



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**RADYOTERAPİ UYGULANAN İNVAZİF MESANE KANSERLİ
OLGULARDA HER2 PROTEİN OVEREKSPRESYONUNUN
PROGNOZ VE SAĞKALIMA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eda Bengi YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**RADYOTERAPİ UYGULANAN İNVAZİF MESANE KANSERLİ
OLGULARDA HER2 PROTEİN OVEREKSPRESYONUNUN
PROGNOZ VE SAĞKALIMA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eda Bengi YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Meral KURT

BURSA-2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii-iv
GİRİŞ.	5-14
GEREÇ YÖNTEM.	15-19
BULGULAR.....	20-23
TARTIŞMA.	24-27
KAYNAKLAR. . .	28-35
TEŞEKKÜR. . .	36
ÖZGEÇMİŞ.....	37

ÖZET

Bu çalışmanın amacı invazif mesane kanseri tanısıyla küratif radyoterapi uygulanan olgularda HER-2/neu protein aşırı ekspresyonunun prognostik önemini ve sağkalıma etkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya 1996-2003 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Muammer Ağım (MA) Radyoterapi merkezinde invazif mesane kanseri tanısıyla mesane komplet transüretal rezeksiyonu (TUR-M) sonrası küratif radyoterapi uygulanan 51 olgu dahil edildi.

Olguların patoloji spesmenleri HER-2/neu protein ekspresyonunu değerlendirmek üzere immunohistokimyasal olarak boyandı. Food and Drug Administration (FDA) onaylı DAKO kit kriterlerine göre membran boyanma yoğunluğu ve şiddeti skorlandı. Olguların incelenmesinde, beşinin negatif, 24'ünün (%47) (+), 20'sinin (%39) (++) , ikisinin (%4) (+++) boyandığı saptandı. (++) ve (+++) olarak skorlananlar pozitif olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel analizlerde genel sağkalım (GSK) ve hastalığa özgü sağkalım için (HÖSK) Kaplan-Meier eğrileri, gruplar arası farklılıklar için log rank testi, çok değişkenli analizde Cox-regresyon testi kullanıldı. Prognostik faktörlerin incelenmesi Spearman korelasyon testi ile yapıldı. p değerinin ≤ 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ortanca izlem süresi 22 ay (1-124) olan çalışmamızda bu süre içerisinde lokal ve uzak yinleme sırasıyla yedi (%14) ve dokuz olguda (%18) görüldü. Olgular iki ve beş yıllık HÖSK ve GSK açısından incelendiğinde, HER-2/neu pozitif ve negatif grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Tek değişkenli analizde HER-2/neu pozitifliği ile T evresi ($p=0.053$), perinöral invazyon varlığı ($p=0.052$), metastaz gelişimi ($p=0.051$) ve GSK ($p=0.058$) arasında istatistiksel anlamlılığa yakın ilişki görülürken, tedaviye yanıt ile anlamlı ilişki saptandı ($p=0.018$).

Sonuç olarak, HER-2/neu aşırı ekspresyonu invazif mesane kanserinde küratif kemoradyoterapiye yanıtı öngörmede bir faktör olabilir. Ancak çalışmamızda bağımsız prognostik faktör olarak etkisi gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Mesane karsinomu, HER-2/neu, kemoradyoterapi

THE EFFECT OF HER-2/Neu OVEREXPRESSION ON THE PROGNOSIS AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH INVASIVE BLADDER CANCER WHO UNDERWENT RADIOTHERAPY

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the effect of Her-2/neu overexpression on prognosis and survival in cases with invasive bladder cancer, who had undergone curative radiotherapy.

Fifty one cases with invasive bladder cancer, who had been treated with curative radiotherapy after complete transurethral resection of bladder (TURB) at the Uludag University Faculty of Medicine (Muammer Agim Radiotherapy Center), between 1996-2003, were enrolled in the study.

The pathological specimens were stained immunohistochemically to evaluate Her-2/neu expression. The membrane staining pattern and intensity was scored according to the Food and Drug Administration (FDA) approved DAKO criteria. Of all cases five were stained negative, 24 (47%) were stained (+), 20 were stained (39%) (++) and two (4%) were stained (+++). Tumors with scores of (++) and (+++) were considered as positive.

