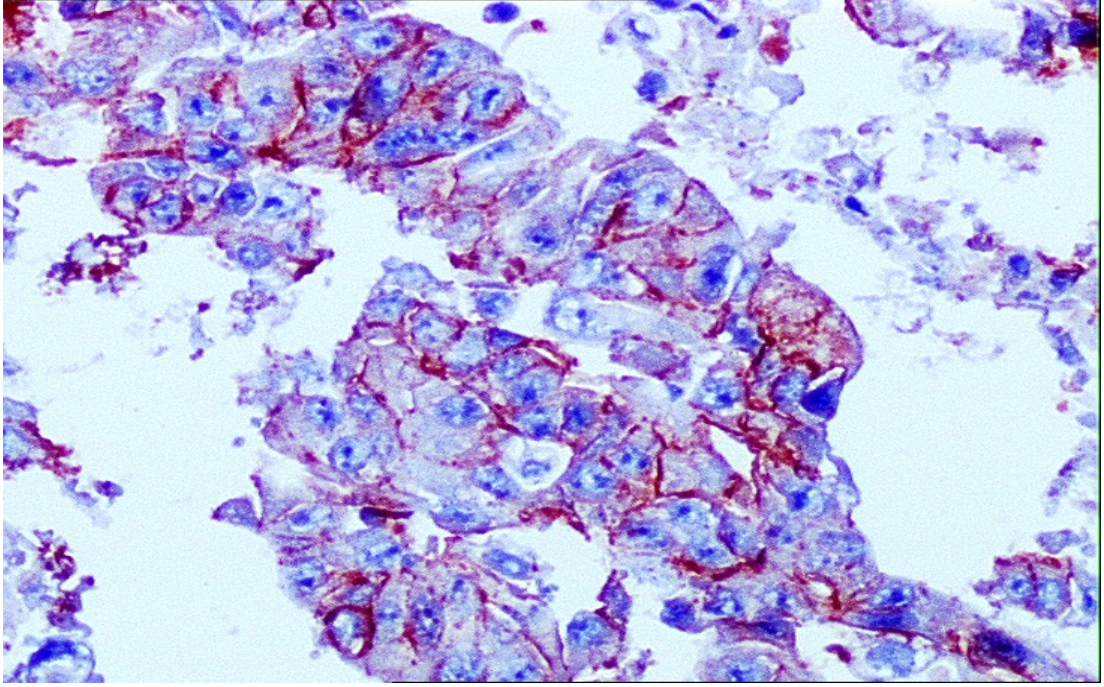
Patolojik parametreler	Gruplar	Olgu sayısı	% değer	C-erbB-2 boyanma şiddeti olgu sayısı ve yüzde oranları								p değeri
				-	%	1+	%	2+	%	3+	%	
Diferansiasyon derecesi	Az	11	44	6	24	2	8	1	4	2	8	0,083
	Orta	8	32	6	24	0	0	0	0	2	8	
	İyi	6	24	3	12	1	4	1	4	1	4	
Tümör invazyon derinliği	T1	5	20	5	20	0	0	0	0	0	0	0,262
	T2	3	12	1	4	0	0	1	4	1	4	
	T3	17	68	9	36	3	12	1	4	3	12	
	T4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lenf nodu metastazı	Yok	2	8	2	8	0	0	0	0	0	0	0,629
	Var	23	92	12	48	3	12	2	8	5	20	
Lauren snf.	Diffüz	2	8	1	4	1	4	0	0	0	0	0,373
	İntestinal	19	76	10	40	2	8	2	8	5	20	
	Mikst	4	16	4	16	0	0	0	0	0	0	
WHO Sınıflaması	Musinöz	4	16	2	8	1	4	1	4	0	0	0,748
	Tübüler	21	84	13	52	2	8	1	4	5	20	
	Taşlı yüzük hüç.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Papiller ve/veya tubülopapiller	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	



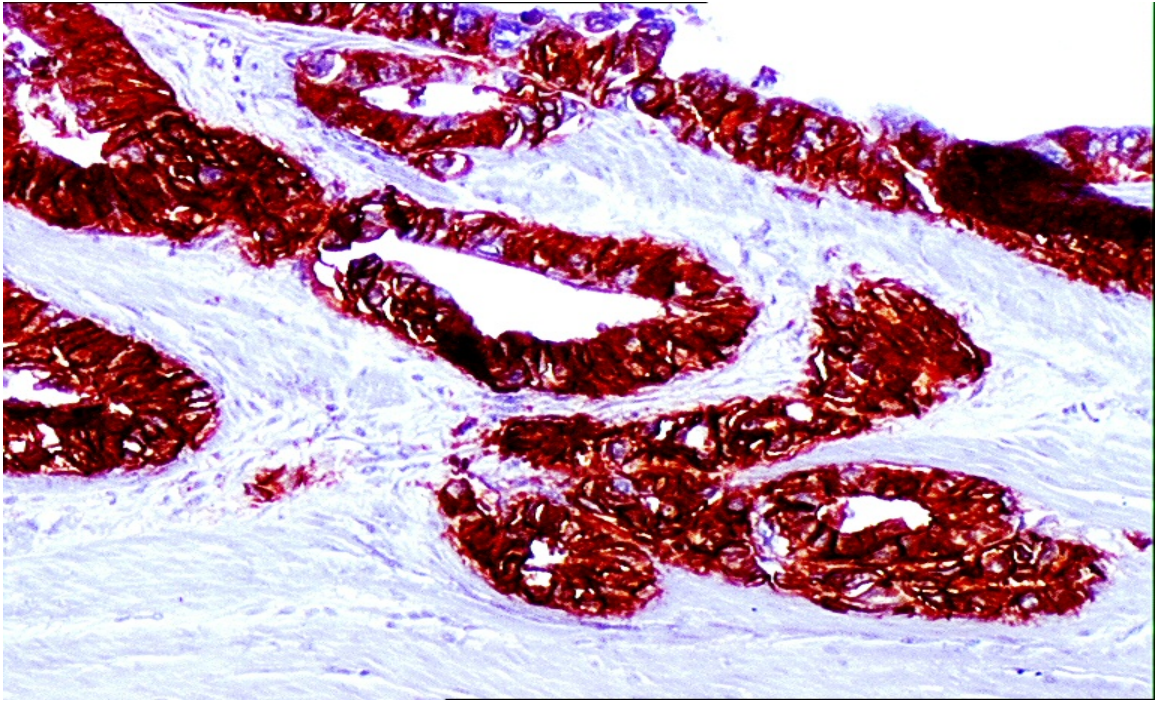
Resim 5:C-erbB-2 için, mide tümör alanında negatif immünreaktivite, Skor 0(x100)



Resim 6:C-erbB-2 için, mide tümör alanının %10'undan fazlasında inkomplet membranöz boyanma, skor 1(x200)



Resim 7: C-erbB-2 için, mide tümör alanının %10'undan fazlasında zayıf komplet membranöz boyanma, skor 2(x200)



