



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

**METASTATİK MİDE KANSERLİ HASTALARDA
C-erbB-2 OVEREKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ
VE KEMOTERAPİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muharrem BAYRAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



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

**METASTATİK MİDE KANSERLİ HASTALARDA
C-erbB-2 OVEREKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ
VE KEMOTERAPİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muharrem BAYRAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ender KURT

BURSA – 2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	28
Bulgular.....	32
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar.....	48
Teşekkür.....	57
Özgeçmiş.....	58

ÖZET

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Onkoloji bölümünde tanı almış mide kanserli hastalarda C-erbB-2 ekspresyonunun sıklığının ve klinikopatolojik parametrelerle tedavi cevabı ve sağkalımla ilişkisinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 2005-2010 yılları arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji bölümünde tedavi edilen 46 metastatik mide kanserli hasta dahil edildi.

Patoloji laboratuvarından bu vakalara ait, histolojik tip ve diferansiasyon derecesi, uzak metastaz varlığı gibi parametreler arşiv raporlarından belirlendi. Ek olarak dosya bilgilerinden yaş, cinsiyet, hemoglobün, vücut kitle indeksleri, kan grupları, son altı aydaki kilo kayıpları, almış oldukları ilk basamak kemoterapi bilgileri elde edildi. İmmünohistokimyasal (İHK) boyanma için uygun olanları, patoloji parafin blok arşivinden seçilerek, immünohistokimya işlemine tabi tutuldu ve C-erbB-2 için pozitif boyanma, kesin membranöz boyanmaya göre değerlendirildi. Çalışmaya alınan 46 metastatik mide kanserli vakanın 19 (%41,3)'unda C-erbB-2 pozitifliği tespit edildi. C-erbB-2 ekspresyon skorları ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki Ki-kare testi uygulanarak değerlendirildi. Vakalarda bakılan prognostik faktörler ile C-erbB-2 arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Tüm olguların genel sağkalım ve hastalısız sağkalım süreleri Kaplan Meier metodu kullanılarak hesaplandı ve genel sağkalım ortalaması $11,48 \pm 1,03$ ay, hastalısız sağkalım ortalaması $8,28 \pm 0,8$ ay olarak bulundu. Sağkalım analizinde C-erbB-2 sonucu ve skoru, klinik ve patolojik faktörler ve kemoterapi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) Fakat yapılan multivaryet analizde C-erbB-2 skoru +3 olan hastalarda genel sağ kalım ve hastalısız sağkalım anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$).

Sonuçlarımız C-erbB-2 pozitifliđinin mide kanserinde prognostik etkisi olabileceđini dűşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: C-erbB-2, Mide kanser.

SUMMARY

Evaluation of the prognostic significance of c-erbB-2 overexpression with metastatic gastric cancer patients and relationship with chemotherapy

In this study, we purpose to understand the CerbB-2 expression frequency and the relation with clinic and pathologic parameters, the prognostic meaning and the contribution to survival on patients with metastatic gastric cancer which had the diagnosis at Uludag University Oncology Department.

In our study 46 patients with metastatic gastric cancer analyzed which had the treatment at Uludag University Oncology Department between the years 2005-2010. The parameters such as histological type, differentiation degree, and distant metastasis found and examined from pathology laboratory archives. As an addition the data such as age, gender, hemoglobin, body mass index, blood type, loss of weight in last 6 months, the first chemotherapy given, acquired from the patient files. The preparates which are adequate for immunohystochemical (IHC) dye, had chosen from paraffin block archive and dyed. Positive dye for C-erbB-2 compared with certain membranous dye.

C-erbB-2 found positive in 19 (41,3%) case within 46 metastatic gastric cancer patients. The relationship between C-erbB-2 expression scores evaluated with chi square test. No statistically relation found between the prognostic factors; and C-erbB-2. The general survival and disease free survival of patients calculated with Kaplan Meier method and mean survival of the patients calculated as $11,48 \pm 1,03$ months, mean disease free survival calculated as $8,28 \pm 0,8$ months. Survival analysis no statistically relation found between C-erbB-2 result and score, systemic chemotherapy, pathologic and clinical factors differentiation and survival and disease free survival ($p > 0.05$). But

with the multivariate analysis general survival found meaningly low with the patients C-erbB-2 score +3 ($p < 0.05$).

Our results may suggest that positive C-erbB-2 has a prognostic effect on gastric cancer.

Key Words: C-erbB-2, gastric cancer.

GİRİŞ

20. yüzyılın ikinci yarısında, gastrik kanserin görülme sıklığı ve öldürme oranında dünya çapında belirgin bir azalma görülmesine rağmen, akciğer kanserinden sonra dünyada kanserden ölüme yol açan ikinci en sık neden olarak halen gastrik kanserler gösterilmektedir (1). Gastrik kanserli vakaların prognozu başlangıç yaşı, gastrik duvar invazyonu, tümör lokalizasyonu, lenf nodu tutulumu ve sistemik metastaz gibi bazı klinik ve patolojik değişkenlere bağlıdır.

Cerrahi ile kombine edilmiş kemoterapi, hipertermi veya kemoradyoterapi gibi yeni tedavi modalitelerinin kullanıma girmesine rağmen ilerlemiş evrelerde gastrik kanserin kontrolü zordur (2-4). Bununla birlikte, farklı klinik veya patolojik karakterli tümörler sıklıkla klinik seyirlerini etkileyebilen bazı biyolojik özelliklerinin olduğu sıra dışı bir klinik gelişim gösterebilirler. Gastrik kanserde, p53, matriks metalloproteinaz 2, CD44, E-cadherin ve plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gibi bazı yeni prognostik değişkenlerin varlığı vurgulanmıştır(5,6). Bununla birlikte, gastrik kanserde önemli prognostik değerinin olabileceği konusunda büyük kanıtlar bulunan C-erbB-2 (P185-HER-2/neu), şimdilerde kendisine yönelmiş bir monoklonal antikör kullanan yeni bir adjuvan terapi nedeni ile dikkatleri çeken büyük bir olay haline gelmiştir (6,7).

İnsan HER-2/neu veya C-erbB-2 geni kromozom 17q12-q21-32'de lokalize olmuştur ve HER-2/neu proteini, bu gen tarafından kodlanan, hücre büyüme differansiasyonunu düzenleyen sinyal iletim yollarında gerekli 4 reseptörden oluşan ailenin bir üyesi olan 185 kDa'lık bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür(8,9). Proteinin artmış ekspresyonu ile gen amplifikasyonu kanserde en sıklıkla saptanmış C-erbB-2 (HER-2/neu) anormalitesidir (3).

HER-2/neu'nin tükrük bezi glandları, over, pankreas, akciğer, mesane, prostat gibi karsinomlarda overeksprese olduğu gösterilmiştir (3, 10-18). Bununla birlikte, en fazla çalışma meme ve mide adenokarsinomları üzerine

yapılmış olup, meme kanserinde hastalıktan bağımsız ve kapsamlı sağkalım oranı azalması ile ilişkilendirilmiş olduğu rapor edilmiştir (9). Gastrik kanserde HER-2/neu gen amplifikasyonu ve protein overekspresyonu sık olmayarak (%10-16) rapor edilmiştir (3) ve HER-2/neu'nun overekspresyonunun prognostik önemi konusunda farklı sonuçlar elde eden, bazıları birbiri ile çelişkili çok sayıda yayın vardır. Literatürdeki bazı raporlar HER-2/neu'nun gastrik kanserde kötü prognostik gidişin bir nedeni olduğu sonucuna varmışlardır (3, 19-28). Oysa diğer çalışmalar, HER-2/neu'nun gastrik karsinomlu vakaların sağkalım oranında önemli etkiye sahip olmadığını vurgulamışlardır (29-34). 'HER-2/neu protein overekspresyonunun gen amplifikasyonunun bir sonucu olup olmadığı sorusu pek çok araştırmacı tarafından sorulmuş ve Flerosan İn Situ Hibridizasyon (FISH) kullanılarak bulunan HER-2/neu gen amplifikasyonu immünohistokimyasal (İHK) metod uygulanarak elde edilen HER-2/neu protein ekspresyonunun ilişkisi geniş olarak araştırılmıştır. Bu çalışmalara genel olarak bakıldığında, HER-2/neu overekspresyonunun, gen amplifikasyonundan sonuçlandığı ve FISH ile İHK metodların büyük çapta birbiri ile uyumlu iki yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (7, 23, 35-41). Literatürdeki zıt veriler konuya tekrar eğilinmesini gerekli kılmıştır.

Literatürdeki bu yansımalar ışığında mevcut çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2005-2010 yılları arasında metastatik gastrik adenokarsinom tanısı almış 250 vakanın klinik ve patolojik verilerini retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bunlardan klinik izlem verilerine ve patoloji spesmenlerine ulaşılan vakaların klinikopatolojik verileri ve sağkalım verileri ile HER-2/neu (C-erbB-2) antikoru ile pozitif boyanmaları arasındaki ilişkilerin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler

A. Midenin Embriyolojisi ve Postnatal Gelişim

Mide özefagusa kaudal barsağın fuziform (iğsi) bir dilatasyonu gibi gelişir (42). Bu ilk olarak embriyo 7 mm. uzunluğa ulaştığında oluşur. Başlangıç

olarak, dorsal mezogastriyumda abdomenin arkasına ve ventral mezogastriyum ile septum transversuma (diafragma) yapışmıştır.

Midenin büyümesi ile birlikte dorsal mezogastriyum omentum majus haline gelir. Ventral mezogastriyum da omentum minus haline gelir. Mide endodermden gelişir ve mukozanın erken glandüler differansiasyonu fetus boyu 80 mm'ye ulaştığında oluşur.

Enzim ve asit üretimi ilk olarak fetal hayatın 4. ayında oluşur. Yenidoğanda mide tamamen gelişmiştir ve erişkininkine benzer.

Anatomi

Sindirim borusunun (canalis alimentarius) en geniş kısmı olan başlıca mide karın boşluğunun sol üst kadranında yerleşmiş J şeklinde bir organdır (42, 43). Mide karın boşluğunun yukarı kısmında, diafragmanın altında, transvers kolon ve transvers mezokolonun üzerinde bulunur. Midenin ön üst yüzü karaciğer sol lobunun arkasında bulunur. Proksimalden distale doğru pars cardiaca, fundus ventriculi, corpus ventriculi, pars pylorica gibi bölümlere ayrılmıştır (43).

Ön üst yüzü (paries anterior), arka alt yüzü (paries posterior), sağ kenarı kurvatura minör, sol kenarı kurvatura major ismini alır. Paries anterior alt yüze nazaran daha geniştir ve periton ile örtülüdür. Paries posterior pars pyloricaya ait bölümde sağdan sola ince bir şerit halinde pankreas ile bunun hemen üzerinde küçük bir alanda sol glandula suprarenalis, bunun altında sol böbrek, kurvatura majora yakın olan bölüm ile transvers mezokolon ile komşuluk yapar. Posterior yüzün küçük kurvatura yakın olan yüzü diafragma ile büyük kurvatura yakın kısmı dalak ile komşuluk yapar.

Küçük kurvatur bütün uzunluğunca ligamentum hepatogastricum (omentum minus) ile karaciğere bağlanmıştır. Büyük kurvaturun yukarı kısmında mideyi dalak ile bağlayan ligamentum gastrolienale, aşağı kısmında mideyi transvers kolona bağlayan omentum majus tutunur. Omentum majus ve minus yağ gözeli doku içerisinde geçen damar ve sinir yapıları içerir (42).

Mide 5 arter tarafından kanlanır. Sol gastrik arter direkt olarak çölyak trunkusdan çıkar ve kardiyak bölgeyi besler. Sağ gastrik arter küçük kurvaturu, hepatic arterin dalı olan sağ gastroepiploik arter büyük kurvaturu besler. Sol gastroepiploik arter ve kısa gastrik arterler splenik arterden çıkar ve bu arterde büyük kurvaturu besler (42).

Midenin sempatik sinir inervasyonu gastrik ve gastroepiploik arterleri takip eden sinirler yoluyla çölyak pleksus'dan gelmiştir. Dalları sol ve sağ frenik sinirden gelir.

Parasempatik innervasyon özefagogastrik bileşkeye bitişik uzanan anterior ve posterior trunkus yoluyla nervus vagus'tan gelir. Mide venleri v. gastrica dextra, v. gastrica sinistra, v. gastroepiploica dextra, v.gastroepiploica sinistra, v. gastrica breves, v. pyloricadır. Bütün bu venler genel olarak aynı isimli arterleri takip ederek vena portaya dökülür (43).

Tunica mucosa'dan başlayan lenf damarları, önce tela submucosa'da zengin bir pleksus yapar. Daha sonra tunica muscularis'ide delerek tunica serosa altında tekrar bir pleksus yapar. Genellikle venlerin gidişini takip ederek yakın çevredeki lenf gangliyonlarına dökülürler. Bu lenfatikler ve gangliyonları şunlardır: küçük kurvatur ve pilor çevresinden gelen lenf damarları nodi lymphatici sinistri ve nodi lymphatici coeliaci, büyük kurvatur ve çevresinden gelen lenf damarları nodi lymphatici gastroepiploici'ye, mide fundus bölgesinin lenfatikleri nodi lymphatici panreotocilienalis'e, mide kardiya bölgesi lenfatikleri nodi lymphatici cardiaci'ye dökülürler (42).

Midenin sempatik sinir inervasyonu gastrik ve gastroepiploik arterleri takip eden sinirler yoluyla çölyak pleksus'dan gelmiştir. Dalları sol ve sağ frenik sinirden gelir.

Parasempatik innervasyon özefagogastrik bileşkeye bitişik uzanan anterior ve posterior trunkus yoluyla nervus vagus'tan gelir. Mide venleri v.gastrica dextra, v. gastrica sinistra, v.gastroepiploica dextra, v.gastroepiploica sinistra, v. gastrica breves, v. pyloricadır. Bütün bu venler genel olarak aynı isimli arterleri takip ederek vena portaya dökülür (43).