In statistical analyses, overall survival (OS) and disease-specific survival (DSS) were evaluated by Kaplan-Meier curves, in univariate analysis log-rank test and in multivariate analysis Cox's regression model were used. Prognostic factors were analyzed with Spearman's Correlation test. A p value of ≤ 0.05 was considered as statistically significant.

After a median follow-up time of 22 months (range: 1-124 months), local recurrence and distant metastasis was seen in seven (%14) and nine cases (%18), respectively. When the cases were analyzed with regard to two and five years DSS and OS, there were no significant differences between Her-2/Neu positive and negative groups.

While the positivity of Her-2/neu was found to be borderline significantly with T stage ($p=0.053$), presence of perineural invasion ($p=0.052$), metastasis ($p=0.051$), and OS ($p=0.058$), there was a significant association with treatment response ($p=0.018$).

As conclusion, Her-2/neu overexpression might be a predictive factor for response to curative chemoradiotherapy in invasive bladder cancer. However, its effect as an independent prognostic factor could not be demonstrated in our study.

Key words: Bladder cancer, Her-2/neu, chemoradiotherapy

GİRİŞ

Epidemiyolojik özellikler:

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserdir ve genitoüriner tümörler arasında ikinci en sık ölüm sebebidir (1). Görülme sıklığı giderek artmaktadır ve son 50 yılda insidansı %50 civarında artmıştır. Genel olarak, erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm kanserler içinde erkeklerde 4., kadınlarda 8. sıradadır ve erkeklerde tüm kanserlerin %6'sını, kadınlarda ise %2'sini oluşturur (2). Yaşam boyu mesane kanseri gelişme olasılığı, ABD'li bir erkek için %3.4, kadın için %1.1 olarak hesaplanmıştır (1). İzmir ili Kanser İzleme ve Denetim Merkezi'nin (KİDEM) verilerine göre Türkiye'de mesane kanseri insidans hızı erkeklerde yüz binde 13 ile batı ülkelerine yakındır, kadınlarda ise erkeklerin yaklaşık onda biri kadardır (3).

Mesane kanseri ileri yaş hastalığıdır. ABD'de ortalama tanı konulma yaşı 72'dir. Yeni tanı konulan hastaların yaklaşık %90'ı 60 yaş ve üstündedir ve 40 yaşından önce nadir olarak görülmektedir (1).

Anatomi

Mesane erişkin insanda 350-450 ml kapasiteli, idrar depolayan içi boş bir organdır. Boş iken simfisis pubis arkasındadır. Endodermal kaynaklı detrüör kas ve tabanında mezodermal kaynaklı trigon bölümünden oluşur. Erkeklerde arkada, veziküloseminalisler, vas deferenslerin ampulla bölümü, ureter alt uçları ve rektumla, kadınlarda ise uterus ve vajina ile komşuluğu vardır. Mesane kubbesi peritonla örtülü olup periton aracılığıyla ince bağırsaklara komşudur. Periton mesane kubbesini örttükten sonra simfisis pubis hizasında karın ön duvarına atlayarak karın iç yüzünü sarar. Erkeklerde mesane tabanı prostat ile komşudur (4).

Mesane iç yüzeyini döşeyen mukoza çok katlı transizyonel hücreli epitelden oluşmuştur. Dışında elastik ve konnektif dokudan yapılmış submukoza (lamina propria) bulunur. Bunun dışında longitudinal, sirküler ve spiral liflerin karışımından ibaret düz kas tabakası en dışta da fibröz dokudan yapılmış olan seroza veya adventisya tabakası bulunur (4).

Arteriyel beslenmesi hipogastrik arterin ön trunkusundan gelen superior, medial ve inferior vezikal arterler, ayrıca obturator arter ve inferior gluteal arterden ve bunlara ilaveten kadınlarda uterin arter ve vaginal arterden gelen dallarla olur. Venleri, sentorini ven pleksusu ile birleşerek hipogastrik vene dökülür. Lenfatik akımı vezikal, eksternal iliak, hipogastrik ve ortak iliak lenf bezlerine olur (4).