Resim 8: C-erbB-2 için, mide tümör alanının %10'undan fazlasında kuvvetli komplet membranöz boyanma, skor 3(x200)

Tablo -8:Mide Kanserli Vakaların, Histopatolojik Tanı Sınıflaması ve C-erbB-2 Pozitifliği

Vaka	Histopatolojik Tip	Diff. Der.	Mikr.sınıf. (Lauren'a göre)	WHO sınıf.	Tümör İnv.	Lenf Nodu	c-erbB-2
1.vaka	Adenokarsinom	Az	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	Negatif
2.vaka	Adenokarsinom	İyi	İntestinal	Tubuler	Submukoza	Yok	Negatif
3.vaka	Adenokarsinom	Az	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	+1
4.vaka	Adenokarsinom	İyi	İntestinal	Tubuler	Submukoza	Var	Negatif
5.vaka	Adenokarsinom	Az	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	+3
6.vaka	Adenokarsinom	Az	Diffüz	Musinöz	Seroza	Var	+1
7.vaka	Adenokarsinom	Orta	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	+3
8.vaka	Adenokarsinom	Orta	İntestinal	Tubuler	Submukoza	Yok	Negatif
9.vaka	Adenokarsinom	Orta	İntestinal	Tubuler	Submukoza	Var	Negatif
10.vaka	Adenokarsinom	Orta	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	Negatif
11.vaka	Adenokarsinom	İyi	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	+1
12.vaka	Adenokarsinom	Orta	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	Negatif
13.vaka	Adenokarsinom	Az	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	Negatif
14.vaka	Adenokarsinom	Az	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	+2
15.vaka	Adenokarsinom	Az	Mikst	Musinöz	Seroza	Var	Negatif
16.vaka	Adenokarsinom	İyi	İntestinal	Tubuler	Muskuler tabaka	Var	+3
17.vaka	Adenokarsinom	Az	Mikst	Tubuler	Seroza	Var	Negatif
18.vaka	Adenokarsinom	Orta	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	+3
19.vaka	Adenokarsinom	Az	Diffüz	Musinöz	Seroza	Var	Negatif
20.vaka	Adenokarsinom	Orta	Mikst	Tubuler	Seroza	Var	Negatif
21.vaka	Adenokarsinom	Az	Mikst	Tubuler	Muskuler tabaka	Var	Negatif
22.vaka	Adenokarsinom	Orta	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	Negatif
23.vaka	Adenokarsinom	Az	İntestinal	Tubuler	Seroza	Var	+3
24.vaka	Adenokarsinom	İyi	İntestinal	Tubuler	Muskuler tabaka	Var	+2
25.vaka	Adenokarsinom	İyi	İntestinal	Tubuler	Submukoza	Var	Negatif

TARTIŞMA

Çalışmada, Erzurum ve çevresinde görülen özefagus kanseri ve mide kanseri vakalarına ait hazır formalin fikse parafin blok kesitlerine, immünohistokimyasal olarak uygulanan c-erbB-2 poliklonal antikoru ile pozitif boyanma oranının belirlenmesi ve patolojik parametrelerle arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlandı.

Özefagus kanseri vakalarından 6'sında (%24), mide kanseri vakalarının 7'sinde (%28) c-erbB-2 pozitifliği tesbit edildi. Çalışmamızda mide ve özefagus kanserlerindeki c-erbB-2 ekspresyon oranlarının meme kanseri vakalarına benzer oranda olduğu görüldü. Çalışmada, mide kanseri ve özefagus kanseri vakalarında, c-erbB-2 boyanma şiddeti ile karşılaştırılan diferansiyasyon derecesi, lenf nodu tutulumu ve tümör invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak ilişki tesbit edilmedi. Mide kanserli vakalarda histolojik subtipler ile (WHO sınıflaması ve Lauren sınıflaması), c-erbB-2 boyanma şiddeti arasında istatistiksel olarak ilişki belirlenemedi. Özefagus kanserli vakalarda, istatistiksel olarak ilişki bulunmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitifliği olan vakaların hepsinde lenf nodu tutulumu mevcuttu ve vakaların hepsi iyi diferansiye tümörlerdi. Mide kanserli vakalarda, istatistiksel olarak ilişki bulunmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitifliği olanların hepsinde lenf nodu tutulumu mevcuttu ve vakaların tamamının Lauren sınıflamasına göre intestinal, WHO sınıflamasına göre tubuler tipte olduğu görüldü.

C-erbB-2, kromozom 17q21'de haritalanmış, 185 kDa molekül ağırlıklı 1255 aminoasitli bir transmembran glikoproteinini kodlayan bir protoonkogendir. Bu protoonkogen, tirozin kinaz aktivitesi gösteren bir protein kodlar.

Meme kanserinde, c-erbB-2'ye yönelmiş monoklonal antikor (trastuzumab) tedavisi ile iyi klinik sonuçlar alınması, diğer solid tümörlerde c-erbB-2 ekspresyonlarının araştırılmasına yol açmıştır. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada mide kanseri, özefagus kanseri ve başka birçok kanser türünde farklı oranlarda c-erbB-2 overekspresyonu tesbit edilmiştir.

C-erbB-2 overekspresyonu prostatik adenokarsinom vakalarının tümör derecesi ve evre ile ilişkili olduğu bulunmuştur (18). Akciğer adenokarsinomlu vakalarda, C-erbB-2 overekspresyonu olan vakaların, bu proteini eksprese etmeyen vakalara göre daha kısa sağkalıma sahip olduğu belirlenmiştir (15).

Meme kanserli hastalarda c-erbB-2 overekspresyonu ve gen amplikasyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (58). C-erbB-2 overekspresyonunun meme karsinomlarının %25-30'unda olduğu rapor edilmiş olup, özellikle az diferansiye, hormon reseptörü negatif, lenf nodu pozitif, yüksek proliferasyon gösterenlerde, duktal karsinoma insituda daha yüksek oranlarda eksprese olduğu belirlenmiştir (33).

Özefagus kanserlerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda c-erbB-2 overekspresyonu değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda bu oran %0-%60 arasında değişmektedir (60,62,63). Özefagus kanserli 25 vakalık bu çalışmada, c-erbB-2 pozitifliği %24 olarak bulunmuştur. C-erbB-2 pozitifliği açısından farklı sonuçlar elde edilmesinin muhtemel nedenleri, tümör histolojisi, çalışma metodların farklılıklarına, kullanılan immünohistokimyasal metodlara ve tümör evresine bağlı olabilir. Çalışmalarda, c-erbB-2 overekspresyon sıklığının %60'lara varan oranlarda bulunması, ilk çalışmalarda, sitoplazmik boyanmanında pozitif olarak kabul edilmesinden kaynaklanmış olabilir. Ancak günümüzde, meme karsinomlarında, rutin olarak kullanılan c-erbB-2 skorlama sisteminde, sitoplazmik boyanma nonspesifik olarak kabul edilmektedir.