Tunica mucosa'dan başlayan lenf damarları, önce tela submucosa'da zengin bir pleksus yapar. Daha sonra tunica muscularis'ide delerek tunica serosa altında tekrar bir pleksus yapar. Genellikle venlerin gidişini takip ederek yakın çevredeki lenf gangliyonlarına dökülürler. Bu lenfatikler ve gangliyonları şunlardır: küçük kurvatur ve pilor çevresinden gelen lenf damarları nodi lymphatici sinistri ve nodi lymphatici coeliaci, büyük kurvatur ve çevresinden gelen lenf damarları nodi lymphatici gastroepiploici'ye, mide fundus bölgesinin lenfatikleri nodi lymphatici panreoticilienalis'e, mide kardiya bölgesi lenfatikleri nodi lymphatici cardiaci'ye dökülürler (42).

Fizyoloji

Mide, ağızdan alınan gıdaların zamanlı bir şekilde duodenuma aktarılmasından önce çalkalandıkları ve öğütüldükleri bir depo görevini üstlenmiştir. Bu önemli mekanik görevlerinin yanı sıra, ayrıca HCl ve bunun etkisi ile proteolitik pepsine dönüşen pepsinojen salgılayarak protein sindirim işlemini başlatır. HCl; paryetal hücrelerden, pepsinojen ana hücrelerden (chief cell) salgılanır. Her iki hücrede mide mukozasında, özellikle midenin korpus ve fundusunda bulunurlar. Asid salınımını üç endojen kimyasal madde uyarır: Gastrin, histamin, asetilkolin. Asetilkolin, mide içindeki vagal (kolinerjik) sinir uçlarından midedeki gerilme refleksi ile veya mide salgısının sefalik evresi ile uyarılarak salgılanır. Gastrin midenin antrumu ve duodenumdaki 'G hücreleri'nden, büyük ölçüde protein sindirim ürünleri ve alkali maddeler tarafından uyarılarak salgılanır (gastrik evre).

Histamin de ana hücrelere yakın mast hücrelerinden salgılanır ve HCl salgısında artmaya neden olur. Mide ve duodenum, mukozayı mide özsuundaki asid-pepsin karışımının etkilerinden koruma amacı ile birçok savunma mekanizması geliştirmişlerdir.

İnce bir mukus tabakası sürekli olarak yapılır ve mukoza hücrelerinin üzerini koruyucu olarak örter. Yüzeydeki apikal hücreler müsin tabakasının içine veya üzerine bikarbonat salgırlar. Buna ek olarak hasarlı hücrelerin dökülmesi

ve yerine rejenerasyon ile yeni epitel hücrelerinin gelmesi bir diğer savunma mekanizmasıdır.

Histoloji

İnsan midesi üç farklı histolojik alana bölünmüştür: Kardia, fundus ve korpus, antrum ve pilor. Bunların içerisinde en geniş bölge fundus ve korpus bölgesidir.

Mide duvarı tüm sindirim kanalının karakteristiği olan 4 genel katman sergiler: Mukoza, submukoza, muskularis propria veya eksterna, seroza (44).

Mukoza: Mide mukozası üç tabaka içerir: Yüzey epiteli, lamina propria, muskularis mukoza.

Yüzey Epiteli: Gastrik mukoza mukus sekrete eden yüksek kolumnar bir epitel ile döşelidir(42).

Gastrik glandlar: Gastrik pitlerin altında mukozanın bütün kalınlığında bulunan dallanmış tubuler yapılardır. Gastrik glandların içerdiği hücre tiplerinde bölgesel farklılıklar vardır.

Kardiak ve Pilorik Mukoza: Kardiak ve pilorik zonda pitler mukozal kalınlığın yaklaşık olarak yarısını tutar (42). Kardia-pilorik glandlar sadece mukus sekrete etmektedir. Ve araya giren lamina propria ile gevşekçe sarılmıştır.

Submukoza: Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında lokalize olmuş, gastrik rugaların merkezleri formundadır. Çoğu elastik lifler bulunduran gevşek konnektif doku ve daha fazla kollajen lifler içerir (42, 44). Venler, arterler, lenfatikler ve meissner'in otonomik sinir pleksusu burada bulunur.

Muskularis Eksterna: Her biri farklı planlarda yerleşmiş, düz kasın 3 tabakasını içerir. En iç oblik tabaka kesintili bir tabakadır ve her kesitte görülmeyebilir. Ortada sirküler ve en dışta da longitudinal düz kas tabakası vardır. Sirküler ve longitudinal tabaka arasında myenterik (Auerbach's) sinir pleksusu mevcuttur (44).

Seroza: Mide duvarının en dışında muskularis eksternanın altında bulunan, bağı dokusunun ince bir tabakasıdır. Eksternal olarak bu tabaka visseral peritonun basit bir mezotelyum ile döşelidir. Visseral periton ile örtülmüş bağı dokusu çok sayıda adipöz hücre içerebilir (44).

B. Mide Kanserleri

Midede saptanan birçok kanser tipi bulunmaktadır. Bu tümörlere ait eski ve yeni sınıflamalar (WHO 2010) aşağıda özetlenmiştir. Bu tipler arasında en sık görülen tip adenokanserdir.

Mide Tümörleri (WHO–2010)

Epitelyal Tümörler

İntraepitelyal Neoplazi-Adenom

Adenokarsinom

Gastrointestinal Stromal Tümör

WHO (2010) sınıflamasına göre:

Papiller adenokarsinom

Tubuler adenokarsinom

Musinöz adenokarsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

İndifferansiye karsinom

Nonepitelyal Tümörler

Leiomyom

Schwannoma

Kaposi Sarkom

Diğerleri

Malign Lenfomaları:

Marjinal Zon B hücreli Lenfoma

Mantle Hücreli Lenfoma

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Diğerleri

C. Adenokarsinom

Epidemiyoloji

Midenin adenokarsinomu dünyanın en yaygın tümörlerinden biridir (45). Görülüş sıklığı bölgeden bölgeye büyük oranda değişir. Özellikle Japonya, Şili, Finlandiya, Kostarika, Kolombiya, Portekiz, Rusya ve Bulgaristan gibi ülkelerde özellikle yüksek sıklığa sahiptir. Son birkaç dekada batıda gastrik karsinom insidansında sürekli azalma, hemen hemen bütünüyle intestinal tip karsinom insidansındaki azalmaya bağlıdır ve diffüz tipin insidansı değişmemiştir (46, 47).

İntestinal tip gastrik karsinomun azalmasında besin koruyucuların kullanımından daha az faydalanılması, soğutma ve taze ürünlerin daha yaygın elde edilebilirliği etkili olmuştur. Gıda koruyucusu olan nitritlerin kullanımı, taze

meyve ve sebze elde edilmesindeki yetersizlik nedeniyle oluşan, vitamin C gibi diyet antioksidanlarının yokluğunun midede nitrozo içerikleri gibi karsinojenik maddelerin üretimini artırdığına inanılmıştır. Daha sonra H.Pylori, gastrik kanser arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalarda intestinal tip ile hemen hemen %100'lük ilişki izlenmiş olup, aynı ilişki diffüz tipinde de gözlenmiştir (47).

Gastrik karsinom sıklığı yıla artar 7. dekatta pik yapar ve 40 yaşından genç hastalarda yaygın değildir. İntestinal tip gastrik karsinom 55 yaşlık bir ortalama yaş ve 2/1'lik bir erkek/kadın oranı sergiler. Diffüz gastrik kanser yaklaşık olarak eşit bir kadın/erkek oranına sahiptir ve hafifçe daha genç hastalarda oluşur (46, 47).

Gastrik karsinom sıklığı sosyoekonomik seviyenin artması ile azalır. Bu mesleki faktörlere ve populasyonun düşük sosyoekonomik grubunda H. Pylori enfeksiyonunun daha yüksek insidansına bağlı olabilir.

Etyopatogenez

1-Çevresel Faktörler

H.Pylori ile enfeksiyon: Helicobacter Pylori bakterisinin insan gastrik karsinogenez de büyük bir etyolojik role sahip olduğu ve bir sınıf 1 karsinojen olarak sınıflandığı vurgulanmıştır (48).

Diyet: Soğutmanın yokluğu; korunmuş, tütülenmiş, konserve ve tuzlanmış gıdaların tüketimi; nitratlarla su kontaminasyonu; taze meyve ve sebzelerin yokluğu, yüksek risk alanlarında yaygın konulardır. Karşılık olarak yeşil, lifli sebzelerin alımı ve askorbat (vit C), alfatokoferol (vit E), beta karoten ve selenyum içeren turunçgillerin tüketiminin gastrik kanser riskini azalttığını iddia eden yayınlar vardır.

İyonize Radyasyon: Bazı araştırmalar iyonize radyoasyonun gastrik kanser riskini 2- 4 kat arttırdığını vurgulamıştır (1).

Alkol Kullanımı: Gastrik kansere yakalanma riskinin alkol içenlerde, içmeyenlere göre 2 kat fazla olduğu söylenmiştir (1).

Pernisiyöz Anemi: 4517 pernisiyöz anemi vakasının 20 yıllık takibinde gastrik kanser riskinin 3 kat arttığı bulunmuştur (1).

Sigara Kullanımı: Gastrik kanser ve sigara arasındaki bağlantı çok belirgin değildir(1).

2-Kişisel Faktörler

Otoimmün gastrit, H.Pylori infeksiyonu gibi, kronik inflamasyon ve intestinal metaplazi de gastrik karsinom riskini artırır (46).

A kan grubu'nun yüksek riske sahip olduğu not edilmiştir.

Gastrik karsinomda genetik: Lynch sendromu, E-cadherin mutasyonları ilişkili bulunmuştur(46).

Gastrik Adenomlar: Tanı zamanında %40 oranında kanser bulunması ve tanı anında % 30 oranında bitişik kanser bulunması durumunda risklidir.

Barret Özefagus: Gastroözefageal bileşke tümörlerinin artmış riskine neden olur.

Klinik Özellikler

Erken gastrikler kanser sıklıkla semptom vermezler (53). Bununla birlikte hastaların %50'sinde dispepsi gibi nonspesifik gastrointestinal şikayetler olabilir. Dispepsi için endoskopik değerlendirme yapılan batı toplumlarındaki hastalar arasında, gastrik karsinom, vakaların %1,2'sinde bulunur. Gastrik karsinom genel olarak gidişinde geç döneme kadar asemptomatik olan sinsi bir hastalıktır(46). Semptomlar ağırlık kaybı, yemek yemeye hafiflemeyen abdominal ağrı, sistemik bir hastalığı düşündüren anoreksi ve bulantı, değişmiş barsak alışkanlıkları ve daha az sıklıkla disfaji, ülserle tümörlerin neden olabildiği hematemez, hemoraji ve anemik semptomları içerir (46-53).

Mide Karsinomların Yayılımı

Mide adenokarsinomlar, karakteristik olarak mukozadan submukozaya, muskularis propriaya, subserozal dokulara doğru lokal yayılım ile progrese olur ve bazen direk yolla batin içi ve pelvik organlara ve peritoneal kaviteye de yayılabilir (53). Duodenum, pankreas retroperitona gastrik karsinomun lokal invazyonu karakteristiktir. Kardial tümörleri bazı zamanlar mide ve özefagustan başlayıp başlamadığı kesinleştirilmesi zordur. Klasifiye ve varyant bütün gastrik

karsinomların hepsi en sonunda duvar penetrasyonu, seroza tutulumu, bölgesel ve daha uzak lenf nodlarına yayılım gösterirler (46).

Anlaşılması güç nedenlerle mide karsinomları sıklıkla bir okkült (gizli) neoplazmin ilk klinik manifestasyonu gibi supraklaviküler sentinel Virchow nodu metastazı yapabilir veya tümör subkutan bir nodül formunda, periumbilikal bölgeye metastaz yapabilir(Sister Mary Joseph). Karaciğere ve akciğere metastaz yaygındır.

Histokimya, İmmünohistokimya ve Moleküler Biyoloji

Gastrik karsinomlar EGF kodlayan genlerin amplifikasyonu, transforme growth faktör alfa, platelet growth faktör, insülin growth faktör(IGF) ve P185 (erb B2 veya Her-2/neu gen) gibi diğer karsinomlarda gözlenmiş benzer genetik değişikliklerin bazılarını sergiler; Bcl-2 proteininin hatalı ekspresyonu; E-cadherin ve K-sam amplifikasyonunun azalması veya disfonksiyonu; ras onkogeninin ve p53 tümör supresör genin nokta mutasyonu; 7p,17p,1q ve 5q kromozomlarında heterozigosenin kromozomal kaybı gibi (5).

Her-2/neu amplifikasyonu, metastaz kabiliyeti ve kötü prognoz için bir indikatör olabilir. EGF reseptör sisteminin overekspresyonu artmış malignensi için biyolojik bir belirleyici olabilir. Transforme growth faktör β , insülin growth faktör ve platelet derived growth faktör linitis plastika oluşturan kollajen sentezi ile ilişkilendirilmiş, az differansiye gastrik karsinomun bir belirleyicisidir. EGF reseptör, transforme growth faktör ve ras, P21'in senkron ekspresyonu tümör invazyonu ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir.

Mide Adenokarsinomlarında Evreleme

Tnm Klasifikasyonu (WHO–2010)(54)

1-Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

X: Primer tümör değerlendirilemedi.

T0: Primer tümör mevcut değildir.

Tis: İnsitu Karsinom Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör

T1a: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlıdır.

T1b: Tümör submukaza invazyonu vardır.

T2: Muskularis propria invazyonu vardır.

T3: Tümör subserozal dokulara vizseral peritona ve yakın organlar dışında penetre olmuştur.(transvers kolon, karaciğer, diyafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, retroperiton gibi)

T4: Tümör serozaya veya komşu dokulara invazedir.

T4a:Tümör serozaya invazyonu mevcuttur (vizseral periton)

T4b:Tümör yakın organ ve dokulara invazyonu mevcuttur.

2-Nodal Tutulum: Regional lenf nodları: Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir.

N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 arasındadır.

N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.

N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7 ve daha fazladır.

N3a:Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasındadır.

N3b:Metastazlı regional lenf nodu sayısı 16 ve daha fazladır.

3-Uzak Metastaz:

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Bu bilgilere göre TNM Mide karsinomu evrelemesi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Mide Kanserinde Evreleme(TNM).

Evre 0 :	Tis	N0	M0
Evre 1a:	T1	N0	M0
Evre 1b:	T2	N0	M0
Evre 2a:	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre 2b:	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre 3a:	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre 3b:	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4b	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre 3c:	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre 4:	Herhangi T	Herhangi N	M1

Mide Kanserinde Tedavi

Preoperatif evrelemede günümüzde farklı modaliteler kullanılmaktadır Bunlar arasında Endoskopik ultrason (EUS), Bilgisayarlı Tomoğrafi (BT), Pozisyon emisyon tomografisi (PET-CT) ve Laparoskopik evreleme bulunmaktadır.

