

Mide Karsinomlarında C-ErbB-2 (Her-2/Neu) ve P53 Ekspresyonlarının Prognostik Parametrelerle İlişkisi

The Correlation of C-ErbB-2 (Her-2/Neu) and p53 Expressions with Prognostic Parameters in Patients with Gastric Carcinoma

Dr. Özlem TON,^a
Dr. Şerife BAŞARAN^b
Dr. Fevziye KABUKÇUOĞLU^a

^aPatoloji Kliniği,
Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bPatoloji Kliniği,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 03.11.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 22.06.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Özlem TON
Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Patoloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ozlemton@yahoo.com

ÖZET Amaç: Spesifik olarak c-erbB-2 (HER-2/neu)'yi hedefleyen insan monoklonal antikoru Herceptin, c-erbB-2'yi aşırı eksprese eden tümörlere karşı inhibitör aktivite sergiler ve c-erbB-2 pozitif meme kanserli vakalarda sağkalıma fayda sağlaması nedeniyle terapötik kullanım için uygun bulunmuştur. Son zamanlarda c-erbB-2'nin prognostik belirleyiciliği ve gastrik adenokarsinomlarda tedavinin hedefi olması konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı mide karsinomlarında c-erbB-2 ve p53 protein ekspresyonlarının ve prognostik parametrelerle ilişkisinin araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Elli dört gastrik karsinom vakasında c-erbB-2 ve p53 ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemle incelendi ve prognostik parametrelerle ilişkisi araştırıldı. **Bulgular:** c-erbB-2 ve p53 ekspresyon oranları sırasıyla %11.1 (6/54) ve %74.1 (40/54) olarak saptandı. c-erbB-2 pozitif tümörlerin tamamı Lauren klasifikasyonuna göre intestinal tipteydi. c-erbB-2, p53 ve prognostik parametreler arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. **Sonuç:** c-erbB-2 ve p53 proteinlerinin mide karsinomlarında belirli seviyelerde eksprese olduğu, ancak prognostik parametrelerle arasında herhangi bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mide tümörleri; erbB2 proteini, insan; tümör süpresör proteini p53

ABSTRACT Objective: The monoclonal human antibody Herceptin, which specifically targets c-erbB-2 (HER-2/neu), exhibits growth-inhibitory activity against c-erbB-2 overexpressing tumors and is found suitable for therapeutic use due to proved survival benefit in patients with c-erbB-2-positive breast cancer. Recently, some studies investigated c-erbB-2 both as a prognostic denominator and as a target of treatment in gastric adenocarcinomas. The aim of this study was to investigate c-erbB-2 and p53 protein expressions and their relation to the prognostic parameters in gastric carcinomas. Current study aims to investigate the correlation of c-erbB-2 and p53 protein expressions with prognostic parameters. **Material and Methods:** A total of 54 cases with gastric carcinoma were evaluated for the c-erbB-2 and p53 expressions with immunohistochemical methods, and the correlations of the findings and the prognostic parameters were investigated. **Results:** The c-erbB-2 and p53 expression rates were 11.1% (6/54) and 74.1%(40/54) respectively. All of the c-erbB-2 positive tumors were intestinal type according to Lauren classification. There was no significant correlation between c-erbB-2 and p53 expression and prognostic parameters. **Conclusion:** It was concluded that p53 and c-erbB-2 proteins were expressed however they were not correlated with the prognostic parameters in gastric carcinoma.

Key Words: Stomach neoplasms; erbB2 protein, human; tumor suppressor protein p53

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(3):575-82

Mide kanserleri, görülme sıklığı son yıllarda azalmakla birlikte akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerin en sık görüldüğü ikinci kanser türü olmaya devam etmektedir.¹ Bu açıdan mide karsinomunun erken saptanması ve önlenmesi için yoğun çabalar sarf edilmektedir. Gastrektomi ile birlikte genişletilmiş lenfadenektomi, cerrahi ile

kombine kemoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemlerine rağmen, ilerlemiş evrelerde gastrik kanserin kontrolü zordur. Bu nedenle gastrik karsinogenezin anlaşılması ve tedaviye rehberlik edecek belirleyicilerin saptanması önem kazanmaktadır.