Lam KY ve arkadaşlarının (66) yaptığı çalışmada, 100 Özefagus squamöz hücreli karsinomlu hasta retrospektif olarak incelenmiş, yapılan immünohistokimyasal çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu 10 hastada (%10) pozitif olarak bulunmuş. C-erbB-2 overekspresyonu olan tümörlerin, yüzeysel iyi diferansiye tümörler olduğu görülmüş ve c-erbB-2 overekspresyonunun tümörün biyolojik davranışı ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca c-erbB-2 overekspresyonunun erken evre tümörlerin belirlenmesinde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmada, diferansiasyon derecesi ile c-erbB-2 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitif olarak değerlendirilen vakaların hepsi iyi diferansiye tümörlerdi.

Evre, özefagus kanserinde en önemli prognostik faktördür ve tedavi kararı için temel oluşturur. C-erbB-2 ekspresyonu ile TNM evresi ve diğer prognostik parametreleri karşılaştıran çalışmalardaki sonuçlar çeşitlilik göstermektedir. Sauter ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışma sonucunda, c-erbB-2 overekspresyonunun, özefagus adenokarsinomlu hastalarda, normal epitelden, tümör gelişimi sırasında kaybolabileceğini ileri sürmüşlerdir. Buna karşın başka çalışmalarda, bu görüşün

aksine, c-erbB-2 overekspresyonunun özefagus adenokarsinomlu hastalarda ileri evrelerde olduğu ileri sürülmüştür (64,65).

Buna karşı, Suo ve arkadaşlarının (63) yaptığı retrospektif bir çalışmada, 51 özefagus squamöz hücreli kanseri hasta incelenmiş, hiçbir hastada c-erbB-2 ekspresyonu saptanmamış ve tümör oluşumu ve prognozla c-erbB-2 ekspresyonu arasında ilişki olmadığı ileri sürülmüştür.

Flejou ve arkadaşlarının (90) yaptığı bir çalışmada, 66 özefagus adenokarsinomlu hasta, c-erbB-2 overekspresyonu açısından retrospektif olarak incelenmiş. Özefagus adenokarsinomlu hastalardaki c-erbB-2 overekspresyonu oranı %11 olarak bulunmuştur.

Ueda ve arkadaşlarının (52) yaptığı bir çalışmada, özefagus squamöz hücreli kanserlerde protoonkogenlerin overekspresyon oranları retrospektif olarak incelenmiş, 40 hastada yapılan çalışmada c-erbB-2 amplikasyonu ve int-2/hst-1 coamplifikasyon oranları sırası ile %14 ve %28 olarak bulunmuştur. C-erbB-2 amplikasyonu veya int-2/hst-1 coamplifikasyonu gösteren vakaların sağkalım oranlarının diğer hastalara göre belirgin olarak düşük olduğu belirlenmiştir. Özefagus squamöz hücreli kanserlerde, prognozu belirlemede onkogen amplifikasyonlarının kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Özefagus kanserli hastaların prognozu ile c-erbB-2 overekspresyonu arasındaki ilişki çok açık değildir. Özefagus kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda c-erbB-2 overekspresyonu ile tümör invazyonu ve lenf nodu metastazı arasında ilişki gösterilmiş ve c-erbB-2 overekspresyonuyla kısa sağkalım arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (65,67).

Polkowski ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmada, 41 Özefagus adenokarsinomu ve gastroözefagial birleşke tümörlü vaka retrospektif olarak incelenmiş. Çalışmada tümör invazyonu, lenf nodu tutulumu, Lauren sınıflamasına göre tümörler tekrar sınıflandırılmış ve c-erbB-2 overekspresyonu immünohistokimyasal olarak çalışılmış. Vakalar Lauren sınıflamasına göre intestinal, mikst ve diffüz tip olarak ayrılmış ve sıklığı sırasıyla %54, %32 ve %15 oranında bulunmuştur. Diffüz tip tümörler, intestinal tümörlere göre daha kötü prognozla ilişkili bulunmuş. C-erbB-2 overekspresyonu %24 oranında bulunmuş ve c-erbB-2 overekspresyonu olan hastaların hepsi intestinal ve mikst tümörlerde görülmüştür.

Çalışma sonucunda Lauren sınıflamasının bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve c-erbB-2 overekspresyonunun hastalığın evresi ile ilgili olup, geç evre tümörlerde görüldüğü ileri sürülmüştür.

Brien ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışmada, 63 özefagus adenokarsinomlu hastada c-erbB-2 düzeyi Fleurosan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi ile çalışılmış, 63 vakadan 12'sinde (% 19) c-erbB-2 overekspresyonu tesbit edilmiş. C-erbB-2 overekspresyonu ile tümör invazyonu, lenf nodu metastazı ve kısa sağkalım arasında korelasyon olduğu belirlenmiş. Fakat c-erbB-2 overekspresyonu ile diferansiyasyon derecesi arasında ilişki bulunamamıştır.

Akamatsu ve arkadaşlarının (68) yaptığı çalışmada 34 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve 13 hasta kemoradyosensitif ve 21 hasta kemoradyorezistans olarak iki gruba ayrılmıştır. Kemoradyorezistans olan grupta anlamlı olarak c-erbB-2 overekspresyonu belirlenmiş. Çalışma sonucunda c-erbB-2 overekspresyonun özefagus squamöz hücreli kanserlerde, kemoradyorezistans hastaları belirlemede kullanılabileceğini ileri sürülmüştür. Fakat c-erbB-2 overekspresyonu ile sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır. Buna karşı, diğer çalışmalarda, kemoterapi ve radyoterapi tedavisine c-erbB-2 overekspresyonu olan hastaların daha iyi yanıt verdiği ve prognozun daha iyi olduğu ileri sürülmüştür (69).

Çalışmaya alınan vakaların hepsi squamöz hücreli karsinomdu. Özefagus kanserli 25 vakalık bu çalışmada c-erbB-2 pozitifliği %24 olarak bulunmuştur. Vakaların c-erbB-2 overekspresyonu oranı, diğer çalışmalarla uyum göstermektedir (65,67). Vakaların tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı varlığı veya yokluğu gibi patolojik özellikler ile c-erbB-2 boyanma şiddeti skorlaması (0, +1, +2, +3) arasında, Ki-kare testine göre bir istatistiksel ilişki ve anlamlılık izlenmemiştir. C-erbB-2 pozitifliği, sadece lenf nodu tutulumu olan vakalarda görüldü. Bu sonuç literatürdeki çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, lenf nodu metastazı ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak ilişki tesbit edilemedi (65,67). Çalışmalar arasındaki farklılıklar, bazı çalışmacıların stoplazmik boyanmayı pozitif olarak kabul etmelerinden, değerlendirme kriterlerinin farklı olmasından, vaka sayılarındaki farklılıklardan, erken ve ilerlemiş özefagus kanserlerindeki farklılıklardan ve çalışmaların genellikle retrospektif yapılması ve arşiv parafin blokların kullanılmasından kaynaklanabilir.