Mesane detrüsor kası parasempatik bir sinir olan nervus (n) pelvikus ile innerve olur. N. pelvikus detrüsorun motor siniri olduğu kadar acı, gerginlik, sıcak ve soğuk algılamayı ileten sinirdir. Trigonun motor ve duyuşsal siniri ise sempatik bir sinir olan n.hipogastrikustur (4).

Etyoloji ve Etyopatogenez

Ailesel mesane kanseri rapor edilmiş olmakla birlikte, büyük çoğunluğundan çevresel faktörler sorumludur (5). Mesane kanserlerinin yaklaşık %20'si mesleki karsinojenlere maruz kalma sonucu oluşmaktadır. Alüminyum, boya, petrol, lastik ve tekstil endüstrilerinde kullanılan 4-aminobifenile, 2-naftilamin, benzidin, 2-kloro-anilin ve ortotolidin insanlar için kanserojendir (6).

Günümüzde sigara, tüm mesane kanserlerinin %30-50'sinden sorumludur ve riski 2-3 kat arttırmaktadır (7). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, N-nitrozo bileşikleri ve ansature aldehitler, sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir (8,9).

Sakkarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda hayvanlarda kullanılması halinde karsinojen oldukları gösterilse de insanlarda yürütülmüş çalışmalarda mesane kanseri riskinde artışla anlamlı ilişki bildirilmemiştir (10).

Kahve içiminin de tümöre neden olduğu bir varsayımdan ibarettir. Ancak içimin çok yaygın olması, beraberinde sigara ve suni tatlandırıcının da kullanılması, bu ilişkiye neden olarak gösterilmektedir (11).

Kronik enfeksiyonlar ve iritativ faktörler de kanser gelişimi için risk faktörüdür. Kronik şistozomiazis mesanede hiperplazi, metaplazi, displazi ve klinik kanser gelişimi ile ilişkilidir (12). Karsinogenezin ayrıntıları iyi bilinmemekle birlikte, kronik inflamasyonun indüklediği hatalı genetik değişimlerden kaynaklandığı ve p53 ve siklin-bağımlı kinaz inhibitör-2 gen mutasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (13).

Kalıcı katater ya da taş varlığında oluşan kronik sistitin mesane skuamöz hücre karsinomunda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14).

Tedavi amacıyla kullanılan ajanların da mesane kanseri gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. Siklofosfamidin yıkım ürünlerinden olan akrolein DNA'ya bağlanmaktadır. Akrolein, siklofosfamidin akut mesane toksisitesinden sorumludur ve kanser gelişiminde asıl rolü oynadığı varsayılmaktadır (15).

Pelvik ışınlamayla ilgili olarak serviks ya da over kanseri nedeniyle radyoterapi (RT) uygulanan kadınlarda ve aynı şekilde prostat kanserli hastalarda RT sonrası uzun dönemde mesane kanseri gelişme riskinin yalnız cerrahiye göre daha fazla olduğu bilinmektedir (16,17).

Mesane kanserlerinin karsinojen bağımlı olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır ve karsinojenlerin genom değişimi ile malign transformasyonu başlattıkları düşünülmektedir. Çeşitli karsinojenik ajanlar moleküler hedef yapılar olan protoonkogen/onkogen ve tümör baskılayıcı genleri etkilemektedir. Bu genler normalde hücre içinde bulunmaktadır. Ancak karsinojenik süreçte bunlar aktive (onkogen) ya da inaktive edilmektedir (18).