Midede karsinogenez, diğer organlardaki gibi onkogen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu şeklinde çeşitli genetik değişikliklerin birikimi ile oluşan çok basamaklı bir süreçtir. c-erbB-2 (HER2/neu, p185) protoonkogeni ve p53 tümör baskılayıcı genindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, gastrik karsinogenezin çeşitli aşamalarında bildirilmiştir.^{2,3} Ancak c-erbB-2 ve p53'ün prognostik önemleri konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur.

c-erbB-2 (HER2/neu) geni epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesidir. Kromozom 17q21'de bulunur ve tirozin kinaz aktivitesi gösteren, 185 kDa ağırlığında bir transmembran glikoproteinini kodlar.⁴ p53 geni kromozom 17p13'te bulunur, hücre proliferasyonunun düzenlenmesiyle ilgili 53 kDa ağırlığında bir fosfoproteini kodlar. p53 tümör baskılayıcı gen olarak rol oynar, hücre siklusunu negatif olarak düzenler. p53'ün mutasyon ve alel kayıplarıyla fonksiyonel olarak inaktif bir forma dönüşmesi birçok malignitede rol oynamasına neden olur.^{5,6}

c-erbB-2'yi hedefleyen insan monoklonal antikorunu trastuzumab (herceptin), c-erbB-2 aşırı ekspresyon eden tümörlere karşı inhibitör aktivite sergilemesi ve c-erbB-2 pozitif meme kanserli vakalarda sağkalıma fayda sağlaması nedeniyle meme kanseri tedavisi için uygun bulunmuştur.^{7,8} Meme kanserinde herceptin ile iyi klinik sonuçlar alınması, diğer solid tümörlerde de c-erbB-2 ekspresyonlarının araştırılmasına yol açmıştır. Bu nedenle gastrik karsinomlarda c-erbB-2'nin prognostik belirleyiciliği ve tedavinin hedefi olması konusunda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.^{7,9-11}

Bu çalışmada gastrik adenokarsinom tanısı almış 54 vaka retrospektif olarak tekrar incelenmiş, vakaların prognostik parametreleri yeniden değerlendirilmiş, bu değerlendirme sonucunda parametrelerin c-erbB-2 ve p53 ekspresyonları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde mide karsinomu tanısı ile subtotal ve total gastrektomi uygulanmış 54 vaka retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ameliyat şekli, tümörün lokalizasyonu ve çapı arşiv raporlarından elde edildi. Olgulara ait hematoksilen-eozin boyalı preparatlar yeniden değerlendirildi. Histolojik sınıflama Lauren ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamalarına göre yapıldı. Ayrıca tümörün diferansiyasyon derecesi, invazyon derinliği, yayılım paterni, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve çevre mukoza değerlendirildi.

İMMÜNOHİSTOKİMYA

Formalin fikse parafin bloklardan elde edilen 4 µm'lik kesitler polilizinli lamlara alınarak bir gece etüvde bekletildi. Bu kesitler ksilenden ve derecesi azalan alkollerden geçirilerek deparafinize edildikten sonra distile suyla yıkanıp antijen geri kazanımı için sitrat buffer ph:6 ile mikrodalga fırında 750 watt ayarında beşer dakika bırakıldı ve bu işlem üç kez tekrarlandı. Ardından oda sıcaklığında 20 dk soğumaya bırakılan kesitler, Tris Buffered Saline (TBS)'de beş dakika bekletildi. Dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 10 dakika bekletildi. Kesitlere, tekrar TBS'de beş dakika bekletildikten sonra, nonspesifik bağlanmalarını önlemeye yönelik beş dakika blokaj (Ultra V Block Nonspecific Blocking Reagent, Lab Vision Corporation, USA) uygulandı. Bu uygulamanın ardından kesitler c-erbB-2 (Clone SP3, Rabbit Monoclonal Antibody, Lab Vision Corp.) ve p53 (Clone DO-1, Monoclonal Antibody, Scy Tek Lab.) antikorları damlatılıp bir saat bekletildi. Beş dakika TBS'de bekletilen kesitler üzerine sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, Lab Vision Corp.) uygulandı ve 10 dakika bekletildi. Kesitler tekrar TBS'de bekletilip streptavidin peroksidaz damlatılarak 10 dk bekletildi. TBS'de beş dakika bekletilen kesitlerin üzerine AEC (aminoetil karbazil) kromojen damlatılarak 15 dk bekletildi. Daha sonra kesitler distile suyla yıkılarak Mayer hematoksilen ile boyandı. Pozitif kontrol olarak daha önceden c-erbB-2 ile 3(+) ve p53 ile

pozitif immünreaktiviteli olarak değerlendirilmiş, meme dokusuna ait invaziv duktal karsinom tanısı almış preparatların parafin blokları kullanıldı.