Özefagus kanserli hastalarda c-erbB-2 overekspresyonu olan vakalarda,adjuvan tedavi olarak, kimerik bir antikör olan trastuzumab'ın kullanılabilceğini belirtilen çalışmalar mevcuttur (70,71,73). Trastuzumab'ın özefagus adenokarsinom ve squamöz hücreli karsinomlarında sitotoksik ve tümör hücrelerinde büyümeyi inhibe edici etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur (70,71,72). Safran ve arkadaşlarının (73) yaptığı bir çalışmada, 36 Özefagus adenokarsinoma tanısı almış hastadan, immünhistokimyasal çalışma ile 12'sinde (%33) c-erbB-2 overekspresyonu tesbit edilmiş ve c-erb-2 overekspresyonu olan hastalara cisplatin, paclitaxel ve radyoterapi tedavisinin yanına 2 mg/kg'dan trastuzumab tedavisi 5 hafta boyunca uygulanmış. C-erbB-2 overekspresyonu olmayan gruba trastuzumab eklenmeden paclitaxel, cisplatin ve radyoterapi tedavisi verilmiş. Hastaların izleminde trastuzumab tedavisi eklenen grupta, özefajit, kardiyak ve pulmoner toksisitede artış görülmemiş. Çalışmanın sonucunda c-erbB-2 overekspresyonu her 3 özefagus adenokarsinomlu hastanın birinde tesbit edilmiştir. Ayrıca c-erbB-2 overekspresyonu olan hastaların, cisplatin, paclitaxel ve radyoterapi tedavilerine trastuzumab tedavisinin eklenebileceği ileri sürülmüş. Trastuzumab tedavisinin, sağkalıma olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada, özefagus adenokarsinomlu hastalarda trastuzumab tedavisi için gelecekte yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (73).

Sonuç olarak 25 özefagus kanseri vakasının 6'sında (%24) ,c-erbB-2 overekspresyonu tesbit edildi. Bu sonuç meme kanseri hastalarındakine benzerlik göstermektedir. Diferansiyasyon dereceleri ile c-erbB-2 overekspresyonu arasında istatistiksel olarak ilişki tesbit edilmemesine rağmen, c-erbB-2 pozitif olan vakaların hepsi iyi diferansiye tümörlerdi. Ayrıca yine istatistiksel ilişki olmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitif olan vakaların hepsinde lenf nodu tutulumu mevcuttu. Lenf nodu tutulumu, tümör invazyon derinliği ve diferansiyasyon derecesi ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak ilişki tesbit edilemedi. Bunun nedeni vaka sayısının azlığına ve çalışmanın retrospektif olarak yapılmasına bağlı olabilir.

Özefagus kanserlerinin tedavisinde, c-erbB-2 overekspresyonu gösteren vakalarda, kimerik bir antikör olan trastuzumab'ın kullanılabilceği, vakaların tedavisinde çığır açabileceği ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanısına vardık.

Gastrik adenokarsinomlarındaki c-erbB-2 overekspresyonu, meme kanserlerindeki oranlarla benzer sonuçlar göstermektedir (57). Gastrik adenokarsinom vakalarında yapılan çalışmalarda c-erbB-2 overekspresyonu %8-%28 arasında bulunmuştur. (20,21,74-80)

Yonemura ve arkadaşları (20), 260 erken mide kanserli hastaların retrospektif olarak, parafin bloklarından yaptığı çalışma ile, c-erbB-2 overekspresyonunu %22 oranında saptamıştır. C-erbB-2 overekspresyonu olan hastalarda 3 kat daha fazla lenf nodu metastazı sıklığı belirlenmiştir. Uchino ve arkadaşları (41) 108 mide adenokarsinomunda yaptığı çalışmada c-erbB-2 overekspresyonunu 12 (%11) vakada saptamışlardır. Bu çalışmada c-erbB-2 overekspresyonu olan hastalarda yaşam süresi daha kısa tesbit edilmiştir.

Chariyalertsak ve arkadaşlarının (80) yaptıkları çalışmada erken mide kanserlerinde %6,9, ileri evre mide kanserlerinde %15,9 rekürren ve inop vakalarda %28,6 oranında c-erbB-2 overekspresyonu tesbit etmişlerdir. Aynı çalışmada ilginç olarak, ileri evre mide kanseri hastalarının, primer tümörde c-erbB-2 ekspresyonu saptanmazken, lenf nodu metastazında c-erbB-2 pozitifliği tesbit edilmiştir. Çalışma sonucunda, c-erbB-2 pozitifliği olan vakaların, rekürren ve inoperable mide kanserlerinde, daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır.

Çalışmada, mide kanserli 25 olguda, bu oran %28 olarak bulundu. Vakaların c-erbB-2 overekspresyonu oranı, diğer çalışmaların geneli ile uyum göstermektedir (20,21,,74,80). Gastrik adenokarsinom vakalarında yapılan çalışmalarda c-erbB-2 overekspresyonu %8-%28 arasında bulunmuştur (20,21,74-80). Yapılan çalışmalardaki c-erbB-2 overekspresyonu arasındaki farklılıklar, tümör histolojisi, çalışma metodların farklılıklarına, kullanılan immünohistokimyasal metodlara ve tümör evrelerine bağlı olabilir.

Mide kanserli hastalarda, c-erbB-2 overekspresyonu ile tümör evresi, lenf nodu metastazı ve diğer prognostik faktörleri karşılaştıran sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Mizutani ve arkadaşları (81), mide kanserli 40 hastadan oluşan çalışmalarında, c-erbB-2 overekspresyonu ile tümör invazyonu, büyüme paterni, histolojik tip ve karaciğer metastazı arasındaki ilişkiyi araştırdı. Çalışma sonucunda ileri evre, papiller nonsikküröz histolojik subtip, karaciğer metastazı olan, iyi diferansiye ve lenf nodu metastazı olanlarda, c-erbB-2 overekspresyonu istatistiksel

olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda, c-erbB-2 overekspresyonu ile invazyon derinliği, histolojik tip, büyüme paterni ve karaciğer metastazının varlığı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Yonemura ve arkadaşları (20,21) ise 189 ve 260 vakalık 2 ayrı çalışma grubunda, serozal invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör evresi ile c-erbB-2 overekspresyonu arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sousa ve arkadaşları (74) c-erbB-2 overekspresyonu ile tümör lokalizasyonu ve venöz invazyon arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Jain ve arkadaşlarının (61) mide kanserli hastalarda yaptıkları retrospektif çalışmada ,c-erbB-2 pozitifliği ile intestinal tip,tubuler tip ve ekspansif yayılım paterni arasında ilişki bulunmuş ve ilginç olarak, diğer çalışmaların aksine c-erbB-2 pozitif olan vakaların, negatiflere göre anlamlı derecede daha iyi prognozlu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Buna karşın yapılan bazı çalışmalarda, c-erbB-2 overekspresyonu ile tümör invazyon derinliği,lenf nodu metastazı ve tümör yerleşimi yeri arasında ilişki olmadığı ve c-erbB-2 overekspresyonunun prognostik değeri olmadığı ileri sürülmektedir (41,43,79).