Cerrahi: Erken evre mide kanserinde ilk basamak tedavidir. Komplet rezeksiyon (4 cm ve üzeri) standart rezeksiyon (subtotal ve total gastrektomi) ve lenf nodu diseksiyonu gibi tedavileri içerir. Cerrahi tedavi mide kanserinde tam şifa bulma şansı ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkündür.

Küratif rezeksiyon, peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış lenf bezlerinin tamamının, mide piyesi ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır.

Cerrahi rezeksiyonlar üç değişik şekilde yapılmaktadır (55, 56).

RO: Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu

R1: İnkomples rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

R2: İnkomples rezeksiyon (makroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

Subtotal gastrektomi özellikle proksimal mide kanserlerinde tercih edilir.

Bu cerrahi prosedür total gastrektomi ile karşılaştırıldığında daha az komplikasyona yol açtığı görülmüştür (57).

Proksimal gastrektomi ve total gastrektominin her ikisinde proksimal mide kanserinde postoperatif beslenmede ciddi sıkıntılara neden olmaktadırlar. Proksimal ve distal mide tümörlerinde 4 cm ve üzeri gros tümörlerde klinik evrelemede BT kullanılır (58). NCCN'nin (National Comprehensive Cancer Network) 2011 raporunda evre T1b-T3 distal mide tümörlerinde subtotal veya total gastrektomi önerilmektedir (54). Rütin profilaktik splenektomiden kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır. Bazı randomize klinik çalışmalarda total gastrektomi ile kombine splenektominin postoperatif morbididite ve mortalite üzerinde olumlu sonuçlar ortaya çıksa da bu sonuçlar istatikselsel olarak anlamlı bulunmamış ve hasta grupları arasında farklılıklar izlenmiştir (59).

Radyoterapi(RT): Metastatik hastalardaki palyatif RT dışında, lokal-lokal ileri evre mide kanserinde randomize olarak preoperatif ve postoperatif radyoterapi kullanılmaktadır.

İngiliz mide kanseri çalışma grubunun 432 hastada yapmış oldukları randomize bir çalışmada hastaları 3 grubu ayırmış bu gruplardan birincisine sadece cerrahi uygulanmış diğer gruba adjuvan radyoterapi verilmiş, üçüncü

gruba ise adjuvan kemoterapi verilmiş. Hastaların bakılan relaps oranlarında en düşük olarak bulunan grup adjuvan radyoterapi alan grup olarak görülmüştür (60, 61).

Kombine Tedaviler

Preoperatif kemoradyoterapi: Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda preoperatif kemoradyoterapinin sağkalım üzerinde olumlu sonuçları izlenmiştir. Fakat konu ile ilgili randomize prospektif birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Postoperatif Kemoradyoterapi: INT 0116 çalışmasında 556 mide kanserli ve evre 1b, evre 4 (M0) kadar olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. 281 mide kanserli olguya bolus 5-fu ve leucovorin ile birlikte 45 Gy radyoterapi verilmiş. Kemoradyoterapi alan grupta lokal hastalıkta azalma ve sağkalım oranlarında diğer gruba göre artış izlenmiştir.

Bununla birlikte seçilen cerrahi ve lenf nodu diseksiyon şekli sonuçları etkilemektedir (62, 63). Bu tedavi modeli ile ilgili olarak Faz 3 çalışmalar halen devam etmektedir (64).

Kemoterapi

Perioperatif Kemoterapi: Yapılan bir Faz 3 çalışmada (MAGİC çalışması) 503 mide kanserli hasta dahil edilmiş. Hastalar peri-postoperatif epirubisin, cisplatin ve 5-fluorourasil ve postop gözlem koluna randomize edilmiştir(65).Çalışmada perioperatif kemoterapi grubundan daha iyi sağkalım sonucu elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda rezektabl mide kanserli hastalarda perioperatif kemoterapi bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Postoperatif Kemoterapi: Mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Bunun yanında cerrahi sonrasında rekürrens sık olarak gelişmektedir, küratif oranlarının yükseltilebilmesi için efektif adjuvan ve ya preoperatif tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için büyük çaba harcanmaktadır. İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikro metastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Mide kanseri tedavisinde standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimleri içinde en sık kullanılan

ajan fluorourasil olmaktadır. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, FAM (fluorourasil, doksorubisin, metotraksat), ELF (etoposit, lökoverin, fluorourasil) ve ECF (epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyon fluorourasil), Docetaxel, oxaliplatin/cisplatin kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilir.

Mide kanserinde efektif adjuvan tedavi rejimlerinin bulunması için çok sayıda faz II ve faz III çalışması düzenlenmiştir. Metastatik mide kanseri tedavisinde ilk olarak 70'li yılların sonunda 5-fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin kombinasyonu kullanılmıştır. 5-fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin(FAM) rejimi dışında birçok kombinasyon da değişik meta-analizlerle değerlendirilmiş ve kemoterapinin tek başına adjuvan tedavide etkili olmadığı sonucuna varılmıştır(65). Rezeke edilmiş mide kanserinin adjuvan kemoterapi ile tedavisinde başarısızlığın temel nedenlerinden biri etkili kemoterapötik rejimlerin olmamasıdır. FAM ve benzeri kombinasyonlar genellikle %35 dolayında yanıt oranı sağlamakta, tam yanıt oranı sadece %2 civarında gerçekleşmekte ve maalesef kısa süreli olmaktadır.

Japon grubların yapmış oldukları bazı çalışmalarda S1 (oral fluoropirimidin) ile tegafur (5-fluorourasil;5-kloro-2,4dihidroprimidin) ve oxonik asid kombinasyon tedavileri evre 2 ve evre 3 hastalarda D2 lenf nodu diseksiyonu sonrası kullanılmaktadır (66-69).

Yapılan tedavilerde kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (65). Mide kanseri evresi arttıkça adjuvan kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapiye başvurma sıklığı da paralel olarak artmaktadır.

Adjuvan tedavi yöntemlerine başvurma oranlarının düşük olmasının bir nedeni, mide kanseri tanısı konmuş ve opere edilmiş hataların büyük kısmının 60 yaş üzerinde olmasıdır. Lokal rekürens sıklıkla mide yatağında ya da yakın lenf nodlarında olmaktadır. Bunun yanında anastomoz hattında, kalan mide dokusunda ya da duodonal güdükte de lokal rekürens görülebilmektedir (66).

Sonuç olarak adjuvan kemoterapilerle ilgili olarak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

İleri Evre ve Metastatik Hastalarda Tedavi

İleri evre ve metastatik mide kanserinde kemoterapi palyasyon ve sağkalımı artırmak amaçlı verilir.

Kullanılan kemoterapötik ajanlar arasında 5-flurourasil, mitomisin, etoposid, cisplatin yer almaktadır bunların cevap oranları %10 ile %20 arasında değişmektedir(70,71). Kullanılan tekli ajanlar ve başlıca kombinasyonlar Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2: İleri evre ve metastatik hastalarda tedavi.

Tekli ajanlar	Kombinasyon tedavileri
Paclitaxel	5 Flurourasil, Doksorubisin, Mitomisin(FAM)
Docataxel	5 Flurourasil, Adriamisin, Metotreksat(FAMTX)
Etoposid	Epirubisin, Cisplatin, 5 Flurourasil(ECF)
Oxaliplatin	Mitomisin, Cisplatin, 5 Flurourasil(MCF)
Cisplatin	Docetaxel, 5 Flurourasil, Cisplatin(DCF)
S 1	Cisplatin, 5 Flurourasil
Kaprecitabin	

Mide Kanserinde Hedeflenmiş Tedaviler

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve Her-2 overekspresyonu, vasküler endotelial growth faktör reseptör (VEGFR) mide kanserinde kötü prognostik faktör olarak ilişkilendirilmiştir.

Klinik denemelerde Trastuzumab (antiHER2), bevasizumab (anti VEGFR) ve cetuksimab (anti EGFR) monoklonal antikorların kemoterapilerle kombinasyonu, ileri evre mide kanserinde ve gastroözefagal bileşke tümörlerinde klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (72, 73).

ToGA çalışması konu ile ilgili ilk randomize, çok merkezli Faz 3 çalışmadır ve bu çalışmada trastuzumab'ın etkinliği araştırılmıştır (74). Toplam 594 hastanın alındığı çalışmada Her- 2 pozitif, ileri evre, rekürren veya metastatik mide kanserli veya gastroözefagiyal bileşke tümörlerinde, 5-fu veya kapesitabinin cisplatin ile kombinasyonuna trastuzumab ilave edilen bir grup ile tek başına kemoterapi karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım sonuçlarına bakıldığında tek başına kemoterapi ile 11,1 ay trastuzumablı grupta 13,8 ay olaral veriler elde edilmiştir ($p<0.05$). Hastalıksız sağkalım ise yine tekli kemoterapili ile 5,5 ay, trastuzumablı grupta 6,7 ay verileri elde edilmiştir ($p<0.05$). Trastuzumab Her-2 pozitif ileri evre mide kanserli hastalarda yeni bir tedavi ajanı olarak kabul edilmiştir (74).

AVAGAST çalışması bevasizumab ile ilgili yapılmış en önemli Faz 3 çalışmadır (75-77). Çalışmaya 774 hasta alınmıştır ve bu hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan ilkinde kapesitabin veya 5-Fu alan gruba bevasizumab (7,5 mg/kg) ilave edilmiş, diğer grup ise tek başına kemoterapi almıştır. Çalışmanın sağkalım sonuçlarına bakıldığında bevasizumab ilave edilen kemoterapi grubunda genel sağkalım 12,1 ay , tek başına kemoterapi verilen grupta ise 10,1 ay olarak hesaplanmıştır ($p<0.05$). Hastaların hastalıksız sağkalımları ise kombine olan gupta 6,7 ay, tek başına kemoterapi verilen gupta ise 5,3 ay olarak görülmüştür ($p<0.05$).

Mide Adenokarsinomlarında Prognoz

Gelişmiş batı toplumlarının çoğunda ve ABD'de prognoz oldukça kötü olarak bildirilmiştir. Bütün vakalar için kabul edilmiş en yüksek 5 yıllık sağkalım oranı %4-%13 arasındadır. Gastrik karsinom için prognozun bazı faktörlere bağlı olduğu bulunmuştur (54).

1- Yaş: Genlerde gastrik karsinomlar geleneksel olarak korkun bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (78-79). Bu hem tanıda gecikme, erteleme ve hem de bu yaş grubundaki diffüz vakaların daha yüksek bir oranının sonucu oluşmaktadır.

2- Tümörün Evresi: Çoğu diğer alanların tümörlerinde de bu parametreler en büyük önemde bulunmuştur. İnvazyon derinliği, daha derin penetrasyon için metastaz şansının daha yüksek olduğu özelliklerden biridir. Bu özellik direkt olarak tümörlerin makroskopik görünümüne bağlanmıştır; polipoid, büyük oranda intralüminal neoplazmlar, primer olarak duvar içerisinde büyüyenlerinkinden çok daha düşük bir metastaz insidansına sahiptir (45).

3- Mide İçerisindeki Lokalizasyon: 5 yıllık yaşama şansı olanların %80'inde lezyon midenin distal yarısındadır (Dupont ve arkadaşları tarafından 1497 vakalık bir seride rapor edilmiştir). Kardia, fundus ve özefagogastrik bileşkenin lezyonları ile distal yarıdakiler arasında pratik olarak uzun dönem yaşayanları yoktur (80).

4- Tümör Sınırları: İten ve genişleyen sınırların varlığı etkin bir prognostik belirtidir, oysa diffüz infiltrasyon azalmış bir sağkalım oranı ile ilişkilendirilmiştir (81).

5- Tümör Çapı: küçük tümör çapı daha iyi bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir, fakat bu penetrasyon derinliğine belirgince bağlanmaktadır (82).

6- Mikroskopik Tip ve Grade: Lauren sınıflandırmasında intestinal tip tümörlerin, diffüz tiplerden nispeten daha iyi gidişli olduğuna inanılır (54).

7- İnflamatuvar Reaksiyon: Tümörde dejeneratif değişikliklerle birlikte sıklıkla ilişkilendirilmiş tümör ve normal doku arasında ara birimde sellüler bir infiltratın bulunması iyi bir prognostik belirtidir (54, 83, 84).

8- Perinöral İnvazyon: T2 ve üzeri gastrik karsinomların bir serisinde perinöral invazyon gösteren tümörlerin, negatif vakalardan daha zayıf bir prognoza sahip olduğu bulunmuştur (83, 84).

9- Cerrahi Sınır: Eksizyon sınırında karsinom bulunduğu erken nüks beklenebilir.

10- Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu: Eğer lenf nodları esaslı bir patolojik çalışmada negatif bulunursa, vakaların %50'sinin üzerinde 5 yıl için yaşama şansı beklenebilir. Nodal tutulumun sayısı, nodal evreden daha önemlidir (54).

11- Cerrahinin Tipi: Büyük bir seride subtotal gastrektomi en sıklıkla yapılmış prosedürdür, fakat radikal subtotal gastrektomi en iyi sağkalım ile sonuçlanmıştır (%22,1). Başka serilerde radikal lenfadenektomi, standard lenfadenektomiden daha iyi bir sağkalıma gider (54).

12- DNA Ploidy ve Hücre Proliferasyonu: Belirleyicilerin bazıları ile birlikte (P105, PC10) hücre proliferasyon oranının saptanması ve flow sitometri ile DNA ploidy'nin saptanmasının birkaç seriye ait alışmalara göre gastrik karsinomda prognozun güvenilir bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (54).

13- C-erbB-2 Protein: Gastrik karsinomda C-erb-B-2 proteinin kötü prognozun bağımsız bir belirleyicisi olabileceği bulunmuştur (54). Karşı yönde bildirimlerde de bulunmaktadır.

14- P-53 Protein: İngiltere'den bir seride p53 genin oluşumunu overekspres eden gastrik karsinomlar yaşam oranında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (5, 6). Bazı yayınlar ise bunun tersini vurgulamaktadırlar (85).