İMMÜNHİSTOKİMYASAL BOYAMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

c-erbB-2 pozitifliği için membranöz boyanma esas alındı, sitoplazmik boyanma negatif kabul edildi. Boyanma paternleri 0-3 arasında skorlandı. Skor 0: Hiç boyanma olmaması ya da tümör hücrelerinin % 10'undan azında membran boyanması. Skor 1: Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında zayıf, parsiyel membran boyanması. Skor 2: Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında zayıf-orta şiddette komplet membran boyanması. Skor 3: Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında güçlü, komplet membran boyanması. Skor 0 ve 1 negatif, skor 2 ve 3 pozitif olarak kabul edildi.

p53 pozitifliği nükleer boyanma olarak izlendi. Varlığına ve yokluğuna göre bir sınıflama, pozitif bulunan hücrelerin yüzdesine göre bir başka sınıflama yapıldı. p53 pozitif bulunan hücre oranına göre gruplar, %25'ten az, %25-75 arası ve %75'ten fazla olarak belirlendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Fisher exact test ve Ki-kare testleri kullanıldı. 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 54 olgunun 32'si (%59.3) erkek, 22'si (%40.7) kadındı. Olgular 34-80 yaşları arasında olup ortalama yaş 61.7 idi. Tümör çapı 2.5-14 cm arasında değişmekte olup ortalama çap 6.7 cm idi. Olguların beşi kardial, 19'u korpus, 30'u antrum yerleşimliydi. Lauren sınıflamasına göre 38 olgu (%70.4) intestinal tip, 16 olgu (%29.6) diffüz tip olarak saptandı. DSÖ sınıflamasına göre 34 olgu (%63) tübüler tip, dokuz olgu (%16.7) taşlı yüzük hücreli tip, beş olgu (%9.3) papiller tip, dört olgu (% 7.4) müsinöz adenokarsinom, iki olgu (%3.7) solid karsinom olarak değerlendirildi. Tümörlerin 10'u (%18.5) grade 1, 14'ü (%25.9) grade 2, 30'u (%55.6) grade üç idi.

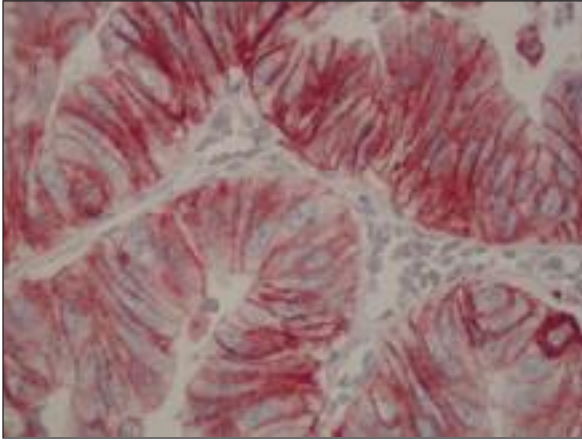
Primer tümör (T) kategorisine göre, üç olgu T1 (erken gastrik karsinom), 19 olgu T2, 29 olgu T3, 3 olgu T4 olarak saptandı. Lenf nodu metastazı 44 olguda (%81.5) pozitif, 10 olguda (%18.5) negatifti. Yirmi üç olgu N1, 15 olgu N2, altı olgu N3 olarak tespit edildi.

c-erbB-2, altı (%11.1) olguda pozitif, 48 (%88.9) olguda negatif olarak saptandı. Üç olgu skor 2, üç olgu skor 3'tü (Resim 1-3). c-erbB-2 pozitif vakaların tamamı Lauren sınıflamasına göre intestinal tipteydi. Tümör çevresi gastrik mukozada c-erbB-2 ile boyanma izlenmedi. c-erbB-2 ile yaş, çap, Lauren sınıflaması, primer tümör (T) kategorisi, yayılım paterni, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi. Diğer parametreler pozitif vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi (Tablo 1).