Uchino ve arkadaşlarının (41), 106 mide kanserli hastada yaptığı retrospektif çalışma sonucunda, 58 papiler ve tubuler ,iyi diferansiye vakanın 8'inde (%14) c-erbB-2 overekspresyonu saptanmış, c-erbB-2 overekspresyonu gösteren vakalardan yalnızca 2(%2)'sinde c-erbB-2 pozitifliği görülmüş. Çalışmada ayrıca c-erbB-2 pozitifliği ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki araştırılmış ve sonuç olarak, c-erbB-2 overekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak ilişki olmadığı belirlenmiştir. Kimura ve arkadaşlarının (43) 54 mide kanserli hastanın incelendiği retrospektif çalışmasında, c-erbB-2 overekspresyonu ile, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lenfatik ve venöz invazyon ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir.

Dursun ve arkadaşlarının (79) yaptığı 62 vakalık retrospektif çalışmada, vakaların 11(%17,7)'inde c-erbB-2 pozitifliği saptanmış. Çalışmada, c-erbB-2 pozitifliği, intestinal tip karsinomalarda %24,3,diffüz tip karsinomalarda %4,76 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada erken evre mide kanserlerinde c-erbB-2 pozitifliği, 9 vakanın birinde (%11,1), ileri evre mide kanserlerinde ise 53 vakanın 10(%18,8)'unda bulunmuştur. Aynı çalışmada c-erbB-2 pozitivitesi ile tümör invazyon derinliği, lenf

nodu metastazı ve tümör yerleşimi arasında önemli bir ilişki saptanmamış ve c-erbB-2'nin prognostik bir belirleyici olmadığı sonucuna ulaşmışlardır.

Çalışmamızda ise, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazının olması histopatolojik subtip ile c-erbB-2 boyanma şiddeti skorlaması (0,+1,+2,+3) arasında Ki-kare testine göre istatistiksel ilişki veya anlamlılık izlenmemiştir. Bununla birlikte, istatistiksel bir ilişki görülmemesine rağmen, c-erbB-2 pozitifliği gösteren vakaların hepsinde lenf nodu tutulumu mevcuttu.

Çalışmalarda değişik sonuçların çıkması, retrospektif olarak yapılmalarından ve immünohistokimyasal boyanmanın değişik olarak değerlendirilmesinden, vaka sayılarındaki farklılıklardan, erken ve ilerlemiş mide kanseri vakalarının oranlarındaki farklılıklardan ve çalışmada arşiv parafin blokların kullanılmasından kaynaklanabilir.

Mide kanserli hastalarda yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğunda, c-erbB-2 overekspresyonu, Lauren sınıflamasına göre intestinal tipte veya WHO'ya göre tubuler veya tubulopapiller tipte daha sık olduğu belirlenmiştir (20,21,56,74,78,82,87). Flejou ve arkadaşlarının (90) yaptığı çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu gösteren vakaların hepsi Lauren sınıflamasına göre intestinal tipte bulunmuştur. Yapılan çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu olan vakaların düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonuyla, tümör invazyonu ve lenf nodu metastazı arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışmamız sonucunda c-erbB-2 overekspresyonu gösteren vakaların hepsi Lauren'a göre intestinal tip,WHO'ya göre tubüler tipte görüldü. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte (20,21,74,78) histolojik subtip ile (Lauren ve WHO sınıflaması) c-erbB-2 boyanma sıklığı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı.

Mide kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda c-erbB-2 overekspresyonunun iyi diferansiye adenokarsinomlarda, az diferansiye adenokarsinoma göre daha sık olarak gözlendiği belirlenmiştir (41,42,83). Kimura ve arkadaşlarının (41) mide kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada c-erbB-2 overekspresyonu ile histolojik diferansiyasyon arasında ilişki olduğunu ve c-erbB-2 overekspresyonunun iyi diferansiye mide adenokarsinomlu hastalarda daha sık olduğunu belirtmişlerdir.

Allgayer ve arkadaşlarının (48) 203 mide adenokarsinomlu hastada yaptıkları çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonunun iyi diferansiye adenokarsinomlu hastalarda

daha sık gözleendiğini belirtmişler ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Aynı çalışmada, c-erbB-2 pozitifliğinin, vakaların prognozunu belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda, c-erbB-2 pozitifliği ile histolojik diferansiyasyon derecesi arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi.

Mide kanserlerinde yapılan çalışmalarda, c-erbB-2 overekspresyonu gösteren vakaların, göstermeyen vakalara göre daha düşük bir sağ kalım oranına sahip olduklarını ve c-erbB-2 overekspresyonunun kötü bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir.(20,21,41,47,48,81,82)

Tanner ve arkadaşlarının (56) yaptığı, 131 mide kanseri ve 100 gastroözefagial birleşke tümürlü vakanın alındığı çalışmada, mide kanserli hastaların 16(%12,2)'sinde ve gastroözefagial birleşke tümörlerinin 24(%24)'ünde c-erbB-2 pozitifliği belirlenmiş. Mide kanserli vakalarda c-erbB-2 pozitifliğinin, intestinal tip tümörlerde %21,5 diffüz ve miksed tip tümörlerde ise %2 oranında olduğunu tesbit etmişlerdir. Aynı çalışmada, c-erbB-2 overekspresyonu olan vakaların düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Mide kanserleri ile yapılan bazı çalışmalarda ise, c-erbB-2 overekspresyonu ile düşük sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır (65,84). Çalışmalar arasındaki farklılık, sağkalımla c-erbB-2 overekspresyonu arasında ilişki bulunmayan çalışmalarda, immünohistokimyasal boyanmanın, c-erbB-2 pozitif olarak kabul edilmesi için, membranöz boyanmanın yanında sitoplazmik boyanmanında dikkate alınmasından kaynaklanabilir.

Yapılan çalışmalar, c-erbB-2 protein overekspresyonunun, c-erbB-2 gen amplikasyonunun bir sonucu olduğu yönündedir (42,77,81).

İshikawa ve arkadaşları (87) protein overekspresyonu için önerilmiş mekanizmalar arasında en yaygının gen amplikasyonu olduğunu ileri sürmüş ve FISH ile saptanmış c-erbB-2 amplikasyonlu 19 vakanın 17'sinde immünohistokimya ile saptanmış protein overekspresyonu ve yüksek derecede bir ilişki belirtmiştir (87). Aynı çalışmada, c-erbB-2 aktivasyonunu belirlemek için FISH ve İmmünohistokimyasal analizlerin ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kimura ve arkadaşları (43) FISH sonuçları ile aynı vakalardaki immünohistokimya sonuçlarını arasında %83'lük sensitivite ve %98'lik spesifite oranları ile yüksek ilişki bulmuşlardır. FISH analizinin c-erbB-2 overekspresyonlu gastrik karsinomların tanımlanması için kullanılabileceğini ve c-erbB-2'ye karşı hedeflenmiş

antikor terapileri için uygun adayların belirlenmesinde immünohistokimya, FISH veya herikisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada en ideal yaklaşımın, değerlendirmeye immünohistokimya ile başlanması, eğer sonuçlar +3 veya 0 ise uygulamaya son verilmesi ve +1,+2 ise FISH ile gen amplikasyonunun doğrulanmasını önermişlerdir (88).