Onkogenler bir hücrede eksprese edildiğinde malign fenotipin ortaya çıkmasına yol açan dominant genlerdir ve değişik genetik veya moleküler mekanizmalar ile ortaya çıkabilirler. Genetik değişiklikler sonucu hücre siklusu normal düzenini kaybeder ve sonuçta ortaya kontrolsüz bir hücre çoğalması çıkar. Onkogenlerin yapımından sorumlu oldukları (şifrelerini taşıdıkları)

polipeptid yapıdaki moleküller; hücre yüzeyinde etkilerini gösteren büyüme faktörleri ya da bunların reseptörleri olabilir. Ya da bu onkoproteinler hücre yüzeyinden sinyalleri sitoplazmaya taşıyan veya çekirdek içinde bu sinyaller sonucunda ortaya çıkan genetik cevabı düzenleyen görevlere sahip olabilirler. Bir diğer bölümü ise hücre çekirdeğinde etkili proteinlerin yapımından sorumlu olabilir. Buna göre onkogen ürünü olan nükleer proteinler diğer genleri aktive eden transkripsiyon faktörü olarak etkilerini gösterebilirler. Pek çok kanser türünün gelişiminde en az bir onkogenin rol aldığı bilinmektedir (18).

Patoloji

Malign mesane tümörlerinin büyük çoğunluğu epitel kaynaklıdır. Geriye kalan yaklaşık %10 oranındaki tümörler ise mezenkimal kaynaklı ve komşuluk yolu veya uzak metastaz ile gelen sekonder tümörlerdir. Epitelyal tümörler içinde en sık görülen ürotelyal karsinomdur. Diğer epitelyal tümörlerin başlıcaları, bazı endemik bölgelerde sık rastlanan skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomlardır (19).

Evreleme

Mesane kanserli hastalarda tedaviyi yönlendirmeyi, sonuçlarını takip etmeyi ve literatür ile paylaşmayı kolaylaştırmak ve standardize edilmiş bir model kullanmak amacıyla International Union Against Cancer (UICC) ve American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Çeşitli organ sistemlerindeki tümörlerin evrelendirilmesinde de kullanılan bu sistem mesane kanserleri için en son 2002 yılında modifiye edilmiştir (20) ve tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: TNM 2002 sınıflaması

<p>T: Primer Tümör. Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor. T0: Primer tümör varlığına dair belirti yok. Ta: Non-invazif papiller karsinom Tis: Karsinoma in situ: 'yassı tümör' T1: Subepitelyal konnektif doku invazyonu var. T2: Kas invazyonu var. T2a: Yüzeysel kas (iç yarı) invazyonu var. T2b: Derin kas (dış yarı) invazyonu var. T3: Tümör perivezikal doku invazyonu yapıyor. T3a: Mikroskopik T3b: Makroskopik (mesane dışı kitle) T4: Tümör şu yapılardan herhangi birinde invazyon yapıyor; prostat, uterus, vajina, pelvis duvarı, karın duvarı T4a: Tümör prostat, uterus, vajina invazyonu yapıyor. T4b: Tümör pelvis duvarı, karın duvarı invazyonu yapıyor.</p>
<p>N: Bölgesel Lenf Nodları Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor. N0: Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok. N1: Tek 1 lenf nodunda metastaz var; en büyük çapı 2cm veya daha az N2: Tek 1 lenf nodunda metastaz var; en büyük çapı 2cm'den büyük, fakat 5 cm'den küçük veya en büyük çapı 5 cm'den büyük olmayan birden çok lenf nodunda metastaz var. N 3: En büyük çapı 5 cm'den büyük olan lenf nodu metastazı var</p>
<p>M: Uzak metastaz</p>
<p>M0: Bilinen uzak metastaz yok. M1: Uzak metastaz var.</p>

Evre 0a: Ta, N0, M0
Evre 0is: Tis, N0, M0
Evre I: T1, N0, M0
Evre II: T2a, N0, M0- T2b, N0, M0
Evre III: T3a, N0, M0 –T3b, N0, M0- T4a, N0, M0
Evre IV: Herhangi bir T, N1, M0 Herhangi bir T, N2, M0 Herhangi bir T, N3, M0 Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

Kasa İnvaze Mesane Kanserinin Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler

Klinik Faktörler

Hastalığın doğal seyrini etkileyen pek çok klinik faktör bulunmaktadır. Yaş, cinsiyet, olgunun performans durumu, patolojik tip, tümörün invazyon derinliği, grad, lenf nodu tutulumu ve sayısı, tedaviye ait faktörler (sistektomi, kemoterapi, RT gibi) ve yapılış zamanları, cerrahi deneyim bunlar arasında sayılabilir.