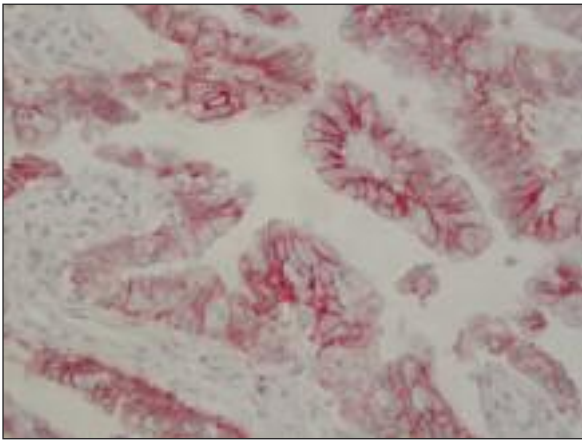
p53 proteini 40 (% 74.1) olguda pozitif, 14 (% 25.9) olguda negatif olarak saptandı. Pozitif boyanma 8 (% 14.8) olguda % 25'in altında, 11 (% 20.4) olguda % 25-75 arası, 21 (% 38.9) olguda %75'in üzerindeydi (Resim 4-6). Tümör çevresinde bir olguda intestinal metaplazi odağında fokal olarak, bir olguda displazi odağında çevresindeki tümöre oranla daha düşük yüzdede p53 pozitifliği saptandı. p53 ile diğer parametreler (yaş, çap, lokalizasyon, Lauren ve DSÖ sınıflamaları, grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, T kategorisi, lenf nodu metastazı) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi (Tablo 2). Ayrıca tümör hücrelerinde c-erbB-2 ile p53 arasında istatistiksel ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA

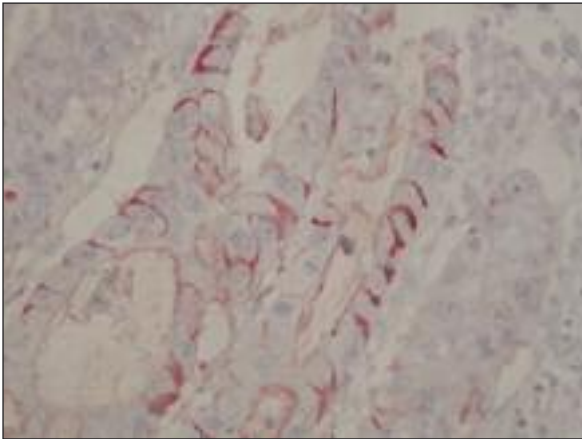
Mide kanserli hastaların prognozu tanı anındaki yaş, gastrik duvar invazyonu, lenf nodu tutulumu ve sistemik metastazlar gibi çeşitli klinik ve patolojik özelliklere bağlıdır. Ancak klinik ve patolojik özellikleri eşdeğer olan tümörlerde gözlenen prognoz farklılıkları tümörlerin agresif davranışlarını belirleyen bazı biyolojik faktörlerin olduğunu düşündürmektedir.¹² Bu konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda mide karsinomlarında c-erbB-2 ve p53 protein ekspresyonlarının prognos-



RESİM 1: Tümör hücrelerinde c-erbB-2 ile kuvvetli komplet membranöz boyanma, skor 3 (x400).



RESİM 2: Tümör hücrelerinde c-erbB-2 ile orta yoğunlukta komplet membranöz boyanma, skor 2 (x200).



RESİM 3: Tümör hücrelerinde c-erbB-2 ile inkomplet membranöz boyanma, skor 1 (x400).

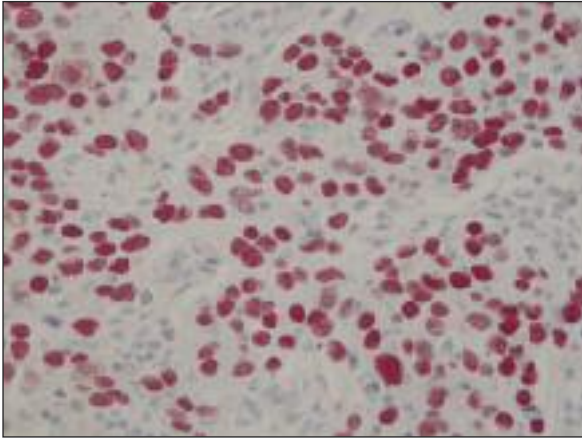
tik önemleri açısından literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ayrıca bu konu son yıllarda anti-kor bazlı hedefe yönelik tedavi araştırmaları

nedeniyle özellikle mide kanseri gibi ilerlemiş dönemde tedavisi zor olan agresif tümörlerde ilgi odağı haline gelmiştir.