Kojikono ve arkadaşlarının (57), mide kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada, 12 erken evre, 10 ileri evre mide kanseri hastası ve 10 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alınmış. Çalışma süresince hastalara kemoterapi, radyoterapi veya herhangi bir medikal tedavi verilmemiş. Çalışma sonucunda, c-erbB-2 overekspresyonu olan gastrik kanser hücrelerinin, trastuzimab antikoruna bağımlı hücre aracılı sitotoksite ile öldürülmüş olabileceği ve trastuzimabın neden olduğu antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitenin gastrik kanser hücrelerinde c-erbB-2 ekspresyonunun derecesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak 25 mide kanseri vakasının 7'sinde (%28), c-erbB-2 overekspresyonu tesbit edildi. Bu sonuç meme kanseri hastalarındakine benzerlik göstermektedir. İstatistiksel ilişki olmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitif olan vakaların hepsinde lenf nodu tutulumu mevcuttu.

Çalışmamızın diğer bir sonucuda, istatistiksel bir ilişki olmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitif olan vakaların Lauren sınıflamasına göre intestinal tipte, WHO sınıflamasına göre ise tubuler tipte olması idi.

Mide kanserlerinin tedavisinde, c-erbB-2 overekspresyonu gösteren vakalarda, kimerik bir antikor olan trastuzumab'ın kullanılabileceği ve bu hipotezin başka klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanısına varıldı.

SONUÇLAR

Çalışmamızda şu sonuçları elde ettik.

1.Çalışmaya alınan 25 özefagus kanserli vakanın, 6 (%24)'sında c-erbB-2 pozitifliği tesbit edildi.

2.Özefagus kanserli vakaların, diferansiasyon dereceleri (p:0,447), tümör invazyon derinliği (p:0,067), lenf nodu metastazı (p:0,461) ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak ilişki tesbit edilemedi. İstatistiksel olarak ilişki bulunmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitifliği olan vakaların hepsinde lenf nodu tutulumu mevcuttu ve hepsi iyi diferansiye tümörlerdi.

3.Çalışmaya alınan 25 mide kanserli vakanın, 7 (%28)'sinde c-erbB-2 pozitifliği tesbit edildi.

4.Mide kanserli vakaların, diferansiasyon dereceleri (p:0,083), tümör invazyon derinliği (p:0,262), lenf nodu metastazı (p:0,629), Lauren sınıflaması (p:0,373) ve WHO sınıflaması (p:0,748) ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak ilişki tesbit edilemedi. İstatistiksel olarak ilişki bulunmamasına rağmen, c-erbB-2 pozitifliği olan vakaların hepsinde lenf nodu tutulumu mevcuttu ve hepsinin Lauren sınıflamasına göre intestinal, WHO sınıflamasına göre tubuler tipte olduğu gözlemlendi.

5.Çalışmamızda, mide ve özefagus kanserlerinin c-erbB-2 ekspresyon oranlarının meme kanseri vakalarına benzer oranlarda olduğu görüldü.

Özefagus ve mide kanserlerinin tedavisinde, c-erbB-2 pozitifliği olan vakalarda, kimerik bir antikör olan trastuzumab'ın kullanılabileceği, ve bu hipotezin çok sayıda vaka içeren klinik çalışmalarla araştırılmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma I: a critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67: 381-390.
2. King RM, Pairolero PC, Trastek VF. Ivor Lewis esophagastrectomy for carcinoma of the esophagus: early and late functional results. *Ann Thorac Surg* 1987;44: 119-122.
3. Klumpp T, Macdonald JS, Esophageal cancer: epidemiology and pathology. In Ahlgren J, Macdonald J. (ed)s. *Gastrointestinal Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1992;71-80.
4. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999), T.C Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara 2002:12-16
5. Peters JH, De Meester TR, Esophagus and diaphragmatic hernia. Ed: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC ve ark, *Principles of Surgery*. 7ed. McGraw-Hill, 1999: 1081-1180.
6. Becker KF, Keller G, Hoefler. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer, *Surgical Oncology* 2000;9: 5-11
7. Truszkowski JA, Summers RW. Colorectal Neoplasms. *Postgraduate Medicine* 1996;98: 20-25.
8. Başaran N. Tıbbi Genetik. Eskişehir, Bilim Teknik Yayınevi 1196: 357-368.
9. Sherman CD. Klinik Onkoloji. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu yayınları, Ankara 1190:3-9.
10. AOO Chan, SK Lam, KM Chu, Lam CM, Kwok E, Leung SY et al. Soluble E-cadherin is a valid prognostic marker in gastric carcinoma. *Gut* 2001;48: 808-811
11. Seidman JD, Frisman DM, Norris HJ. Expression of the HER-2/neu protooncogene in serous ovarian neoplasms. *Cancer* 1992;70: 2875-2880.
12. Berchuck A, Kohler MF, Boente MP, et al. Studies of the HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990;50: 4087-4091.
13. Day JD, Di Giuseppe JA, Yeo C, Lai-Goldman M, Anderson SM, Goodman SN, Kern SE, Hruban RH, Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol* 1996;27: 119-124.

14. Apple SK, Hecht JR, Lewin DN, Jahromi SA, Grodhy WW, Nieberg RK. Immunohistochemical evaluation of K-ras, P53 and HER-2/neu expression in hyperplastic, dysplastic and carcinomatous lesions of the pancreas; evidence for multistep carcinogenesis. *Hum Pathol* 1999;30: 123-129.
15. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE. P185/neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990;50: 5184-5189.
16. Sato K, Moriyama M, Mori S. An immunohistologic evaluation of c-erbB-2 gene product in patients with urinary bladder carcinoma. *Cancer* 1992;70: 2493-2498.
17. Mellon JK, Lunec J, Wright C. C-erbB-2 in bladder cancer. Molecular biology correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996;155: 321-326.
18. Ross JS, Sheehan C, Hayner Buchan AM, Ambros RA, Kallakury BV, Kaufman R, Fisher HA, Maruca PJ. HER-2/neu gene amplification status in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol* 1997;28: 827-833.
19. David N, Lewin and Klaus J. Lewin. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, (eds). *Modern Surgical Pathology* 1st ed. Saunders; 2003: 672-680.
20. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A. Evaluation of immunoreactivity for c-erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991;51: 1034-1038.
21. Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, Kimura H, Yamaguchi A, Fushida S, Kosaka T, Miwa K, Miyazaki I, Endou Y. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immunoreactivity for c-erbB-2 protein is an independent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1991;67: 2914-2918.
22. Takauchi K, Ohno Y, Tsuzuki Y, Ando T. Helicobacter Pylori infection and Early Gastric Cancer. *J Clin Gastroenterol* 2003;36: 321-324.
23. Kahraman A. Kanserde Tümör Supresör Genlerin Etkisi. *Sendrom* 2003;71-77
24. Christian TK, Stadlander H, Waterbor J.W. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20: 2195-2208.