Mesane kanserinde hastalığın seyrinde hastaya ait önemli bir prognostik faktör cinsiyettir. Yaş ve beklenen yaşam sürelerine göre analiz yapıldığında, kadınların erkeklerlere oranla çok daha az yaşam sürelerine sahip oldukları görülmektedir: 5 yıllık göreceli yaşam oranı mesane kanserli kadınlarda %60 iken erkeklerde %65'dir (21).

Diğer bir faktör yaştır. Mesane kanserlerinde sağkalımda etkili faktörleri inceleyen değişik serilerde yaşın sağkalım ile ilişkili olduğu ve ileri yaşın kötü prognostik faktör olduğu belirtilmektedir (22,23).

Prognoz, yüzeysel penetrasyonu (\leq T2a) olan tümörlerde derin invazyon (T2b) olanlara göre daha iyidir (24). Karakteristik olarak, muskularis propriada yüzeysel tutulum yapan mesane tümörlerinin sadece üçte birinde, buna karşılık daha derin invazyon yapan tümörlü olguların üçte ikisinde mesane duvarı

lenfatik ve damarları tutulmuştur (25). Stern ve ark tarafından bildirilen radikal sistektomi uygulanmış invazif mesane kanserli geniş bir serinin uzun dönem sonuçlarına bakıldığında hastalığın seyrini etkileyen en önemli parametrelerin, tümör evresi ve lenf nodu tutulumu olduğu teyid edilmiştir (26).

Tutulan lenf nodu sayısı da, hastalığın doğal seyrinde etkili bir faktördür. Lenf nodu tutulumu olan olguların yaşam sürelerini araştıran geniş bir seride, 10 yıllık uzun dönemli takipte, tutulan lenf nodu sayısının sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir (27).

Diğer bir faktör histolojik tiptir. Intergroup çalışmasında histolojik tipin, mesane kanserinde hastalığın seyrine etki eden önemli bir prediktif faktör olduğu bildirilmektedir. Metastatik skuamoz hücreli kanser veya adenokarsinoma olgularının genellikle kemoterapiye yanıtız ve metastatik transizyonel hücreli karsinom olguları ile karşılaştırıldığında daha kötü yaşam sürelerine sahip oldukları belirtilmektedir (28).

Başka bir prognostik faktör histolojik graddir. Pos ve ark'nın çalışmasında yüksek gradlı tümörlerde mesanenin herhangi bir yerinde yineleme riskinin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmektedir (23). Matos'un çalışmasında da, tümörün biyolojisini gösteren en güçlü prognostik faktörün histolojik grad olduğu vurgulanmakta ve histolojik gradın hastalığa özgü sağkalımı etkilediği, G3-4 tümörlerde ölüm riskinin arttığı bildirilmektedir (29).

Tedaviye ait faktörlere bakıldığında, kasa invaze mesane kanserinde radikal sistektomi sonrası 5 yıllık lokal kontrol oranları % 84-92 olarak bildirilmektedir (22,30,31). Fakat mesane kanserli olgular genellikle 65 yaşından yaşlıdır ve lokal kontrol cerrahi ile iyi sağlanmış olsa bile olguların yaklaşık yarısında ilk 2 yıl içinde uzak metastaz geliştiği görülmektedir (32,33,34).

Radyoterapi uygulanan olgularda ise elde edilen yanıt, hastalığın seyrini öngörmedeki en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (35). Tedavi sonucu elde edilen tam yanıt ile sağkalımın ilişkili olduğu bir çok çalışmada bildirilmektedir (29, 36, 37, 38, 39, 40).

Adjuvan kombinasyon kemoterapileri ile sistektomi sonrası sağkalım sonuçlarında artış ve metastaz gelişiminde gecikme rapor edilmiştir (41,42,43).

Genetik Faktörler

Genetik faktörler diğer kanserlerde olduğu gibi mesane kanserinin de gelişim ve seyrini etkilemektedir. Protoonkogenler ile tümör süpresör genler arasındaki denge bu olaydaki en önemli faktördür.