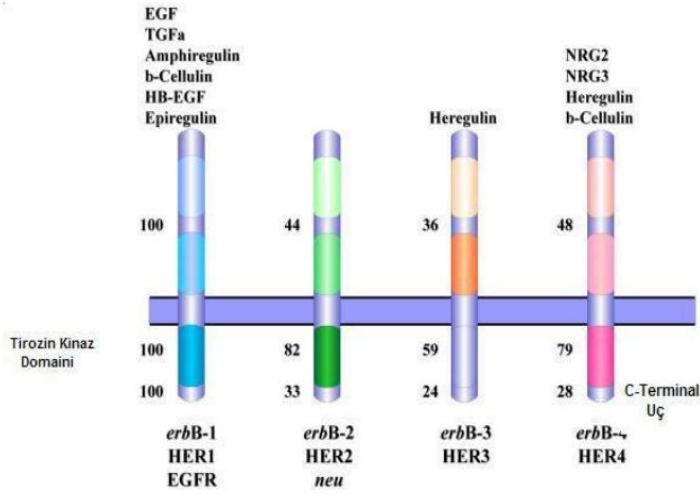
D. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörleri ve Prognoz

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR, ErbB-1, HER-1) ilk keşfedilen reseptör tirozin kinazdır. Hücre içi sinyal yollarının aktivasyonundan sorumlu mekanizmaların birçoğu EGFR ile yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. EGFR'nin belirlenmesinin ardından aynı reseptör ailesinin üç üyesi daha bulunmuştur. Bunlar, ErbB-2 (HER-2/neu), ErbB-3(HER-3), ErbB-4(HER-4)'dür (86). Tirozin kinaz aktivitesine sahip olan EGFR bir transmembran proteinidir ve hücre dışı sinyalleri hücre içine iletir.

EGFR ailesi, sinyal yollarının aktivasyonunun kontrolünde görev alan, normal gelişim sürecinde rol oynamakla beraber, kanserde aktivasyonlarının veya aşırı ekspresyonlarının ilişkisi tespit edilmiştir. EGFR ailesi üyelerine homodimerizasyon veya heterodimerizasyon ile bağlanarak, onların aktivasyonunu sağlayan EGF, transforme edici büyüme faktörü (TGF- α), heparin bağlayıcı EGF (HB-EGF), amfiregulin (AR), betaselulin (BTC), epiregulin (EPR), neu diferansiyasyon faktörü (NDF, heregulin) ve epigen gibi farklı ligandları vardır. Örneğin HER-1 ve HER-4, kendi ligandları olan HB-EGF, EPR'ye

bağlanarak aktive olurlar (36, 58). Yapılan çalışmalarda HER-2/neu'nin bilinen hiçbir liganda bağlanmadığı ortaya çıkmış, bu gelişme de bilim dünyasında büyük merak uyandırmıştır. Bu yüzden literatürde en sık incelenen HER-2/neu olmuştur. Bu çalışmalarda HER-2/neu'nin memeli hücrelerinde tirozin fosforilasyonunu uyaran, 44 kD'luk bir glikoprotein olan neu diferansiyasyon faktör (NDF, heregulin) bulunmuştur. Önceleri NDF'nin HER-2/neu'nin spesifik ligandı olduğu düşünülürken sonraki çalışmalarda overyan ve fibroblast hücre serilerinde NDF'nin HER-2/neu ile hiç bağlanmadığı ortaya konmuştur. Ancak NDF varlığında NDF'nin çeşitli izoformlarına bağlı olarak HER-2/neu'nin EGF, HER-3 ve HER-4 ile heterodimer oluşturarak NDF'nin bağlanmasına olanak sağladığı ve çeşitli hücre içi cevapların meydana getirildiği gösterilmiştir (87, 88). Bu gelişmeden sonra EGFR ailesindeki reseptörlerin heterodimer oluşturma özellikleri incelenmiş ve BTC ligandı ile ilgili de benzer bulgular ortaya konmuştur. BTC HER-4'ü tek başına uyarabildiği gibi bazı durumlarda HER-4'ün diğer üç reseptör ile dimer oluşturmuş halini de uyarabilir.

Değişik büyüme faktörlerinin değişik reseptör kombinasyonları ile uyarılmaları arasındaki farklılıkların insan dokularındaki proliferasyon ve diferansiyasyonun anlaşılmasında çok önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (86-91).



Şekil-1: EGF reseptör ailesi ve ligandları. (http://www.cancerpublications.com/newsletter/hematological/amger_slide/article1/2).

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörlerinin Yapısı: EGFR geni, insanda 7. kromozomun 7p11.2 bölgesinde lokalizedir. Gen içinde 28 ekzon içerip, 170 kDA'luk glikoprotein kodlar. HER-2/neu geni, 17. kromozomun 17q11-q21 bölgesinde lokalizedir. 27 ekzon içerir ve 185 kDA'luk transmembran bir glikoproteini kodlar.

EGFR ailesi üyeleri üç önemli fonksiyonel domaine sahiptir:

- Hücre dışında ligandların bağlandığı bir domain,
- Hidrofobik transmembran bir domain,
- Hücre içinde yer alan sitoplazmik bir tirozin kinaz domaini (86-92).

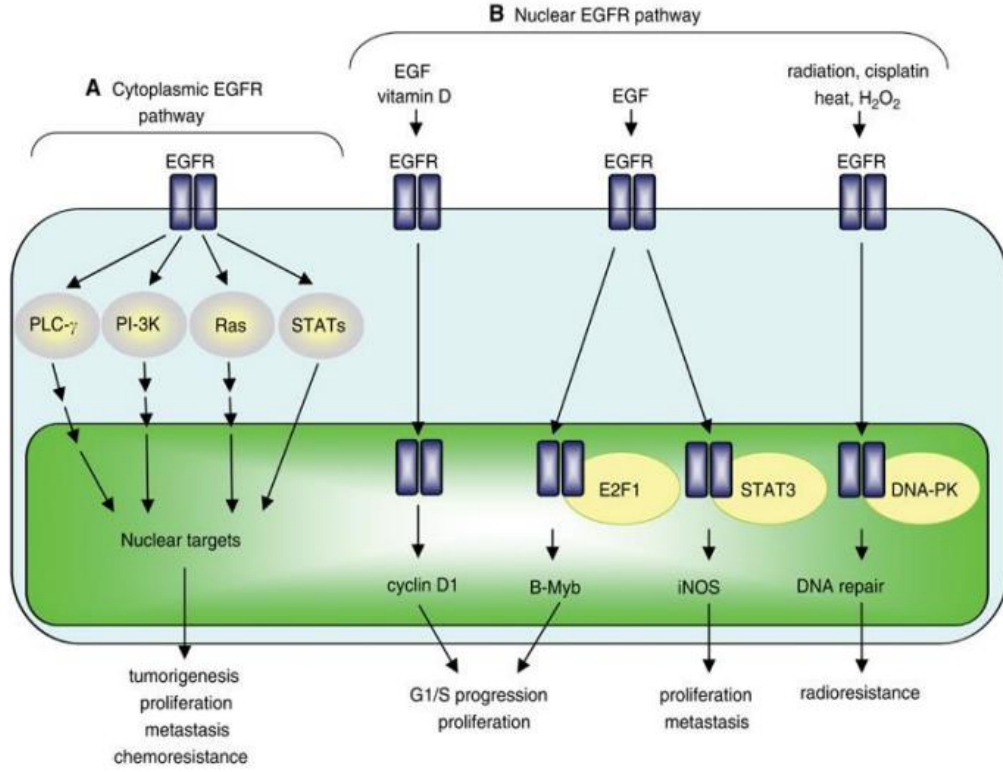
Epidermal Büyüme Faktör Reseptörleri Sinyal Yolları: Hücre dışından gelen sinyallerin hücre içinde uygun hedeflere iletilmesi için birçok sinyal iletim yolu vardır. Reseptör tirozin kinazlar grubunda yer alan Erb-1 ve Erb-2 reseptörlerinin aldığı sinyallerin hücre içinde takip edeceği 3 yol vardır:

- **RAS/ERK Yolu:** Grb2 veya Shc proteinlerinin fosforile olmuş ErbB reseptörlerine bağlanmasıyla ERK yolağı aktive olmuştur. SOS (Son of sevenless) aktive olmuş reseptör dimerine bağlanır. SOS daha sonra Ras'ı aktive ederek Raf-1'in de aktive olmasına sebep olur. Raf-1, MEK1 ve MEK2'yi fosforile eder. Daha sonra MEK1, ERK1'i MEK2'de ERK2'yi aktive eder. Bu

yolak hücre proliferasyonu, apoptozis protein inhibitörünün ve Bcl-2 ailesi üyelerinin artan transkripsiyonu ile sonuçlanır. Böylece hücre devamlılığı sağlanır (93).

- **PI3 kinaz/AKT (PI-3 kinaz/protein kinaz B) Yolu:** EGF önceki yol yanında bu sinyal yolunun aktivasyonu aracılığıyla hücre devamlılığını sağlar. EGF, aktive olan EGFR ailesi reseptörüne PI-3 kinazın bağlanmasını tetikler. Bu olay PI-3'deki domainin fosforile olmuş tirozinlere bağlanması ile gerçekleşir. PI-3 kinazın katalitik alt birimi fosfotidilinozitol (4, 5) bifosfatı fosforile ederek PtdIns (3-5) P3'ün oluşmasına yol açar. PI-3 kinaz aynı zamanda Ras'ı da aktive edebilir. Bu, ERK sinyal yolağının aktivasyonu ile hayatta kalım yolları arasındaki iletişimi gerçekleştirir. PtdIns (3-5) P3'ün temel efektörü AKT'tir. AKT anti-apoptotik proteinlerin transkripsiyonu ile hücre devamlılığını sağlar (93).

- **JAK/STAT Yolu:** Diğer bir sinyal yolağı EGF ile başlayan JAK/STAT yolağıdır. Bu yolak hücre devamlılığının yanıtlanmasında görev alır. JAK, plazma membranında yer alan STAT proteinlerini fosforile eder. Bu da STAT proteinlerinin nükleusa geçmesine yol açar. Burada STAT proteinleri hücre devamlılığı ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu aktive eder (1). Bu yollar doğrudan hücre-hücre etkileşimi aracılığı ile sinyal iletimi, embriyo gelişim sırasında ve erişkin dokuların devamlılığının sağlanmasında görev alan farklı hücre tipleri arasındaki birçok etkileşimin düzenlenmesinde kritik rol oynar (93).



Şekil-2: EGFR ailesi sinyal yolları (www.nature.com/bjc/journal/v94/n2/images/6602941F1.jpg).

Epidermal Büyüme Faktör Reseptör İnhibitörleri

Epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin tümör gelişimindeki rolü göz önüne alınarak, son yıllarda EGFR aktivasyonunu ve fonksiyonunu bloke eden çeşitli ajanlar geliştirilmiştir. Gefitinib ve erlotinib klinik yollarla test edilen ilk tirozin kinaz inhibitörleridir. Lapatinib, EKB-596, CI-1033, PKI-166 ve AEE-788'in de yer aldığı diğer inhibitörler henüz araştırılmaktadır. Oral yolla aktif olan gefitinib ve erlotinibin çeşitli kanser türlerinde aşırı eksprese olan EGFR'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. EGFR'nin inhibitörü ajanlar küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yüksek oranda eksprese edilen EGFR reseptörlerinin bloke edilmesi, tirozin kinaz aktivitesinin inhibe edilmesi ve sonuçta hücre aktivasyonu ve proliferasyonunun inhibisyonuna neden olur. Gefitinib (ZD1839, İressa) ve

Erlotinib (OSİ-774, Tarceva) daha önce kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda yoğun olarak kullanılan ve araştırılan ajanlardır.

Yapılan faz III çalışmalarda platin temelli kombine kemoterapilere eklenmeleri ile istenen düzeyde sağkalım avantajı sağlanamamıştır. Ancak seçilmiş hastalarda daha etkin olabilecekleri belirtilmektedir. Bu amaçla HER-2/neu amplifikasyonunu belirlemede geliştirilen Herceptest isimli immünohistokimyasal yöntemeye dayanan test, FISH yöntemi ile doğrulanmış ve etken maddesi trastuzumab olan herceptin isimli ilacın kullanılmasının uygun olacağı hastaların belirlenmesinde etkili bir yöntem olduğu saptanmıştır (15, 27, 66). EGFR'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikordardan Cetuximab (IMC-C225, Erbitux) ve HER-2/neu'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikordardan Trastuzumab (Herceptin) ile çalışmalar devam etmektedir (94-96).

E. Kanser Hücrelerinde C-erbB-2 Ekspresyonu

Mide ve özefagus karsinogenezisinde, DNA replikasyonundaki hatalar, onkogenlerin etkileri, mutasyonlarla tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, tümör baskılayıcı genleri taşıyan kromozomlardaki heterozigosenin kaybı rol oynamaktadır. İlk olarak, N-myc onkogeni ile yapılan çalışmalarda protoonkogenlerle, kanserlerin prognozu ve sağkalımla ilişkisi araştırılmıştır. Neuroblastomlu hastalarda N-myc onkogeninin amplifikasyonu tespit edilmiş ve sağkalımla ve prognozla ilişkisi tespit edilmiştir (97). Bazı değişik kanser türlerinde ve meme kanserlerinin yaklaşık üçte birinde C-erbB-2 geninde amplifikasyon veya ekspresyon artışı görülür. Çalışmalar, kanserleşmenin ilk aşamasında EGFR 'nin aşırı eksprese olduğunu ve eş zamanlı 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 yassı epitel hücreli karsinomu, prostat ve pankreas kanserleri buna örnek olarak verilebilir (98-99). Meme kanserinde C-erbB-2 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. C-erbB-2 ekspresyonu ile lenf nodu

metastazı ve prognoz arasında ilişki tespit edilmiştir (100). 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 (101).

Akciğer adenokarsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada, C-erbB-2 ekspresyonu pozitif olan hastaların kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (102). Prostat ve mesane kanserleri ile yapılan çalışmalarda C-erbB-2 ekspresyonunun kısa sağkalımla ilişkisi bulunmuştur (99, 103). 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 upregülasyonunun, meme kanseri hücrelerinde invazyon ve metastazla ilişkili olduğu bulunmuştur (104, 105).

C-erbB-2'nin prognostik ve terapotik 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 (106, 107).