25. Kakeji Y, Koronaga D, Tsujitani S. Gastric Cancer with P53 overexpression has high potential for metastasising to lymph nodes. *Br J Cancer* 1993;67: 589-593.
26. Tamura G, Maesawa C, Suzuki Y. Mutations of the APC gene occur during early stages of gastric adenoma development. *Cancer Res* 1994;54: 1149-1151.
27. Yonemura Y, Takamura H, Ninomiya I. Interrelation between transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in advanced gastric cancer. *Oncology* 1992;49: 157-161.
28. Motojima K, Furui J, Kohora N. C-erbB-2 expression in well differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery* 1994;115: 349-354.
29. Yoshida T, Sakamoto H, Terada M: Amplified genes in cancer in upper digestive tract. *Semin Cancer Biol* 1993;4: 33-40.
30. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al: E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinoma. *Cancer Res* 1994;54: 3845-3852.
31. Li D, Bell J, Brown A, et al: The observation of angiogenin and basic fibroblast growth factor gene expression in human colonic adenocarcinomas and hepatocellular carcinomas. *J Pathol* 1994; 172:171-175.
32. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Biology of Tumor Growth, Neoplasia* In: Frederick J Schoen, editor. *Robbin's Pathology fifth ed.* W.B. Saunders. 1992;7: 293-296.
33. Yarden Y, *Biology of HER2 and It's Importance in Breast Cancer.* *Oncology* 2001;61: 1-13.
34. Nelson Fausto. *Neoplasia in: Cotran RS, Kumar V, Robins SL (ed)s, Pathologic Basis Of Disease, Sixth Edition.* W.B Saunders, 1999;260-327.
35. David N, Lewin and Klaus J, Lewin, *Malignant: Adenocarcinoma, Stomach* In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. (ed)s. *Modern Surgical Pathology, First ed.* Saunders;2003: 672-680.
36. Jain S, Filipe MI, Gullick WJ, Linehan J, Morris RW. C-erbB-2 protooncogene expression and its relationship to survival in gastric carcinomas: an immunohistochemical study on archival material. *Int J Cancer* 1991;48: 668-671.

37. Guerin M, Gabillot M, Mathieu MC. Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and noninflammatory breast cancer: Prognostic significance. *Int J Cancer* 1989;43: 201-208.
38. Berger MS, Locher GW, Sauer S. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1988;48: 1238-1243.
39. Hynes N, Stern D: The biology of c-erbB-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994;1198: 165-184.
40. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the c-erbB-2 oncogene. *Science* 1987;235: 177-182.
41. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Knoshita T, Sasako M, Saito T, Kobayashi M, Hirohachi S, Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long term survival of patients. *Cancer* 1993;72: 3179-3184.
42. Kameda T, Yasui V, Yoshida K. Expression of c-erbB-2 in human gastric carcinomas: relationship between p185 and c-erbB-2 expression and gene amplification. *Cancer Res* 1990;50: 8002.
43. Kimura M, Tsuda H, Morita D, Ichikura T, Ogata S, Aida S, Yoshizumi Y, Maehara T, Mochizuki H, Matsubara O.A. proposal for diagnostically meaningful criteria to classify increased epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 gene copy numbers in gastric carcinoma, based on correlation of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemical measurements, *Virchows Arch* 2004;445: 255-262.
44. Van De Vijver MJ, Mool WJ, Wisman P, Peterse JH, Nusse R. Immunohistochemical detection of the neu protein in the tissue sections of human breast tumors with amplified neu DNA. *Oncogene* 1988;2: 175-178.
45. Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, Koivula T, Helin HH, Isola JJ. Association of c-erbB-2 Protein overexpression with high rate of cell proliferation, increasing risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 1991;49: 650-655.
46. J-F Flejou, F Paraf, F Muzeau, F Fekete, D Henin, S Jothy, F Potet. Expression of c-erbB-2 oncogene product in Barrett's adenocarcinoma: Pathological and prognostic correlations. *J. Clin Pathol* 1994;47: 23-26.

47. Kim YJ, Ghu HD, Kim DY, Kim HJ, Kim SK, Park CS. Expression of Cellular Onkogenes in Human Gastric Carcinoma: c-myc, c-erbB-2 and K-ras J. *Surgical Oncology* 1993;54: 167-170.
48. Allgayer H, Babic R, Grützner KU, Tarabichi A, Heiss MM. C-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated protease systems J. *Clin Oncol* 2000;18: 2201-2209.
49. Slamon D, Clark J, Wong S, Ullrich A, Levin G. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the c-erbB-2 oncogene. *Science (Washington DC)* 1987;235: 177-182.
50. Yonemura Y, Ooyama S, Sugiyama K, Kamata T, Aretxabala D, Kimura H, Kosaka T. Retrospective analysis of the prognostic significance of DNA ploidy patterns and S-phase fraction in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1990;50: 509-514.
51. Naritaka Y, Ogawa K, Shimakawa T, Wagatsuma Y, Isohata N, Asaka S, Miyaki A, Shizawa S, Katsube T, Yoshimatsu K, Aiba M, Ide H. Collision carcinoma of the residual cervical carcinoma esophagus 27 years after esophageal surgery. *Anticancer Res* 2007;27: 505-511.
52. Ueda M. New prognostic factors in patients with esophageal squamous carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992;19: 20-25.
53. Krananbarg EK, Hermans J, Krieken JHJM van, Velde CJH. Evaluation of the fifth edition of TNM classification for gastric cancer; improved prognostic value. *British Journal of Cancer* 2001; 84: 64-71.
54. Funato T, Kozawa K, Fujimaki S, Miura T, Kaku M. Increased sensitivity to cisplatin in gastric cancer by antisense inhibition of the c-erbB-2 gene. *Chemotherapy* 2001; 47: 297-303.
55. Tsigris C, Karayinannakis AJ, Syrigos KN. Clinical significance of soluble c-erbB-2 levels in the serum and urine of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2002;22: 3061-3065.
56. Tanner M, Hollmen M, Junntilla T, Kapanen A, Tommola S.I, Soini Y, Helin H, Salo J, Joensuu H, Sihvo E. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase 2 gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann. Onc* 2005;16: 273-278.