Hücrelerde normal fonksiyon gösteren genin mutasyonu, gen ürününün aşırı ekspresyonu veya değişikliğe uğramış proteinin hatalı fonksiyon göstermesi ile sonuçlanmaktadır. Bu mekanizma üzerinde etkili pek çok onkogen tanımlanmıştır.

Ras ailesi; 100'den fazla proteinden oluşur. Hücre zarından sinyal iletiminin düzenlenmesinde görev alır. İnsan tümörlerinin %30'unda Ras iletim yolunun aşırı aktivasyonu söz konusudur (44). İstirahat halindeki hücrelerde Ras proteinleri inaktif Ras-GDP konformasyonunda bulunur. Hücrenin uyarılması ile fosforilasyon sonucu aktif Ras-GTP konformasyonuna dönüşür. Mutant Ras proteinleri, aktif Ras-GTP formunda kalır ve hücre bölünmesi için sürekli sinyal üreterek kontrolsüz hücre bölünmesine neden olur (45). Ras alt grup ailesindeki H-Ras, K-Ras ve N-Ras'ın kanserle ilişkisi olduğu bilinmektedir. Klinik olarak c-H-ras aşırı ekspresyonuyla, yüzeysel mesane kanserindeki erken yineleme arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (46). Ayrıca mesane tümöründe infiltrasyon derinliğinin, N-Ras mutasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (47).

C-myc onkogeni, mesane kanseri de dahil olmak üzere bir çok tümörde aşırı ekspresyon göstermektedir. Kotake ve ark.'nın yaptığı çalışmada, mesane kanserinde c-myc ekspresyonundaki artışın nükleer pleomorfizm ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (46).

Mdm-2 geninin mesane kanserlerinin %20-30'unda aşırı ekspresyon olduğu bilinmektedir. Mdm-2 ve p53'ün birlikte değerlendirildiği bir analizde, mdm-2'nin progresyon ve sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir (48).

Bcl-2 proteini; apoptozise gidiş baskılar, bu nedenle sisplatin ve RT gibi proapoptotik tedavilere ters etki gösterir. Bcl-2 aşırı ekspresyonu kemoradyoterapi ile tedavi edilen invazif mesane kanserli hastalarda, kötü yaşam süreleriyle korelasyon göstermektedir (49). Başka bir çalışmada, neoadjuvan sisplatin sonrası RT uygulanan invazif mesane tümörlerinde Bcl-2 pozitif hastalarda ortalama yaşam süresi 17 ay iken negatif hastalarda 72 ay olduğu bildirilmektedir (50).

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

İnsan genom projesinin verilerine göre, insan genomundaki yaklaşık 32,000 genin, %20'si sinyal iletiminde görev alan proteinleri kodlamaktadır. Bu proteinler arasında hücre membranında yerleşen reseptörler, G-proteinler ve sinyal ileten enzimler bulunmaktadır (51).

Protein kinazlar, sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonu/aktivasyonunu sağlarlar ve membran yerleşimli olanlar ve sitoplazmik tirozin kinazlar olarak iki ana gruba ayrılırlar. Membranda yerleşim gösterenlere membran reseptör tirozin kinazlar (RTK) denilmektedir ve sayıları 50 den fazladır. Bunlar arasında insülin reseptörü, büyüme faktörleri (EGF, VEGF, PDGF, FGF, NGF vb) reseptörleri yer almaktadır (52). RTK'lar sitoplazmik kısımlarında aktivasyondan sorumlu bir bölge (tirozin kinaz bölgesi) içerirler. İstirahat halindeki hücrelerde RTK'lerin inaktif ve aktif konformasyonları denge halindedir. Bu reseptörler, büyüme faktörleri ile bağlandığında aktif hale geçerler ve sitoplazmadaki hedef proteinler ile etkileşerek sinyal iletimini sağlarlar (51). Bunlardan bir tanesi de epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) ailesinden olan Her-2/neu (c-erb-B2) dir (52).