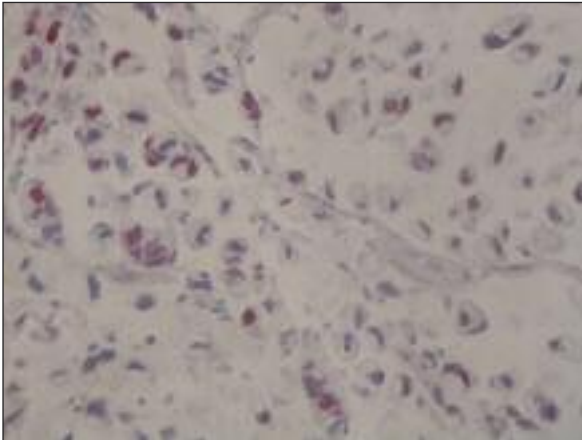
TABLO 1: c-erbB-2 pozitif vakaların dağılımı.

c-erbB-2	Negatif		Pozitif		p
	n	%	n	%	
Yaş					
<65 yaş	25	83.3	5	16.7	0.21
>65 yaş	23	95.8	1	4.2	
Çap					
<5 cm	9	90	1	10	0.694
>5 cm	39	88.6	5	11.4	
Lokalizasyon					
Kardia	4	80	1	20	
Korpus	18	94.7	1	5.3	
Antrum	26	86.7	4	13.3	
Lauren Sınıflaması					
İntestinal	32	84.2	6	15.8	
Diffüz	16	100			
WHO Sınıflaması					
Papiller	4	80	1	20	
Tübüler	29	85.3	5	14.7	
Müsinöz	4	100			
Taşlı yüzük hücreli	9	100			
Diğer	2	100			
Grade					
G I	7	70	3	30	
G II	11	78.6	3	21.4	
G III	30	100			
T					
T1-T2	18	81.8	4	18.2	0.211
T3-T4	30	93.8	2	6.3	
Yayılm Paterni					
Ekspansif	10	83.3	2	16.7	0.605
İnfiltratif	38	90.5	4	9.5	
Lenfovasküler invazyon					
Yok	18	90	2	10	0.609
Var	30	88.2	4	11.8	
Perinöral invazyon					
Yok	19	86.4	3	13.6	0.678
Var	29	90.6	3	9.4	
N					
N0	9	90	1	10	
N1	21	91.3	2	8.7	
N2	12	80	3	20	
N3	6	100			
Lenf nodu metastazı					
Yok	9	90	1	10	0.694
Var	39	88.6	5	11.4	

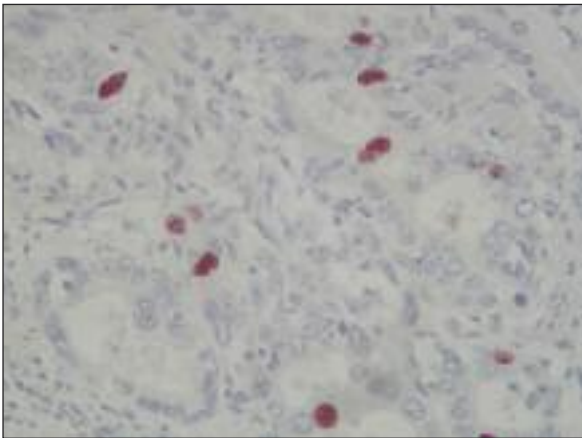
Gastrik karsinomlarda c-erbB-2 proteininin immünohistokimyasal membranöz boyanma insidansı %8-38 arasında bildirilmektedir.¹²⁻¹⁴ Çalış-



RESİM 4: Tümör hücrelerinde p53 ile yaygın nükleer pozitif boyanma (x400).



RESİM 5: Tümör hücrelerinde p53 ile orta derecede nükleer pozitif boyanma (x400).



RESİM 6: Tümör hücrelerinde p53 ile düşük derecede nükleer pozitif boyanma (x400).

TABLO 2: p53 pozitif vakaların dağılımı.