57. Kono K, Takahashi A, Ichihara F, Sugai H, Fujii H, Matsumoto Y. Impaired Antibody –dependent Cellular Cytotoxicity Mediated by Herceptin in patient with Gastric Cancer, *Cancer Research* 2002;62: 5813-5817.
58. Ross JS, Fletcher JA, C-erbB-2 gene and protein in Breast Cancer *Am J Clin Pathol* 1999;112: 53-57.
59. Friess H, Fukuda A, Tang WH . Concomitant analysis of the epidermal growth factor receptor family in esophageal cancer: Overexpression of epidermal growth factor receptor mRNA but not of c-erbB-2 and c-erbB-3. *World J Surg* 1999;23: 1010-1018.
60. Yoshida K, Kuniyasu H, Yasui W et al. Expression of growth factors and their receptors in human esophageal carcinomas: Regulation of expression by epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119: 401–407.
61. Sauter ER, Keller SM, Erner S. HER-2/neu: A differentiation marker in adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer Lett* 1993;75: 41–44.
62. Dreilich M, Wanders A, Brattstrom D. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. *Dis Esophagus* 2006;19: 224–231.
63. Suo Z, Su W, Holm R. Lack of expression of c-erbB-2 oncoprotein in human esophageal squamous cell carcinomas. *Anticancer Res* 1995;15: 2797–2798
64. Hardwick RH, Shepherd NA, Moorghen M. C-erbB-2 overexpression in the dysplasia/carcinoma sequence of Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol* 1995;48: 129–132.
65. Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GJ. Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 1999;6: 290–297.
66. Lam KY, Tin L, Ma L. C-erbB-2 protein expression in a esophageal squamous epithelium from esophageal squamous cell carcinoma with special reference to histological grade of carcinoma and pre-invasive lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998;24: 431-435.

67. Brien TP, Odze RD, Sheehan CE. HER-2/neu gene amplification by FISH predicts poor survival in Barrett's esophagus-associated adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2000;31: 35–39.
68. Akamatsu M, Matsumoto T, Oka K. C-erbB-2 oncoprotein expression related to chemoradioresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57: 1323–1327.
69. Duhaylonsod FG, Gottfried MR, Iglehart JD. The significance of c-erb B-2 and p53 immunoreactivity in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1995;221:677–683.
70. Dahlberg PS, Jacobson BA, Dahal G. C-erbB-2 amplifications in esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;78: 1790–1800.
71. Sato S, Kajiyama Y, Sugano M. Monoclonal antibody to HER-2/neu receptor enhances radiosensitivity of esophageal cancer cell lines expressing HER-2/neu oncoprotein. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 203–211.
72. Mimura K, Kono K, Hanawa M. Trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity against esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11: 4898–4904.
73. Safran H, DiPetrillo T, Nadeem A. Trastuzumab, paclitaxel, cisplatin, and radiation for adenocarcinoma of the esophagus: A phase I study. *Cancer Invest* 2004;22: 670–677.
74. Pinto-de-Sausa J, David L, Almeida R, Leitao D, Preto JR, Seixas M, Pimenta A. c-erbB-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surgical Pathol* 2002;10: 247-256.
75. Takehana T, Kunitomo K, Kono K, Kitahara F, Lizuka H, Matsumoto Y, Fujino M, Ooi A, Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: A comparative study of immunohistochemistry, fluorescence insutu hybridization andd enzyme linked immünsorbent assay. *Int. J.Cancer* 2002;98: 833-837.
76. Gürel S,Dolar E,Yerci Ö. The relationship between c-erbB-2 oncogene expression and clinicopathological faktors in gastric cancer. *J Int Med Res* 1999;27: 74-78.

77. Park JB, Rhim JS, Park SC, Kimm SW. Amplification, overexpression and rearrangement of the c-erbB-2 protooncogene in primary stomach carcinomas. *Cancer Res* 1989;49: 6605.
78. Yokota J, Yamamoto T, Miyajima N. Genetic alterations of the c-erbB-2 oncogene occur frequently in tubular adenocarcinoma of the stomach and are often accompanied by amplification of the c-erbB-2 homologue. *Oncogene*, 1988;2: 283-284
79. Dursun A, Poyraz A, Çelik B, Akyol G. Expression of c-erbB-2 Oncoprotein in gastric carcinoma: Correlation with Histopathologic Characteristics and Analysis of Ki-67. *Pathology Oncology Research* 1999;15: 104-106.
80. Chariylertsak S, Sugano K, Mari Y. Comparison of c-erbB-2 oncoprotein expression in tissue and serum of patients with stomach cancer. *Tumor Biol* 1994;15: 294-303.
81. Mizutani T, Onda M, Tokunaga A, Yamanaka N, Sugisaki Y. Relationship of c-erbB-2 protein Expression and gene amplification to invasion and metastasis in Human Gastric Cancer. *Cancer* 1993; 72: 2083-2088.
82. Nakajima M, Sawada H, Ymada Y. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erbB-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999;85: 1894-1902.
83. Tahara E. Genetic Alterations in Human Gastrointestinal Cancers. *Cancer Supplement* 1995;75: 1410-1417.
84. Albino AP, Jacne J, Altorki N, Blundell M, Urmacher C, Lauwers G, Niedzwiecki D, Kelsen DP. Amplification of c-erbB-2 gene in human gastric carcinomas: Correlation with primary site. *Eur J Surg Oncol* 1995;21: 56-60.
85. Ohguri T, Sato Y, Koizumi W, Saigenji K, Kameya T. An immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in gastric carcinomas and lymph-node metastases: the c-erbB-2 protein really a prognostic indicator? *Int J Cancer* 1993;53: 75-9.
86. Lemoine NR, Jain S, Silvestre F, Lopes C, Hughes CM, McLelland E, Gullick WJ, Filipe MI. Amplification and overexpression of the EGF receptor and c-erbB-2 protooncogenes in human stomach cancer. *British J Cancer*. 1991;64: 79-83.

87. Ishikawa T, Kobayashi M, Mai M, Suzuki T, Ooi A. Amplification of the c-erbB-2 gene in gastric cancer cells. Detection by fluorescence insutu hybridization. *Am J Pathol* 1997;151: 761-768.
88. Rosai J. Carcinoma Stomach: In Rosai J, (ed). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 9th edition. Mosby. 2004: 662-772.
89. Flejou JF, Paraf F, Muzeau F. Expression of c-erbB-2 oncogene product in Barrett's adenocarcinoma. Pathological and prognostic correlations. *J Clin Pathol* 1994;47: 23–26.

ONAY

Mide ve özefagus kanseri tanılı hastalarda c-erbB-2 düzeyi adlı çalışma A.Ü.T.F. Etik Kurul Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 15.12.2006 tarih ve 8 sayılı oturum 40 nolu karar ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 27.12.2006 ve 4 sayılı oturum 29 nolu karar ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

MİDE VE ÖZEFAGUS KANSERİ TANILI HASTALARDA C-erbB-2 DÜZEYİ

Dr. Serkan CERRAH

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 30.06.2003

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 30.08.2008

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 04.09.2008

Tez Danışmanı : Prof.Dr. S.Başol TEKİN 

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU 

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Salim Başol TEKİN 

Jüri Üyesi : Prof.Dr. R.Ali SARI 

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Yekta GÜRLERTOP 

Jüri Üyesi : Doç.Dr.Metin AKGÜN 

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı 

Eylül-2008
ERZURUM