Epidermal büyüme faktör reseptörleri, tirozin kinaz reseptör ailesinin üyeleridir ve c-erbB onkogenlerini kodlarlar. Hücrel gelişim, proliferasyon ve doku tamirinde önemli rol oynarlar. Bilinen dört adet c-erbB onkogeni vardır. c-erbB-1, c-erbB-2, c-erbB-3, c-erbB-4 dür. C-erb-B1 ve C-erb-B2 onkogenlerinin ürünleri transmembran proteinler olup, tirozin spesifik protein kinazlar gibi

davranırlar. C-erb-B1, epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) kodlar, C-erb-B2 onkogeni ise EGFR'ye benzer bir glikoprotein olan EGFR (HER)/neu kodlar (53). Sinyal iletiminde görev alan bu proteinlerde, onkojenik mutasyonlara sık rastlanılmaktadır. Mutasyona uğramış genlerdeki bu değişiklikler hücrelerin kontrollü çoğalmalarını ve yaşama işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırır. Böylece onkojenik sinyal iletimi, tümör gelişimi, invazyon ve metastaz sürecinde önemli rol oynar. Bu reseptörlere ulaşan bozuk sinyallerin malign transformasyon ve progresyondan sorumlu olduğuna inanılmaktadır (54).

Meme kanserli hastaların %25-30'ünde Her-2/neu gen amplifikasyonu veya overekspresyonun gözlemlendiği ve bunun kötü prognostik değer taşıdığı bir çok incelemede belirtilmektedir (55,56,57). Her-2/neu'nun amplifikasyonu, normal duktus hücreleri ile karşılaştırıldığında kanserli hücrelerde 50-100 kat daha fazladır. Her-2/neu geninin amplifikasyonu ya da onkojenik mutasyonu Her-2/neu homodimerik tirozin kinazı aktive eder ve hücrede proliferasyon, transformasyon ve bölünme gerçekleşir. Benzer şekilde ürotelyumun tüm tabakalarında EGFR ekspresyonunda artış görülür (58).

C-erb-B1 proto-onkogeninin aşırı ekspresyonu ile mesane kanserinin yüksek grad ve yüksek evresi arasında korelasyon olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (59,60,61).

Her-2/neu'nun invazif mesane kanserlerinin %10-50'sinde aşırı eksprese olduğu, %10-20'sinde amplifiye olduğu bildirilmektedir (62-72). Her-2 /neu'nun aşırı ekspresyonu primer tümörlerin %37'sinde, lenf nodu metastazlarının %63'ünde ve uzak metastazların %86'sında saptanmıştır (72). Bu verilere rağmen hastalığın seyrini öngörmek amacıyla, Her-2/neu aşırı ekspresyonunu belirlemeye çalışmanın, tümörün evresi ve hücrel differansiasyon derecesi gibi bilinen diğer histopatolojik belirleyicilere ek katkı sağlamadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (66,68,73). Çalışmalarda, Her-2/neu protein ekspresyon düzeyinin mesane kanserinin seyrini öngörmedeki gücüne yönelik çelişkili veriler bulunması, bu belirtecin günlük uygulamaya girmesine engel olmaktadır. Ancak meme kanserinde Her-2/neu gen amplifikasyonu olan

tümörlerde anti- Her-2/neu monoklonal antikör tedavisi olan trastuzumab'a yanıt alınması (74) ileri evre Her-2 pozitif mesane tümürlü hastalarda trastuzumab'ın kullanılmasına yönelik çalışmaların önünü açmıştır (75). Biz de bu çalışmalara dayanarak merkezimizde tedavi edilmiş invazif mesane kanserli olgularda, Her-2/neu aşırı ekspresyonu ile tedaviye alınan yanıt ve prognostik önemine ilişkin değerlendirme yapmayı ve sonuçları literatürle paylaşmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1996-2003 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Muammer Ağım (MA) Radyoterapi merkezine başvurarak invazif ürotelyal mesane kanseri tanısıyla komplet TUR-M sonrası küratif radyoterapi (RT) uygulanan 51 olguda Her-2/neu protein aşırı ekspresyonunun prognoz ve sağkalıma etkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz bulgusu olmayan ve invazif ve/veya yüksek gradlı transizyonel hücreli mesane kanseri tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış olgular dahil edilmiştir. Klinik evrelendirmede UICC, 2002 TNM evreleme sistemi kriterleri kullanılmıştır (20).