p53	Negatif		Pozitif		p
	n	%	n	%	
Yaş					
45 yaş altı	3	50	3	50	
45-65 yaş	3	12.5	21	87.5	
65 yaş üstü	8	33.3	16	66.7	0.093
Çap					
5 cm altı	4	40	6	60	
5-10 cm	8	20.5	31	79.5	
10 cm üstü	2	40	3	60	0.343
Lokalizasyon					
Kardia	1	20	4	80	
Korpus	4	21.1	15	78.9	
Antrum	9	30	21	70	0.746
Lauren Sınıflaması					
İntestinal	8	21.1	30	78.9	
Diffüz	6	37.5	10	62.5	0.308
WHO Sınıflaması					
Papiller	1	20	4	80	
Tübüler	9	26.5	25	73.5	
Müsinöz	1	25	3	75	
Taşlı yüzük hücreli	3	33.3	6	66.7	
Diğer			2	100	0.901
Grade					
G I	2	20	8	80	
G II	4	28.6	10	71.4	
G III	8	26.7	22	73.3	0.886
T					
T1	2	66.7	1	33.3	
T2	4	21.1	15	78.9	
T3	8	27.6	21	72.4	
T4			3	100	0.27
Yayılm Paterni					
Ekspansif	1	8.3	11	91.7	
İnfiltratif	13	31	29	69	0.152
Lenfovasküler invazyon					
Yok	5	25	15	75	
Var	9	26.5	25	73.5	0.905
Perinöral invazyon					
Yok	6	27.3	16	72.7	
Var	8	25	24	75	0.851
N					
N0	4	40	6	60	
N1	4	17.4	19	82.6	
N2	5	33.3	10	66.7	
N3	1	16.7	5	83.3	0.457
Lenf Nodu Metastazı					
Yok	4	40	6	60	
Var	10	22.7	34	77.3	0.424
c-erbB-2					
Negatif	12	25	36	75	
Pozitif	2	33.3	4	66.7	0.643

mamızda 54 olgunun altısında (%11.1) c-erbB-2 ile membranöz boyanma paterninde pozitiflik saptanmıştır. Çoğu çalışmada c-erbB-2 aşırı ekspresyonu Lauren sınıflamasına göre intestinal tip, DSÖ sınıflamasına göre tübüler ve papiller tiplerde, iyi diferansiye karsinomlarda; diffüz tip veya taşlı yüzük hücreli tipe göre daha sık bulunmuştur.¹²⁻¹⁶ Benzer şekilde c-erbB-2 pozitif vakalarımızın tamamı Lauren sınıflamasına göre intestinal tipte, DSÖ sınıflamasına göre tübüler ve papiller tipte iyi-orta diferansiye karsinomlar şeklindeydi. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olmakla birlikte bu sonuçlarda istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Tümör evresi mide karsinomunda en önemli prognostik faktördür. c-erbB-2 ekspresyonu ile TNM evresi ve diğer prognostik parametreleri karşılaştıran çalışmalarda sonuçlar çeşitlilik göstermektedir. c-erbB-2 ekspresyonunu bağımsız prognostik faktör olarak saptayan ve tümör çapı, serozal invazyon, lenf nodu metastazı ile c-erbB-2 ekspresyonu arasında pozitif ilişki bulan çalışmalara literatürde rastlanmaktadır.^{12,17,18} Bu tür çalışmaların aksine, literatürde c-erbB-2 ile tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, histolojik tip, sağkalım arasında pozitif ilişki gösterilemeyen ve c-erbB-2'nin önemli bir prognostik belirleyici olmadığı sonucuna varılan çalışmalar da mevcuttur.^{16,19-21} Çalışmamızda c-erbB-2 ile yaş, çap, Lauren sınıflaması, histolojik grade, invazyon derinliği, yayılım paterni, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürdeki bu çeşitlilik farklı antiklonların kullanımı, değerlendirme farklılıkları, vaka sayılarındaki farklılık, erken-ilerlemiş gastrik kanser oranlarındaki farklılık gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Kim ve ark.nın çalışmasında c-erbB-2'nin mide karsinomunda intratümöral heterojenitesinin meme karsinomuna göre daha fazla olduğuna dikkat çekilmiş, mide karsinomları için, meme karsinomlarında kullanılan HercepTest skorlama kriterlerinden farklı bir skorlama yapılması gerektiği belirtilmiştir.¹³ Son zamanlarda yayınlanan Hofmann ve ark.nın çalışmasında

c-erbB-2 skorlamasında memede kullanılan HercepTest sisteminin gastrik karsinomlar açısından geçerliliği incelenmiş ve bazı modifikasyonlarla HercepTest skorlamasının uygun olduğu sonucuna varılmıştır.²² Bu çalışmada araştırmacılar bazolateral membranöz boyanmanın da pozitif kabul edilmesi gerektiğini bildirmektedirler. Çalışmamızda komplet membranöz boyanma dikkate alınarak memede kullanılan skorlama sistemi kullanılmıştır. Yine Kim ve ark.nın çalışmasında intestinal tipteki tümörlerde patolojik evre I olduğunda c-erbB-2 ile kötü prognoz arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada vakaların neredeyse yarısı erken evre vakalardan oluşmaktadır.¹³ Benzer şekilde Barros-Silva ve ark. lenf nodu negatif olgularda c-erbB-2 ile kötü prognoz arasında ilişki saptamıştır.¹⁴ Bu açıdan vakalarımızın çoğunun ileri evre oluşu ve erken gastrik karsinomun azlığının da sonuçları etkiliyor olabileceği düşünülmüştür.