Bazı çalışmalarda, C-erbB-2 overekspresyonunun iyi diferansiye adenokarsinomlarda, az diferansiye adenokarsinoma göre daha sık olarak gözlemlendiği gösterilmiştir (107, 108). Mide kanserlerinde yapılan bir çalışmada, C-erbB-2 overekspresyonu pozitifliğinin, iyi diferansiye tümörlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (109). Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, C-erbB-2 overekspresyonu olan tümörlerin, C-erbB-2 overekspresyonu negatif olan tümörlere göre, yüksek derecede proliferasyon, invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (110). 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 tespit edilmiştir (111). Özefagus yassı epitel hücreli karsinomlarla yapılan bir çalışmada, retrospektif olarak, C-erbB-2 amplikasyonu ve hst-1 ve int-2 koamplifikasyon oranları incelenmiş olup, sağkalım oranları, C-

erbB-2 amplifikasyonu ve hst1/int2 koamplifikasyonu olan hastalarda, her ikisinin de negatif olduğu hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda, onkogenlerin amplifikasyon ve koamplifikasyonu, özefagus yassı epitel hücreli karsinomda yeni bir biyolojik indikatör olarak hastalar 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 amplifikasyonunda tespit edilmiştir. Bu çalışmada int-2 ve C-erbB-2 amplifikasyonlarının, özefagus yassı epitel hücreli kanserlerde, prognozun belirlenmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (112). 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 (113).

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 (108, 114-116). Ancak yapılan başka çalışmalarda, bu hastalarda, C-erbB-2 overekspresyonu ile serozal invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör evresi arasında ilişki saptanmıştır (100, 117). 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 tespit edilmiştir. Aynı çalışmada C-erbB-2 overekspresyonu ile lenfatik invazyon arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiş ancak hepatik ve peritoneal metastaz ile korelasyon belirlenememiştir (117). Bir çalışmada ise C-erbB-2 pozitifliğinin karaciğer metastazı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (118). Yine 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 (107). Mide kanserli hastalarda, lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik parametre olup,

prognozu kötü yönde etkilemektedir. Mide kanserli hastalarda 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 (100). C-erbB-2 overekspresyonu ile cisplatin hassasiyeti arasındaki ilişki de araştırılmış ve ilginç olarak C-erbB-2 overekspresyonu olan hastalarda cisplatin sensitivitesinin arttığı saptanmıştır (119). Dikkate değer bir başka çalışmada, serum ve idrar C-erbB-2 seviyeleri tümör cerrahisi yapılacak hastalardan, operasyondan önce ve operasyondan 7 gün sonraki değerleri karşılaştırmıştır (120). Çalışma sonucunda, serum C-erbB-2 seviyelerinin yüksek olmasının, sağkalım sürecini kısalttığı görülmüş ve serum C-erbB-2 düzeylerinin bağımsız bir prognostik faktör olabileceği ileri sürülmüştür. İdrar C-erbB-2 seviyelerinin sağkalımla ilişkisi bulunamamıştır (120).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 2005-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne başvurup, metastatik mide adenokanseri tanısı almış vakaların retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır (Tıp fakültesi araştırma etik kurulu,2010-1/6,18 Mayıs 2010). Öncelikle vakalara ait dosyalardan, takip edilen demografik bilgiler ve prognostik veriler incelendi. Yaş, cinsiyet, kan grubu, hemoglobin düzeyi, tanı tarihleri, hastaların almış oldukları ilk basamak kemoterapi, olguların son altı aydaki kilo kayıpları, vücut kitle indeksleri, genel ve hastalısız sağkalım süreleri (ay) kemoterapi cevapları hesaplandı. Laboratuvarımız kayıtlarından bu vakalara ait patoloji spesmenleri elde edildi histolojik tip, differansiasyon derecesi, patolojik veriler ve tümörün yerleşim yeri, metastaz varlığı klinik veriler kayıt edildi.

Konjestif kalp yetmezliği, transmural myokard enfaktüsü, yüksek riskli kardiyak aritmi, ikinci primer kanser varlığı, beyin metastazı, malabsorpsiyon sendromları, kontrolsüz hipertansiyon vakaları çalışma dışında tutuldu. Parafin bloklarına ulaşılabilen hastaların tümörlerinde immunohistokimyasal olarak C-erbB-2 tayini yapıldı ve bundan elde edilen sonuçlar klinikopatolojik faktörlerle karşılaştırıldı.

İmmun histokimyasal işlemler için seçilen parafin bloklardan elde edilen 5µm'lik kesitler poly-L-lysin'li lamlara alındı. Kesitler bir gece 56°lik ısıda etüvde bekletildi. Deparafinizasyon işlemi için etüvden alınan kesitler 30 dakika süresince 5 ayrı ksilolden geçirildi. Daha sonra derecesi azalan alkollerden 20 dakikada getirilen kesitler distile suyla yıkandı. Antijen retrieval amacıyla plastik taşıyıcıya alınan kesitler, kesit yüzeyini örtecek şekilde pH 6 sitrat buffer solusyonu içine yerleştirildi. 3 kez 5'er dakikalık sürelerle toplam 15 dakika mikrodalga fırında şoklandı. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra kesitler distile suyla yıkandı. Dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizildi. Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) ile yıkandı. Dokudaki endojen peroksidaz

aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3'lük hidrojen peroksit özeltisi damlatılıp 20 dakika beklendi.

Kesitler tekrar PBS ile yıkanıp nonspesifik bağlanmaları önlemeye yönelik 10 dakika blokaj (Ultra V Block Nonspecific Blocking Reagent, Lab Vision Corporation, Westinghouse, CA, USA, Cat. No: #AP-9003) uygulandı ve sonrasında distile su ile yıkandı. Ardından 4 ayrı PBS banyosunda yıkanan kesitler üzerine C-erbB-2 antikoru uygulandı. Tekrar 4 ayrı PBS banyosunda yıkanan kesitler üzerine sekonder antikolar Biotinylated Goat Anti-Mouse (Lab. Vision Cor., Ca, USA, Cat. No: #AP-9003) uygulandı ve 25 dakika bekletildi. Kesitler tekrar 4 ayrı PBS banyosunda yıkandı ve üzerlerine immün reaksiyonu gözlemlmek için işaret olarak streptavidin peroksidaz damlatılarak 25 dakika beklendi. PBS ile yıkanan kesitlerin üzerine AEC kromojen damlatıldı ve 15 dakika beklendi. Daha sonra kesitler distile suyla yıkanarak Hematoksilen ile boyandı. Kapama maddesi damlatılarak kesitler kapatıldı. İmmünohistokimyasal boyama işlemi 3 aşamada gerçekleştirilmiş olup, her 3 aşamada da C-erbB-2 için pozitif kontrol olarak, daha önce + 3 pozitif immünreaktiviteli olarak değerlendirilmiş, meme dokusuna ait İnvaziv Duktal Karsinom tanısı almış hazır preparatların parafin blokları kullanıldı.

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan C-erbB-2 antikor boyanmasının değerlendirilmesi için uygulanan prosedür aşağıdaki şekildedir; Her materyalin H&E boyalı hazır preparatı ve C-erbB-2 boyalı preparatı bir patolog tarafından incelemeye alınmıştır. C-erbB-2 pozitif boyanması için kesin membranöz boyanma öngörülmüştür. Sitoplazmik boyanma negatif immünreaktivite olarak değerlendirildi. Boyanma değerlendirilirken kesitteki tümör alanlarının bütünü değerlendirildi. Membranöz boyanma keskinliği zayıf membranöz boyanma, şiddetli membranöz boyanma ve tam (komplet), kısmi (inkomplet) membranöz boyanma özelliklerine göre değerlendirildi (7, 39-41).

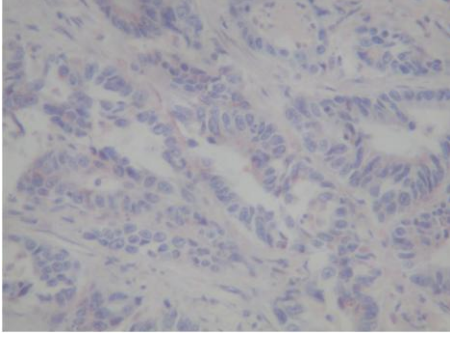
Bu bilgilere göre; tümöral alanların tamamında hiçbir boyanma olmaması durumunda C-erbB-2 için immünreaktivite negatif (-) olarak değerlendirildi (**Şekil 3**).

Tümöral alanların tamamının %10'undan daha az bir alanında zayıf veya şiddetli, tam(komplet) membranöz bir immünreaktivite olması veya %10'undan daha fazla alanında kısmi (inkomplet) immünreaktivite bulunması durumunda C-erbB-2 için mmünreaktivite + 1 (pozitif) olarak değerlendirildi **(Şekil 4)**.

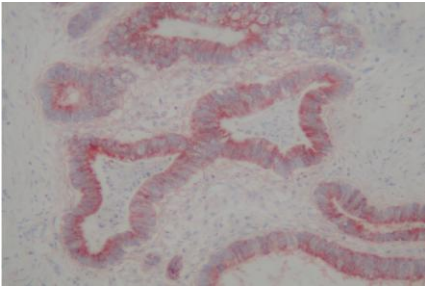
Tümöral alanların tamamının %10'undan daha fazlasında zayıf ve tam (komplet) membranöz boyanma olması durumunda C-erbB-2 için immünreaktivite +2 (pozitif) olarak **(Şekil 5)**, %10'undan fazlasında şiddetli ve tam (komplet) membranöz boyanma olması durumunda ise C-erbB-2 için immünreaktivite +3 (pozitif) olarak değerlendirildi **(Şekil 6)**. İmmun boyamalarda +2 ve +3 boyanan materyaller C-erbB-2 pozitif olarak kabul edilerek istatistiksel değerlendirmeye alındı (7, 23, 35-41).

İstatistiksel Analiz

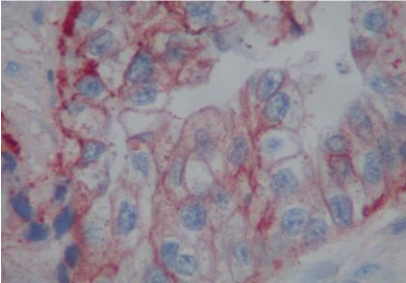
Vakalara ait klinikopatolojik veriler, vakalara göre C-erbB-2 ekspresyon skorları ve klinik izlem verilerine ulaşılan vakaların sağkalım süreleri ile son durumları SSPS istatistiksel veri tablosuna girildi. Vakalara ait klinikopatoloji değişkenler ile C-erbB-2 ekspresyon skorları aralarındaki ilişki X^2 testi uygulanarak değerlendirildi. X^2 testi ile belirlenen $p=0,05$ 'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Test ile anlamlı bulunmayan fakat dikkate değer bazı oranlar ayrıca kayıt edildi. Vakaların genel sağkalım verileri ve C-erbB-2 ekspresyon skorları arasındaki ilişki Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi ile hesaplandı. Multivaryet analiz için Cox regresyon analizi uygulandı.



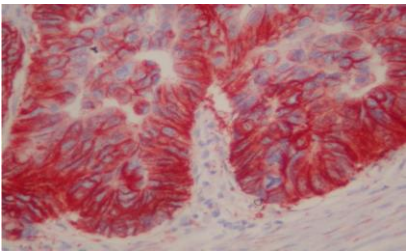
Şekil 3: c-erbB-2 için negatif immünreaktivite, Skor 0 (x200).



Şekil 4: c-erbB-2 için, tümör alanının %10'undan fazlasında inkomplet membranöz boyanma, skor 1 (x100).



Şekil 5: c-erbB-2 için, tümör alanının %10'undan fazlasında zayıf komplet membranöz boyanma, skor 2 (x400).



Şekil 6: c-erbB-2 için, tümör alanının %10'undan fazlasında kuvvetli komplet membranöz boyanma, skor 3 (x200).

BULGULAR

Çalışmaya 46 hasta dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $58,15 \pm 11,30$ (19–78) idi. 3'ü (% 28,3) 55-64, Olguların 35'i (% 76,1) Erkek, 11'i (% 23,9) Bayandır. Olgulara ait demografik ve klinikopatolojik faktörler **Tablo-3**'de özetlenmiştir.

Tablo-3: Hastalara ait demografik ve klinikopatolojik özellikler.

Vaka sayısı	N	%
Yaş		
<54	19	41,3
55-64	13	28,3
>65	14	30,4
Toplam	46	100,0
Cinsiyet		
Erkek	35	76,1
Bayan	11	23,9
Toplam	46	100,0
Tümör yerleşim		
Antrum	20	43,5
Corpus	9	19,6
Fundus	4	8,7
Kardiya	13	28,3
Toplam	46	100,0
Tümör morfolojisi		
Adenokarsinom	32	69,6
Taşlı yüzük hücreli	14	30,4
Toplam	46	100,0

İlk basamak kemoterapi		
Cisplatin bazlı kemoterapi	42	91,3
Diğer	4	8,7
Toplam	46	100,0
Kilo Kaybı		
> % 10 fazla	21	45,7
< % 10 az	25	54,3
Toplam	46	100,0
Diferansiyasyon		
İyi	1	2,2
Orta	14	30,4
Kötü	31	67,4
Toplam	46	100,0
Metastaz bölgesi		
Karaciğer	20	43,5
Periton	15	32,6
Diğer	11	23,9
Toplam	46	100,0
C-erb-B2 negatif	27	58,7
C-erb-B2 pozitif	19	41,3
Toplam	46	100

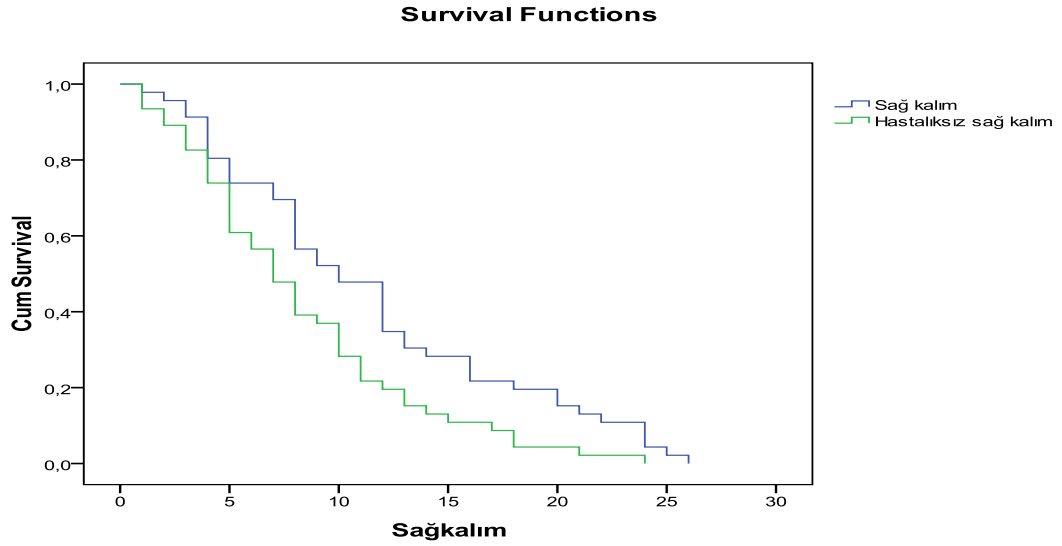
Olguların C-erb-B2 sonucu; 27'si (% 58,7) Negatif, 19'u (% 41,3) Pozitifdir. Olguların C-erb-B2 skoru ortalaması $1,15 \pm 1,17$ (0-3) idi. Klinikopatolojik faktörler ile C-erb-B2 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$, **Tablo-4**).

Tablo-4: C-erbB-2 boyanma şiddeti ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki.

		0		+1		+2		+3		p
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	16	% 80,0	7	% 100,0	6	% 54,5	6	% 75,0	0,159
	Bayan	4	% 20,0	0	% 0,0	5	% 45,5	2	% 25,0	
Tümör yerleşim	Antrum	12	% 60,0	2	% 28,6	3	% 27,3	3	% 37,5	0,249
	Corpus	4	% 20,0	2	% 28,6	1	% 9,1	2	% 25,0	
	Fundus	0	% 0,0	1	% 14,3	3	% 27,3	0	% 0,0	
	Kardiya	4	% 20,0	2	% 28,6	4	% 36,4	3	% 37,5	
Tümör morfolojisi	Adenokarsinom	14	% 70,0	4	% 57,1	8	% 72,7	6	% 75,0	0,879
	Taşlı yüzük hücreli	6	% 30,0	3	% 42,9	3	% 27,3	2	% 25,0	
İlk basamak kemoterapi	Cisplatin bazlı kemoterapi	18	% 90,0	5	% 71,4	1	% 100,0	8	% 100,0	0,149
	Diğer	2	% 10,0	2	% 28,6	0	% 0,0	0	% 0,0	
Kilo kaybı	> % 10 fazla	9	% 45,0	4	% 57,1	6	% 54,5	2	% 25,0	0,552
	< % 10 az	11	% 55,0	3	% 42,9	5	% 45,5	6	% 75,0	
Diferansiyasyon	İyi	1	% 5,0	0	% 0,0	0	% 0,0	0	% 0,0	0,594
	Orta	6	% 30,0	4	% 57,1	2	% 18,2	2	% 25,0	
	Kötü	13	% 65,0	3	% 42,9	9	% 81,8	6	% 75,0	
Metastaz bölgesi	Karaciğer	7	% 35,0	4	% 57,1	5	% 45,5	4	% 50,0	0,305
	Periton	8	% 40,0	3	% 42,9	1	% 9,1	3	% 37,5	
	Kemik	2	% 10,0	0	% 0,0	0	% 0,0	0	% 0,0	
	Over	0	% 0,0	0	% 0,0	2	% 18,2	1	% 12,5	
	Akciğer	1	% 5,0	0	% 0,0	1	% 9,1	0	% 0,0	
	Dalak	2	% 10,0	0	% 0,0	0	% 0,0	0	% 0,0	
	Pankreas	0	% 0,0	0	% 0,0	2	% 18,2	0	% 0,0	
Kan grubu	A grubu	7	% 35,0	6	% 85,7	5	% 45,5	4	% 50,0	0,532

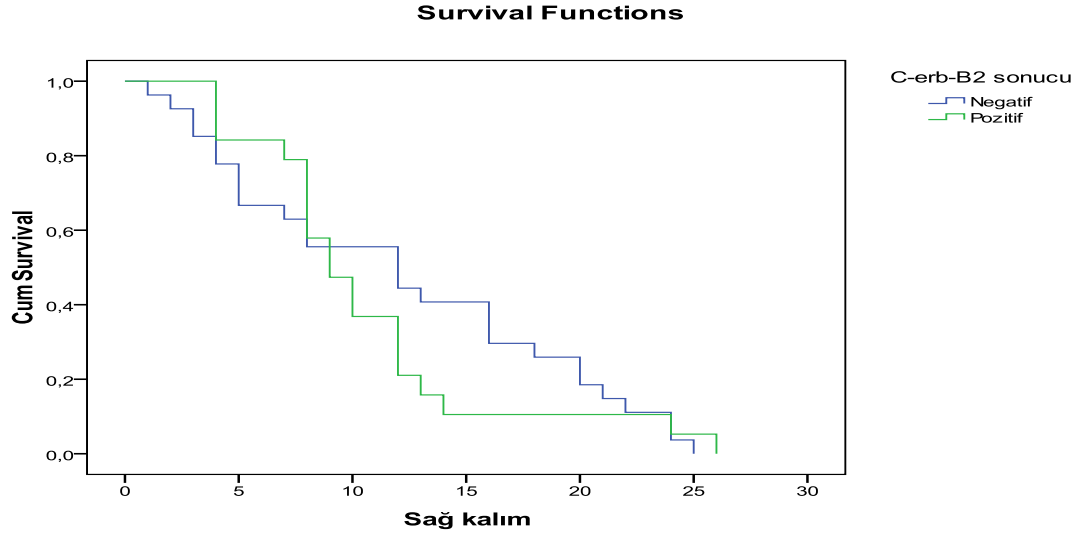
	B grubu	7	% 35,0	1	% 14,3	3	% 27,3	1	% 12,5	
	0 grubu	5	% 25,0	0	% 0,0	3	% 27,3	3	% 37,5	
	AB grubu	1	% 5,0	0	% 0,0	0	% 0,0	0	% 0,0	
Vücut kitle indeksi	<20	7	% 35,0	4	% 57,1	3	% 27,3	1	% 12,5	0,070
	20-25	13	% 65,0	3	% 42,9	6	% 54,5	4	% 50,0	
	>25	0	% 0,0	0	% 0,0	2	% 18,2	3	% 37,5	
	>12	5	% 25,0	4	% 57,1	0	% 0,0	2	% 25,0	
Yaş	<54	9	% 45,0	3	% 42,9	5	% 45,5	2	% 25,0	0,528
	55-64	7	% 35,0	2	% 28,6	3	% 27,3	1	% 12,5	
	>65	4	% 20,0	2	% 28,6	3	% 27,3	5	% 62,5	

Bakılan prognostik faktörlerin C-erbB-2 ile olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

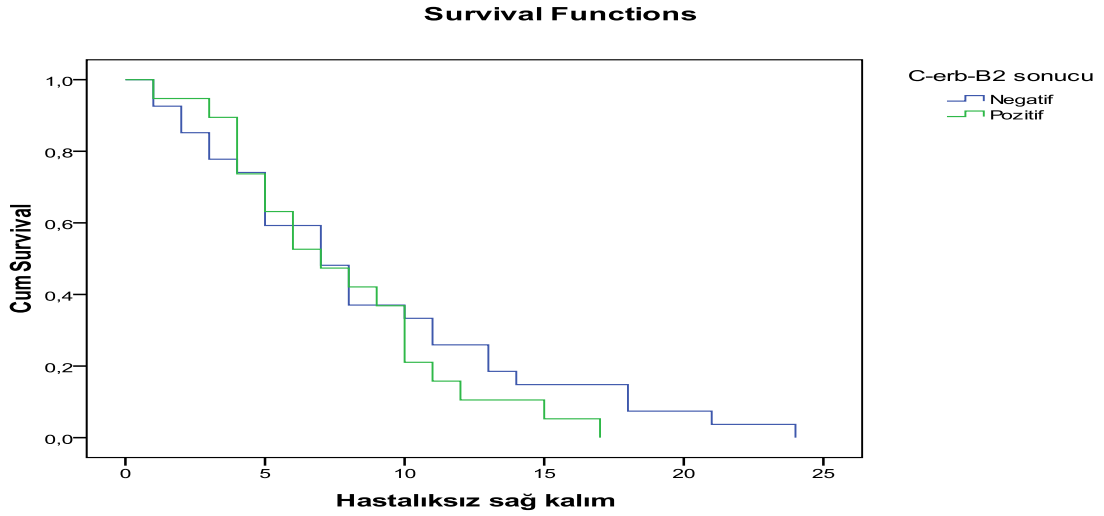


Şekil-7: Genel sağkalım oranları ve hastaliksız sağkalım oranları.

Olguların genel sağkalım ortalaması $11,48 \pm 7$ ay ve hastaliksız sağkalım ortalaması $8,28 \pm 5,42$ ay idi (**Şekil-7**). Kaplan-Meier analizine göre olguların C-erb-B2 sonucu negatif olan olguların genel sağkalım süreleri ortalama $12,07 \pm 1,49$ ay ile C-erb-B2 sonucu pozitif olan olguların genel sağkalım süreleri ortalama $10,63 \pm 1,34$ ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$, **Şekil-8**).



Şekil-8: C-erbB-2 sonucuna göre genel sağkalım oranları istatistiksel tablosu.



Şekil-9: C-erbB-2 sonucuna göre hastaliksız sağkalım oranları istatistiksel tablosu.

Kaplan-Meier analizine göre olguların C-erb-B2 sonucu negatif olan olguların hastaliksız sağkalım süreleri ortalama $8,67 \pm 1,19$ ay ile C-erb-B2

sonucu pozitif olan olguların hastalıksız sağkalım süreleri ortalama $7,73 \pm 0,96$ ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$, **Şekil-9**).

Kaplan-Meier analizine göre olguların retrospektif bakılan prognostik faktörlerden yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör morfolojisi, ilk basamak kemoterapi, son altı aydaki kilo kaybı, Diferansiyasyon, kan grubu, vücut kitle indeksi, hemoglobine göre olguların sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Multivaryet Cox regresyon analizinde proksimal yerleşimli tümörlerde, taşlı yüzük hücreli tümörde, kötü differansiye tümörlerde olanlarda sağkalım daha kısa bulundu ($p<0.05$, **Tablo-5**). C-erb-B2 için ayrıntılı analiz yapıldığında +3 subgrupta yine genel sağkalım düşük bulundu ($p<0.05$).

Tablo-5: Klinikopatolojik parametrelerin sağkalıma etkisine ilişkin Cox regresyon analizi sonuçları.

	HR	95,0% CI for HR		p
		Lower	Upper	
Yaş	1,023	0,964	1,086	0,453
Cinsiyet	1,090	0,271	4,387	0,904
Tümör yerleşimi(Antrum)				0,006
Tümör yerleşimi(Corpus)	1,226	0,292	5,146	0,781
Tümör yerleşimi(Fundus)	0,120	0,026	0,559	0,007
Tümör yerleşimi(Kardiya)	0,077	0,005	1,260	0,072
Tümör morfoloji	8,758	2,389	32,110	0,001
İlk basamak kemoterapi	3,499	0,748	16,371	0,112
Diferansiyasyon(İyi)				0,008
Diferansiyasyon(Orta)	0,018	0,001	0,320	0,006
Diferansiyasyon(Kötü)	0,246	0,078	0,772	0,016
Metastaz Bölgesi(Karaciğer)				0,018
Metastaz Bölgesi(Periton)	0,037	0,004	0,360	0,005
Metastaz Bölgesi(Kemik)	0,158	0,030	0,828	0,029
C-erb-B2 pozitif	4.849	0.653	36.014	0.123
C-erb-B2 negatif	0,773	0.120	4.971	0.786

C-erb-B2 negatif ve pozitif gruplar arasında sağkalım farkı saptanmazken multivaryet Cox regresyon analizinde subgrupların genel sağkalım analizi yapıldığında; C-erb-B2 0 ($p=0.564$), C-erb-B2 +1 ($p=0.323$), C-erb-B2 +2 ($p=0.089$), C-erb-B2 +3 ($P=0.001$) olarak hesaplandı. Tümör yerleşimi corpusta olan olguların genel sağkalım süresinin kısa olma riski, antrumda olan olgulara göre 8,33 kat daha düşük idi ($p<0,01$). Tümör morfolojisi taşlı yüzük hücreli olan olguların genel sağkalım süresinin kısa olma riski, adenokarsinom olan olgulara göre 8,758 kat daha yüksek idi ($p<0,01$). Diferansiyasyonu orta olan olguların genel sağkalım süresinin kısa olma riski, Diferansiyasyonu iyi olan olgulara göre 55,55 kat daha yüksek idi ($p<0,05$). Diferansiyasyonu kötü olan

olguların genel sağkalım süresinin kısa olma riski, Diferansiyasyonu iyi olan olgulara göre 4,07 kat daha yüksek idi ($p<0,05$).

C-erbB2 sonucu pozitif olan olguların genel sağkalım süresinin kısa olma riski, C-erb-B2 sonucu negatif olan olgulara göre 32,676 kat daha yüksek idi ($p<0,05$). C-erb-B2 skoru +3 olan olguların genel sağkalım süresinin kısa olma riski, C-erbB-2 skoru 0 olan olgulara göre 36,374 kat daha yüksek idi ($p<0,05$). Hastaların hastalısız sağkalımla ilgili yapılan analiz sonuçları da benzerdi(**Tablo-6**).

Tablo-6: Klinikopatolojik parametrelerin hastalısız sağkalıma etkisine ilişkin Cox regresyon analizi sonuçları.