p53 proteini değişikliklerinin mide karsinomu gelişiminde erken dönemde görüldüğü, bu değişikliklerin karsinom gelişimi boyunca gastritler, intestinal metaplazi ve displazilerde artan sıklıkta olduğu bildirilmektedir.²³ Olgularımızda p53 ile tümöre komşu normal gastrik mukozada boyanma görülmezken, bir olguda tümör çevresi displazi odağında tümöre göre daha düşük yüzdede, bir olguda da intestinal metaplazi odağında dağınık izole hücreler şeklinde pozitiflik saptanmıştır.

Mide karsinomlarında p53 immunohistokimyasal boyanma oranı %17-90.7 arasında bildirilmektedir.²³ p53 nükleer boyanması intestinal ve diffüz tip tümörlerin her ikisinde de görülebilir. Bazı araştırmacılar p53 pozitifliğini intestinal tipte diffüz tipe oranla daha yüksek bulurken,^{24,25} bazıları böyle bir fark saptamamıştır.^{26,27} Çalışmamızda p53 proteini %74.1 vakada pozitif olup intestinal ve diffüz tipler arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Literatürde p53 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognostik önemi konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Motojima ve ark.²⁸ lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği ve ilerlemiş kanser-

ler ile, Starzynska ve ark.²⁶ artmış tümör evresi ve boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı, proksimal yerleşimli tümör ile, Gabbert ve ark.²⁴ damar invazyonları ile, Schneider ve ark.²⁹ diffüz tip ile, Mönig ve ark.³⁰ lenf nodu metastazı, sistemik metastazlar ve proksimal tümör yerleşimi ile paralellik gösteren p53 ekspresyonları bildirmişlerdir. Bu araştırmaların tersine hiçbir klinikopatolojik parametre ile p53 arasında ilişki saptamayan çalışmalar da vardır.³¹⁻³⁴ Sağkalım açısından yapılan çalışmalarda Lee ve ark.³⁴ sadece diffüz tip karsinomda, Roviello ve ark.³⁵ sadece intestinal tip karsinomda p53 ile sağkalım arasında negatif ilişki bulmuşken, bazı araştırmacılar ayırım yapmaksızın her iki tipte de p53 ve sağkalım arasında negatif ilişki saptamışlardır.^{25,26,30} Ancak p53 ile sağkalım arasında ilişki saptamayan oldukça fazla sayıda araştırmacı da vardır.^{24,27,29,36}

Çalışmamızda p53 ile hiçbir klinikopatolojik parametre (yaş, çap, lokalizasyon, Lauren sınıflaması, histolojik grade, invazyon derinliği, yayılım paterni, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. p53 ekspresyonlarındaki bu çelişkili sonuçlar farklı antikor kullanımı, farklı doku takibi, antijen geri kazanımı kullanılıp kullanılmadığı, pozitif-negatif reaksiyon kriterlerinin farklı oluşu, erken-ileri evre tümör oranlarındaki farklılığa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda, gastrik karsinomlarda c-erbB-2 ve p53'ün belirli seviyelerde eksprese olduğu, ancak prognostik parametreler ile aralarında herhangi bir ilişki olmadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003;56(1):1-9.
2. Tahara E. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers. The application to molecular diagnosis. *Cancer* 1995;75(6 Suppl): 1410-7.
3. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A, Hui YZ, Miller MA, Fenoglio-Preiser CM. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes, and growth factors. *Hum Pathol* 1994;25 (10):968-81.
4. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232(4758):1644-6.
5. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Curr Opin Genet Dev* 1997;7(1):1-6.
6. Karaman A. [Role of the p53 tumor suppressor gene in gastric cancer]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(1):67-73.
7. Kono K, Takahashi A, Ichihara F, Sugai H, Fujii H, Matsumoto Y. Impaired antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by herceptin in patients with gastric cancer. *Cancer Res* 2002;62(20):5813-7.
8. Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu (c-erbB-2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1999;112(1 Suppl 1):S53-67.
9. Becker JC, Muller-Tidow C, Serve H, Domschke W, Pohle T. Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: new targets for a selective therapy. *World J Gastroenterol* 2006; 12(21):3297-305.
10. Rebischung C, Barnoud R, Stéfani L, Faucheron JL, Mousseau M. The effectiveness of trastuzumab (Herceptin) combined with chemotherapy for gastric carcinoma with overexpression of the c-erbB-2 protein. *Gastric Cancer* 2005; 8(4): 249-52.
11. Lordick F, Peschel C, Siewert JR. Antibody-based targeted therapy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005;8(4):206-8.
12. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006;51(8):1371-9.
13. Kim MA, Jung EJ, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, et al. Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and real-time quantitative polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 2007;38(9):1386-93.
14. Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L, Vieira J, Dinis-Ribeiro M, Fragoso M, et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2009;100(3):487-93.
15. Takehana T, Kunitomo K, Kono K, Kitahara F, Izuka H, Matsumoto Y, et al. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer* 2002; 98 (6):833-7.
16. Dursun A, Poyraz A, Celik B, Akyol G. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma: correlation with histopathologic characteristics and analysis of Ki-67. *Pathol Oncol Res* 1999;5(2):104-6.
17. Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, Leitão D, Preto JR, Seixas M, et al. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2002;10(4): 247- 56.
18. Motojima K, Furui J, Kohara N, Izawa K, Kanematsu T, Shiku H. erbB-2 expression in well-differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery* 1994;115(3):349-54.
19. Kimura M, Tsuda H, Morita D, Ichikura T, Ogata S, Aida S, 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 (3): 255-62.

20. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Kinoshita T, Sasako M, Saito T, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer* 1993;72(11):3179-84.
21. Matsubara J, Yamada Y, Hirashima Y, Takahara D, Okita NT, Kato K, et al. Impact of insulin-like growth factor type 1 receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2 expressions on outcomes of patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(10):3022-9.
22. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52(7):797-805.
23. Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Stemmermann GN, Noffsinger A. TP53 and gastric carcinoma: a review. *Hum Mutat* 2003;21(3):258-70.
24. 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(5):720-6.
25. Lee HK, Lee HS, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, et al. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer. *Int J Colorectal Dis* 2003;18(6):518-25.
26. Starzynska T, Markiewski M, Domagala W, Marlicz K, Mietkiewski J, Roberts SA, et al. The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77(10):2005-12.
27. Sasano H, Date F, Imatani A, Asaki S, Nagura H. Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in human stomach cancer cells. *Hum Pathol* 1993;24(6):584-9.
28. Motojima K, Furui J, Kohara N, Ito T, Kanematsu T. Expression of p53 protein in gastric carcinomas is not independently prognostic. *Surgery* 1994;116(5):890-5.
29. Schneider BG, Hilsenbeck SG, Hensel CH, Pekkel V, Shelton CH, Rodríguez-Martínez HA, et al. p53 mutations in gastric and colorectal cancers in Texas Hispanics versus Anglos. *Virchows Arch* 1994;424(2):187-93.
30. Mönig SP, Eidt S, Zirbes TK, Stippel D, Baldus SE, Pichlmaier H. p53 expression in gastric cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. *Dig Dis Sci* 1997;42(12):2463-7.
31. Fléjou JF, Gratio V, Muzeau F, Hamelin R. p53 abnormalities in adenocarcinoma of the gastric cardia and antrum. *Mol Pathol* 1999;52(5):263-8.
32. Uchino S, Noguchi M, Hirota T, Itabashi M, Saito T, Kobayashi M, et al. High incidence of nuclear accumulation of p53 protein in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1992;22(4):225-31.
33. Danesi DT, Spanò M, Fabiano A, Altavista P, Pasqualetti P, Toscano MG, et al. Flow cytometric DNA ploidy, p53, PCNA, and c-erbB-2 protein expressions as predictors of survival in surgically resected gastric cancer patients. *Cytometry* 2000;42(1):27-34.
34. Lee WJ, Shun CT, Hong RL, Wu MS, Chang KJ, Chen KM. Overexpression of p53 predicts shorter survival in diffuse type gastric cancer. *Br J Surg* 1998;85(8):1138-42.
35. Roviello F, Marrelli D, Vindigni C, De Stefano A, Spina D, Pinto E. P53 accumulation is a prognostic factor in intestinal-type gastric carcinoma but not in the diffuse type. *Ann Surg Oncol* 1999;6(8):739-45.
36. Shun CT, Wu MS, Lin JT, Chen SY, Wang HP, Lee WJ, et al. Relationship of p53 and c-erbB-2 expression to histopathological features, *Helicobacter pylori* infection and prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1997;44(14):604-9.