	HR	95,0% CI for HR		p
		Lower	Upper	
Yaş	1,045	0,981	1,112	0,170
Cinsiyet	1,278	0,276	5,919	0,754
Tümör yerleşimi(Antrum)				0,041
Tümör yerleşimi(Corpus)	0,532	0,129	2,187	0,381
Tümör yerleşimi(Fundus)	0,600	0,110	3,273	0,556
Tümör yerleşimi(Kardiya)	0,015	0,001	0,275	0,005
Tümör morfoloji	8,407	1,835	38,510	0,006
İlk basamak kemoterapi	3,162	0,635	15,748	0,160
Kilo kaybı(Son altı ayda)	6,545	1,822	23,517	0,004
Diferansiyasyon (İyi)				0,265
Diferansiyasyon(Orta)	0,190	0,013	2,748	0,223
Diferansiyasyon(Kötü)	0,440	0,138	1,405	0,166
Metastaz(Karaciğer)				0,003
Metastaz (Periton)	0,023	0,002	0,281	0,003
Metastaz (Kemik)	0,322	0,053	1,972	0,220
C-erb-B2 pozitif	2,345	0,378	14,557	0,360
C-erb-B2 negatif	1,135	0,210	6,141	0,883

Hastaliksız sağkalımla C-erb-B2'nin subgruplarının arasında Cox regresyon analizi yapıldığında; C-erb-B2 0 ($p=0.786$), C-erb-B2 +1 ($p=0.360$), C-erb-B2 +2 (0.073), C-erb-B2 +3 (**$p=0.003$**) olarak hesapladı. Tümör yerleşimi kardiyada olan olguların hastaliksız sağkalım süresinin kısa olma riski, tümör yerleşimi antrumda olan olgulara göre 66,67 kat daha yüksek idi ($p<0,05$). Tümör morfolojisi taşlı yüzük hücreli olan olguların hastaliksız sağkalım süresinin kısa olma riski, adenokarsinom olan olgulara göre 8,407 kat daha yüksek idi ($p<0,01$). Peritonda metastaz olan olguların hastaliksız sağkalım süresinin kısa olma riski, karaciğerde metastaz olan olgulara göre 3,11 kat daha yüksek idi ($p<0,05$). C-erbB-2 skoru +3 olan olguların hastaliksız sağkalım süresinin kısa olma riski, C-erbB-2 skoru 0 olan olgulara göre 21,549 kat daha yüksek idi ($p<0,05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda 2005–2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Onkoloji Bölümünde tanı alan 46 metastatik mide kanserli hastada ilk basamak tedavide verilen cisplatin bazlı kemoterapinin cevap oranları, bu hastalarda C-erbB-2 over ekspresyonunun oranının belirlenmesi, C-erbB-2'nin prognostik faktörlerle olan ilişkisi ve sağkalıma olan katkısı değerlendirilmiştir.

Yonemura ve ark. (100), 260 erken mide kanserli hastaların retrospektif olarak parafin bloklarında yaptığı çalışma ile, C-erbB-2 overekspresyonunu %22 oranında saptamıştır ve C-erbB-2 overekspresyonu olan hastalarda 3 kat daha fazla lenf nodu metastaz sıklığı bildirmişlerdir. Uchino ve ark. (108) ,108 mide adenokarsinomunda yaptığı çalışmada C-erbB-2 overekspresyonunu 12 (%11) vakada saptamışlardır. Yine olumsuz bir prognostik bulgu olarak bu çalışmada C-erbB-2 overekspresyonu olan hastalarda yaşam süresi daha kısa tespit edilmiştir. Chariyalertsak ve ark.'nın (121) yaptıkları çalışmada erken mide kanserlerinde %6,9, ileri evre mide kanserlerinde %15,9 rekürren ve opere olamayan vakalarda %28,6 oranında C-erbB-2 overekspresyonu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada ilginç olarak, ileri evre mide kanseri hastalarının, primer tümörde C-erbB-2 ekspresyonu saptanmazken, lenf nodu metastazında daha sık C-erbB-2 pozitifliği tespit edilmiştir. Sonuçta literatürlerin genelinde mide adenokarsinomlu vakalarında yapılan çalışmalarda C-erbB-2 overekspresyon %8-%28 arasında bulunmuştur (100, 117, 121, 122). Yapılan çalışmalardaki C-erbB-2 overekspresyonu arasındaki farklılıklar, tümör histolojisi, çalışma metodların farklılıklarına, kullanılan immünohistokimyasal metodlara ve tümör evrelerine bağlı olabilir. Ancak daha ileri evre vakalarda daha yüksek oranların tespit edilmiş olması C-erbB-2'nin prognostik önemini vurgulayabilir.

Bu düşünceyi destekler şekilde Mizutani ve ark.'nın (119), mide kanserli 40 hastadan oluşan çalışmalarında, C-erbB-2 overekspresyonu ile tümör invazyonu, büyüme paterni, histolojik tip ve karaciğer metastazı arasındaki ilişki araştırılmıştır. 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, o otörler C-erbB-2 overekspresyonu ile invazyon derinliği, histolojik tip, büyüme paterni ve karaciğer ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Diğer çalışmalarda, serozal invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör evresi ile C-erbB-2 overekspresyonu arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (100, 117,1 22). Jain ve ark.'nın (123), 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 da ileri sürülmektedir (108, 116, 124).

Çalışmalar arasındaki bu farklılık, genel 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. Yine protein overekspresyonunun gen düzeyindeki bozukluğu yansıtamayabildiği düşünülse de yapılan çalışmalar, C-erbB-2 protein overekspresyonunun, C-erbB-2 gen amplikasyonunun bir sonucu olduğu yönündedir ve bu haliyle gen amplifikasyonunu yansıtmaktadır (109, 118, 125).

Çalışmamızda vakaların genelinde ileri evre hastalar mevcuttur ve elde ettiğimiz yüksek C-erbB-2 pozitiflik oranı literatürdeki ileri evrelerde yüksek

oranlarla uyumludur (**Tablo-7**). Bu haliyle bizim verilerimiz evre ile C-erbB-2 arasında ilişki olduğunu düşündüren literatür verileriyle uyumludur. Bu durumda immünohistokimyasal pozitifliğin gerçek pozitifliği gösterip göstermediği sorusu akla gelebilir . Bunu tayin etmek için bir çok çalışma mevcuttur.

Kimura ve ark. (124), FISH sonuçları ile aynı vakalardaki immünohistokimya sonuçlarını arasında %83'lük sensitivite ve %98'lik spesifite oranları ile yüksek ilişki bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar 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 her ikisinin de kullanılabilceği belirtilmişlerdir. 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 olduğunu ileri sürülmüştür (74, 126). Çalışmamızda multivaryet analizde C-erbB-2 skoru +3 olan hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma olumsuz katkısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında C-erbB-2 skoru +3 olan ileri evre metastatik mide kanserli hastalarda hedefe yönelik tedavi şansı düşünülmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Her ne kadar metodoloji bölümünde belirttiğimiz ve referans aldığımız gibi + 2 C-erbB-2 verilerini pozitif olarak ele alan literatür verileri varsa da (7, 23, 35-41), elde ettiğimiz sadece + 3 C-erbB-2'deki farklı sağkalım sonuçları +2 hastaların FISH ile doğrulanması gerektiğini düşündürmektedir. Bunu destekler iki temel veri daha oldukça dikkat çekici şekilde vurgulanabilir. Birincisi, meme kanserinde çok daha iyi tarif edildiği şekilde +2 vakalara FISH'in gerekliliğine ait geniş bir konsensus bulunması ikincisi, bizim sonuçlarımızda +3 C-erbB-2'de genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ileri derecede anlamlı çıkarken, +2 grupta istatistiksel anlamlılığa yakın bir değer (p=0.089, p=0,073) saptanmış olmasıdır. Bu durum aynen meme kanserinde olduğu gibi, vaka sayısının göreceli yetersizliğine karşın, +2 C-erbB-2 saptanan grupta daha düşük oranda anlam seviyesini etkileyen gerçek overekspresyon bulguların olduğunu

göstermektedir.Herceptinin mide kanseri tedavisine entegrasyonunu sağlayan TogA çalışmasında (74) da +2 C-erbB-2'nin FISH ile korelasyonu yapılmış ve gerekliliği vurgulanmıştır.Bu açıdan biz İHK skoru +2 olan hastalarda FISH yönteminin yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Tablo-7: C-erbB-2 overekspresyonun literatür sonuçları(7, 27, 110).

Çalışmalar	Yıl	Olgu Sayısı	Evre	Teknik	Sonuç
Takehana ve arkadaşları	2002	352	1,2,3,4	İHK	% 7,1
Mikihiko Kimura ve arkadaşları	2004	54	1,2,3,4	İHK	% 11
M.Tanner ve arkadaşları	2005	131	1,2,3,4	İHK	% 12,2
H.Yokoyama ve arkadaşları	2006	64	Metastatik*	İHK	% 65*
Yano ve arkadaşları	2006	199	1,2,3,4	İHK	% 27,1
S.Y.Kanta ve arkadaşları	2006	554	1,2,3,4	İHK	%6,8
Guan Zhen Yu ve arkadaşları	2007	1,143	1,2,3,4	İHK	%28
Min A. Kim ve arkadaşları	2007	348	1,2,3,4	İHK	%7,7
Fumihiko Mitsui ve arkadaşları	2007	300	1,2,3,4	İHK	% 7
M.Hofman ve arkadaşları	2008	168	1,2,3,4	İHK	% 17
Z.Liang ve arkadaşları	2008	100	1,2,3,4	İHK	% 11
J.S.Kim ve arkadaşları	2009	135	1,2,3,4	İHK	% 16
J.D.Barros ve arkadaşları	2009	463	1,2,3,4	İHK	% 9,3
Çalışmamız	2011	46	Metastatik*	İHK	% 41,3*

D.Kanagavel ve ark. (127) 126 metastatik mide kanserli hastada yapmış oldukları çalışmada prognostik faktörlerin sağkalıma olan katkısı değerlendirilmiş ve bu bakılan prognostik faktörlerden performans skorunun düşük olması (**E**astern **C**operative **O**nco**l**ogy **G**roup), hemoglobin düzeyinin 10 mg/dl altında olması, son altı aydaki kilo kaybının %10'dan fazla olmasının sağkalımla olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lan Chau ve ark. 1080 lokal ileri evre ve metastatik mide kanserli hastalarda prognostik faktörlerin genel sağkalıma ilişkisini değerlendirmiş ve çalışma sonucunda alınan hastalarda performans skoru>2 (ECOG), karaciğer ,periton metastazı ve alkalen fosfatazın >100U/L olmasının kötü prognostik faktör olduğu sonucuna ulaşmışlardır (128).

Sonuçta C-erbB-2 pozitifliğinin bizim sonuçlarımızı destekleyen bazı literatür verilerinde daha ileri evre ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Erken evrelerde daha düşük oranların, geç evrelerde daha yüksek oranların varlığı, C-erbB-2'nin mide karsinogenezinde invazyon sonrası gelişen geç bir değişim olduğunu düşündürmektedir. Bu haliyle C-erbB-2'yi hedefleyen tedavilerin daha çok lokorejyonel ileri evre ,metastatik hastalarda yarar sağlayabileceği ileri sürülebilir. Konunun geniş serilerde ,detaylı subgrup analizleriyle incelenmesi gerekliliği çok belirgindir.

Çalışmamızda bakılan prognostik faktörlerden yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör morfolojisi, ilk basamak kemoterapi, son altı aydaki kilo kaybı, metastaz bölgesi, kan grubu, hemogloblin düzeyi, vücut kitle indeksi ile C-erbB-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). C-erbB-2 pozitif olan hastaların çoğunluğunun kardiyaya kökenli olması da dikkat çekici bir bulgu olduğu düşünüldü ve literatür kaynakları ile uyumlu bulunmuştur (100-124).

Ancak bir fark olarak çalışmamızda kötü diferensiyel tümörlerde C-erbB-2'nin daha yüksek olarak görülmesi diğer çalışmalardan farklılık göstermiştir bu farklılık seçilen vakaların metastatik ve kötü prognostik özelliklere sahip hasta grubu olması ile ilişkilendirilmiştir (108).

Sonuç olarak kanserden ölümlerde ikinci sırada yer alan mide kanserinde yıllardır yapılan çalışmalara rağmen Japonyada 5 yıllık sağkalım %40-60 iken diğer ülkelerde %20 civarındadır. Bu durum doğal olarak Japonya dışı ülkelerde tarama programının rutin olmaması nedeniyle ileri evre vakaların göreceli fazlalığındandır ve metastatik ve nüks mide kanserlerinde yer alan kombinasyon tedavilerinde başarı oranı sadece %10-20 civarındadır. Son yıllarda başta meme kanserindeki kötü prognostik değeri araştırılan C-erbB-2 overekspresyonunun mide kanserindeki oranı evreyle uyumlu olarak çalışmamızda yüksek bulunmuştur (%41.3) ve immunohistokimyasal değerleri genel sağkalıma etki etmiştir. Literatür bilgilerin birçoğu ile uyumlu olarak sonuçlarımız C-erbB-2'nin prognozunu belirleyicisi olduğu sonucuna vardık. Çalışmaların son aşamalarında, C-erbB-2 overekspresyonunun mide kanserinde yüksek olduğunu

ve C-erbB-2 amplikasyonuna sahip vakaların insan monoklonal antikor kullanılan bir adjuvan terapi (Trastuzumab vb.) için potansiyel bir aday olduğu düşündürmektedir. Ancak sadece C-erbB-2 için pozitiflik tanımının mide kanserinde geliştirilmesi gerekmektedir. Konunun daha geniş klinik çalışmalar ile aydınlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1-9.
2. 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 Res* 2002;62:5813-7.
3. Pinto-de-Sausa J, David L, Almeida R, et al. c-erbB-2 expressions associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surgical Pathol* 2002;10:247- 56.
4. Roder JD, Bottcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 1993;72:2089-97.
5. Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. P53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1992;50:859-62.
6. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-64.
7. Takehana T, Kunitomo K, Kono K, et al. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immunosorbent assay. *Int J Cancer* 2002;98,833-7.
8. Popescu NC, King CR, Kraus MH. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics* 1989;4:362-6.
9. Yarden Y. Biology of HER2 and its importance in breast cancer. *Oncology* 2001;61:1-13.
10. Meden H, Marx D, Rath W. Overexpression of the oncogene c-erbB-2 in primary ovarian cancer: evaluation of the prognostic value in a Cox proportional hazards multiple regression. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:45-53.
11. Seidman JD, Frisman DM, Norris HJ. Expression of the HER-2/neu protooncogene in serous ovarian neoplasms. *Cancer* 1992;70:2875-80.
12. Berchuck A, Kohler MF, Boente MP. Studies of the HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990;50:4087-91.
13. Day JD, Di Giuseppe JA, Yeo C, et al. Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol* 1996;27:119-24.
14. Apple SK, Hecht JR, Lewin DN, Jahromi SA, Grody 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;30:123-9.
15. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE. P185/neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990;50:5184-9.
 16. Sato K, Moriyama M, Mori S. An immunohistologic evaluation of c-erbB-2 gene product in patients with urinary bladder carcinoma. *Cancer* 1992;70:2493-8.
 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;55:321-6.
 18. Ross JS, Sheehan C, Hayner-Buchan AM, et al. HER-2/neu gene amplification status in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol* 1997;28:827-33.
 19. 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;51:1034-8.
 20. Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, et al. 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;67:2914-8.
 21. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer: its correlation with long term survival of patients. *Cancer* 1993;72:3179-84.
 22. Kim YJ, Ghu HD, Kim DY, et al. Expression of cellular oncogenes in human gastric carcinoma: c-myc, c-erbB-2, and c-Ha-ras. *J Surg Oncol* 1993;54:167-70.
 23. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erbB-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999;85:1894-902.
 24. Allgayer H, Babic R, Grützner KU, Tarabichi A, Heiss MM. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000;18:2201-9.
 25. Tsugawa K, Yonemura Y, Hirono Y, et al. Amplification of the c-met, c-erbB-2 and epidermal growth factor gene in human gastric cancers: correlation to clinical features. *Oncology* 1998;55:475-81.
 26. Orita H, Machara Y, Emi Y, et al. c-erbB-2 expression is predictive for lymphatic spread of clinical gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1997;44:294-8.
 27. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II {alpha} gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab, *Ann Onc* 2005;16:273-8.

28. Jain S, Filipe MI, Gullick WJ, Linehan J, Morris RW. c-erbB-2 proto-oncogene expression and its relationship to survival in gastric carcinomas: an immunohistochemical study on archival material. *Int J Cancer* 1991;48:668–71.
29. Albino AP, Jacne J, Altorki N, et al. Amplification of HER-2/neu gene in human gastric carcinomas: correlation with primary site. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:56-60.
30. Amadori D, Maltoni M, Volpi A, et al. Gene amplification and proliferative kinetics in relation to prognosis of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1997;79:223-6.
31. Ortolani CM, Sundblad AS. Gastric cancer. Clinicopathological characteristics and expression of c-erbB-2 oncogene in 122 cases. *Medicina (B Aires)* 1993;53: 97- 102.
32. Gürel S, Dolar E, Yerci Ö. The relationship between c-erbB-2 oncogene expression and clinicopathological factors in gastric cancer. *J Int Med Res* 1999;27:74–8.
33. 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: is the c-erbB- protein really a prognostic indicator? *Int J Cancer* 1993;53:75–9.
34. Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GJ, ten Kate FJ, Mulder J, Obertop H, et al. Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 1999;6:290-7.
35. Park JB, Rhim JS, Park SC, Kimm SW, Kraus MH. Amplification, overexpression and rearrangement of the erbB-2 protooncogene in primary human stomach carcinomas. *Cancer Res* 1989;49:6605.
36. Kameda T, Yasui V, Yoshida K, et al. Expression of erbB-2 in human gastric carcinomas: relationship between p185erbB-2 expression and gene amplification. *Cancer Res* 1990;50:8002.
37. 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;72:2083-8.
38. Ishikawa T, Kobayashi M, Mai M, Suzuki T, Ooi A. Amplification of the c-erbB-2 (HER-2/neu) gene in gastric cancer cells: detection by fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol* 1997;51:761-8.
39. Kimura M, Tsuda H, Morita D, et al. 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;445:255-62.
40. Tsuda H, Akiyama F, Terasaki H, et al. Detection of HER-2/neu (c-erbB-2) dna amplification in primary breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2965-74.
41. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Specificity of hercept test in determining HER-2/neu status of breast cancers using the

- united states food and drug administration-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999;17:1983-7.
42. Owen DA. Stomach. In: Sternberg SS (ed). *Histology for pathologist*. 2nd edition. Raven Press, New York 1997. 481-93.
 43. Kuran O (editör). *Sistematik anatomi*. İstanbul: 1983. 388-96.
 44. Eroschenko VP. *Di Fiore's atlas of histology with functional correlations*. 8th edition. United States Mass Publishing CO; 1996. 171-91.
 45. Lewin DN, Lewin KJ. Malignant: adenocarcinoma, stomach. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (eds). *Modern surgical pathology*. 1st edition. United States: Saunders; 2003. 672-80.
 46. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Biology of tumor growth, neoplasia. In: Schoen FJ (ed). *Robbin's Pathology* 5th edition. Philadelphia, Pa: Saunders: W.B. Saunders;1992;293-6.
 47. Roger Der and Parakrama Chandrasoma. Gastric Neoplasms In: Parakrama Chandrasoma(ed) *gastrointestinal pathology* 1st edition. appliton and lange; 1999; 5: 105-144.
 48. Naumann M, Crabtree JE. Helicobacter pylori-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol* 2004;12:29- 36.
 49. Normark S, Nilsson C, Normark BH, Hornef MW. Persistent infection with helicobacter pylori and the development of gastric cancer. *Adv Cancer Res* 2003;90:63-89.
 50. Mcfarlane GA, Munro A. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1190-9.
 51. Lauwers GY. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:37-43.
 52. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et. al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologist. *Lancet* 1997;349:1725-9.
 53. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric carcinoma pathology and genetics of tumours of the digestive system, world health organization classification of tumours, edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000;37-66.
 54. National Comprehensive Cancer Network Guidelines™ version updates gastric cancer 2011;1-110.
 55. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carsinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1839-44.
 56. Leicman L, Silberman H, Leichman CG. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992;10:1942-93
 57. Bozetti F, Marubini E, Bonfanti G. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian gastrointestinal tumor study grop. *Ann Surg* 1999;230:170-8.

58. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199:880-6.
59. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:553-63.
60. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British stomach cancer group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-12.
61. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92:176-83.
62. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
63. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S. Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase 3 trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 2009;27:4515.
64. Lee J, Kang W, Lim D. Phase 3 trial of adjuvant capecitabine/cisplatin/versus capecitabine/cisplatin/RT in resected gastric cancer with D2 nodal dissection: safety analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:4537.
65. Bouche O, Raoul JL, Bonnetian F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin LV5FU2 plus cisplatin or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-28.
66. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319-23.
67. Maehara Y. S-1 in gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric Cancer* 2003;6:2-8.
68. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-20.
69. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Gastric cancer surgical study group. Lancet* 1999;354:273-7.
70. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA. Phase 2 multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-7.
71. Shah MA, Schwartz GK. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004;31:574-87.

72. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-9.
73. Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr Opin Oncol* 2009;21:381-5.
74. Bang Y, Chung H, Xu J. Pathological features of advanced gastric cancer: Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2008;26:4552.
75. Kang YK, Ohtsu A, Van Cutsem E. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC) *J Clin Oncol* 2010;28:LBA4007.
76. Enzinger PC, Ryan DP, Regan EM. Phase 2 trial of docetaxel, cisplatin, irinotecan and bevacizumab in metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4552.
77. Woell E, Greil R, Eisterer W, et al. Oxaliplatin, irinotecan and cetuximab in advanced gastric cancer. First efficacy results of a multicenter phase 2 trial of the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie (AGMT). *J Clin Oncol* 2009;27:4538.
78. Grabiec J, Owen DA. Carcinoma of the stomach in young persons. *Cancer* 1985;56:388-96.
79. Tso PL, Bringaze WL III, Dauterive AH, Correa P, John I JR. Gastric carcinoma in the young. *Cancer* 1987;59:1362-5.
80. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach. Reviewed of 1497 cases. *Cancer* 1978;41:941-7.
81. Pagnini CA, Ruge M. Advanced gastric cancer and prognosis. *Virchows Arch* 1985;406:213-21.
82. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992;70:1030-7.
83. Songun I, van de Velde CJ, Arends JW, et al. Classification of gastric carcinoma using the goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer* 1999;58:2114-8.
84. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 1976;38:232-43.
85. Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995;76:720-6.
86. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature* 2004;4:361-70.
87. Kırıçoğlu CE, Öztürk C, Köktürk N. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde epidermal büyüme faktör reseptörü ve inhibitörlerinin yeri. *Solunum* 2003;5:146-52.

88. Roskoski R. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer, *biochemical and biophysical research communications* 2004;319:1-11.
89. Ciardiello F, De Vita F, Orditura M, Tortora G. The role of inhibitors in nonsmall cell lung cancer. *Lippincott WLuiz Carlosilliams & Wilkins*, 2004; 16, 130-135.
90. <http://www.med.gazi.edu.tr/egitim/donem1/dersler/kansergenetikaekmekci.html>
91. Nair P. Epidermal growth factor receptor family and its role in cancer progression. *Current Science* 2005;88:890-8.
92. Walker A. The erbB/HER Type 1 tyrosine kinase receptor family. *J Pathol* 1998;185,234-5.
93. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD (eds). *The molecular biology of the cell*. 3rd edition. New York: Garland Publishing Inc; 2002.
94. Cox G, Vyberg M. Herceptest: Her-2 expression and gene amplication in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2001;92:480-3.
95. Goustin AS, Leof EB, Shipley GD, Moses HL. Growth factors and cancer. *Cancer Res* 1986;46:1015-29.
96. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature* 2007;7:169-81.
97. 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;48:668-71.
98. Seidman JD, Frisman DM, Norris HJ. Expression of the HER-2/neu protooncogene in serous ovarian neoplasms. *Cancer* 1992;70:2875-80.
99. Ross JS, Sheean C, Hayner Buchan AM, et al. HER-2/neu gene amplication status in prostate cancer by flourescence insutu hybridization. *Hum Pathol* 1997;28:827-33.
100. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A. Evaluation of immunoreactivity for c-erbB-2 protein as a marker of poor short termprognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991;51:1034-8.
101. Jain S, Filipe MI, Gullick WJ, Linehan J, Morris RW. C-erbB-2 protooncogene expression and its relationship to survival in gastric carcinomas: an immünhstochemical study on archival material. *Int J Cancer* 1991;48:668-71.
102. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE. P185/neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990;50:5184-9.
103. Mellon JK, Lunec J, Wright C. C-erbB-2 in bladder cancer. *Moleculer biology corelation with epidermal growth factor receptors and prognostic value*. *J Urol* 1996;155:321-6.
104. Uerin M, Gabillot M, Mathieu MC. Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and noninflamatory breast cancer: prognostic significance. *Int J Cancer* 1989;43:201-8.

105. 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;48:1238-43.
106. Hynes N, Stern D. The biology of c-erbB-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994;1198:165-84.
107. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the c-erbB-2 oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
108. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer: its correlation with long term survival of patients. *Cancer* 1993;72:3179-84.
109. Kameda T, Yasui V, Yoshida K. Expression of c-erbB-2 in human gastric carcinomas: relationship between p185ERBB-2 expression and gen amplification. *Cancer Res* 1990;50:8002-9.
110. 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;2:175-8.
111. Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, et al. Association of c-erbB-2 protein overexpression with high rate of cell proliferation, increasing risk of visseral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 1991;49:650-5.
112. Ueda M. New prognostic factors in patients with esophageal squamous carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992;19:20-5.
113. Flejou J-F, Paraf F, Muzeau F, et al. Expression of c-erbB-2 oncogene product in Barrett's adenocarcinoma: Pathological and prognostic correlations. *J Clin Pathol* 1994;47:23-6.
114. Kim YJ, Ghu HD, Kim DY, et al. Expression of cellular oncogenes in human gastric carcinoma: c-myc, c-erbB-2 and K-ras *J Surg Oncol* 1993;54:167-70.
115. Gürel S, Dolar E, Yerci Ö. The relationship between c-erbB-2 oncogene expression and clinicopathological factors in gastric cancer. *J Int Med Res* 1999;27:74-8.
116. Dursun A, Poyraz A, Çelik B, Akyol G. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma: correlation with histopathologic charesteristics and analysis of Ki-67. *Pathol Oncol Res* 1999;5:104-6.
117. Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, et al. 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;67:2914-8.
118. 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;72:2083-8.
119. Funato T, Kozawa K, Fujimaki S, Miura T, Kaku M. Increased sensivity to cisplatin in gastric cancer by antisense inhibition of the c-erbB-2 gene. *Chemoteraphy* 2001;47:297-303.

120. 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;22:3061-5.
121. Chariylertsak S, Sugano K, Mari Y. Comparasion of c-erbB-2 oncoprotein expression in tissue and serum of patients with stomach cancer. *Tumor Biol* 1994;15:294-303.
122. 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.
123. Sauter ER, Keller SM, Erner S. HER-2/neu: A differentiation marker in adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer Lett* 1993;75:41–4.
124. Kimura M, Tsuda H, Morita D, et al. 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 flourescence insitu hybridization and immunohistochemical measurements, *Virchows Arch* 2004;445:255-62.
125. Park JB, Rhim JS, Park SC, Kimm SW. Amplification, overexpression and rearrengament of the c-erbB-2 protooncogene in primary stomach carcinomas. *Cancer Res* 1989;49:6605.
126. Rosai J. Carcinoma Stomach In: Rosai J (ed). *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 9th edition. New York: Mosby; 2004. 662-772.
127. Kanagavel D, Pokataev IA, Fedyanin MY, et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21:1779-85.
128. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004; 22:2395-403.
129. Yokoyama H, Ikehara Y, Kodera Y, et al. Molecular basis for sensitivity and acquired resistance to gefitinib in HER2-overexpressing human gastric cancer cell lines derived from liver metastasis. *Br J Cancer* 2006;95:1504-1513.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum İç Hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD ve Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezime olan katkılarından dolayı Prof Dr Ömer Yerci'ye teşekkür ederim.

Tez danışmanım Doç Dr Ender Kurt hocama, Onkoloji Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof Dr Osman Manavoğlu, Prof Dr Türkkkan Evrensel, Doç Dr Özkan Kanat'a ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof Dr Selim Giray Nak'a katkılarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen anneme ve Dr Serdar Almacioğlu, Dr Meral Almacioğlu'na teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Bayburt'ta doğdum. İlk öğrenimimi Bayburt, orta öğrenimimi Gümüşhane, lise öğrenimimi Bayburt'ta tamamladım.

1998 yılında başladığım Karedeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2004 yılında mezun oldum. 2004–2006 yılları arası Bayburt'ta sağlık ocağı hekimi olarak çalıştım. 2006 yılında tıpta uzmanlık sınavını kazandım.

Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.