Tedavi öncesi değerlendirmede anamnez ve fizik muayene, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal inceleme, iki yönlü akciğer grafisi, intravenöz pyelografi, abdominopelvik BT değerlendirmesi dosyasında ve/veya LANTİS hasta kayıt ve veri tabanı sistemine girilmiş olan ve uygulanan tedavi hakkında bilgilendirilmiş onam formu imzalı olgular dahil edilmiştir. Uzak metastaza ait belirtileri olan veya riski yüksek olan olgulara kemik sintigrafisi ve toraks BT ile görüntüleme yapılmıştır. Çalışmaya renal fonksiyon testlerini bozmamış, IVP'de ve/veya abdominopelvik BT'de obstrüksiyon bulgusu olan olgular da alınmıştır. Daha önce cilt kanseri dışı başka bir malignitesi olduğu bilinen olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamıza invazif mesane kanseri tanısıyla küratif radyoterapi almış olan 51 olguda Her-2/neu aşırı ekspresyonunun prognoz ve sağkalıma etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amacıyla Uludağ Üniversitesi etik

kurulundan 2008-8/13 sayı ve 15 Nisan 2008 tarihli toplantısında onay alınmıştır.

Olguların 48'i (%94) erkek, üçü (%6) kadındır ve ortanca yaş 68 (sınırlar 50-81)dir. Olguların T evresine göre incelenmesinde, bir olguda (%2) primer tümör değerlendirilememiş olup, bir olgu T1 (%2), altı olgu T2 (%12), 15 olgu T3a (%29), 19 olgu T3b (%37), sekiz olgu T4a (%16), bir olgu T4b (%2)'dir. Lenf nodu evresine göre ise dokuz olgu (%18) değerlendirilememiş olup otuz altı olguda N0 (%70), üç olguda N1 (%6), üç olguda N2 (%6) hastalık saptanmıştır. Total evrelere (E) göre iki olgu (%4) EI, 16 olgu EII (%31), 26 olgu EIII (%51), yedi olgu EIV (%14) olarak bulunmuştur. Olguların patolojik spesmenlerinin incelenmesi sonucu üçünde (%6) lenfovasküler invazyon, yedisinde (%14) perinöral invazyon, 17'sinde tümörde nekroz saptanmıştır. Olguların demografik ve tümör özelliklerine göre dağılımı Tablo-2'de verilmiştir.

Olguların 29'una yalnız RT, 22'sine RT ile eş zamanlı haftalık sisplatin verilmiştir. EBRT'nin ilk fazı tüm olgularda 4 alan (ön-arka, iki yan) box tekniği ve 6- 15- 25 MV foton enerjisi üreten lineer akseleratörler ile haftada 5 gün, günlük 1.8 Gy fraksiyonlar ile uygulanmıştır. İlk tedavi alanları mesane ve bölgesel lenf nodlarını içermektedir ve 45 Gy uygulandıktan sonra küçük pelvisi içerecek şekilde boost dozu verilmiştir. Ortanca toplam RT dozu 66.6 Gy (sınırlar: 46 - 68.4 Gy)'dir. Sisplatin 22 olguda RT ile eş zamanlı olarak RT süresince her hafta, haftada bir defa uygulanmıştır. Tedavi sırasındaki değerlendirmede tam kan sayımı ve elektrolit, renal ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren rutin kan testleri haftalık olarak yapılmıştır. Toksikite değerlendirmesi National Cancer Institute (NCI) ve Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toksisite kriterleri kullanılarak yapılmıştır.

Her-2/neu protein ekspresyonunun değerlendirilmesi UÜTF Patoloji Anabilim dalında ürolojik maligniteler konusunda deneyimli uzman patolog tarafından yapılmıştır. Tüm spesmenler ve Her-2/neu protein ekspresyonu aynı patolog tarafından değerlendirilmiştir. Her olguya ait tümör dokusu içeren parafin bloklardan 2 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak HercepTest (Dako.

Glostrup, Denmark) ile immunohistokimyasal olarak boyama yapılmıştır. Her boyamanın pozitif ve negatif kontrolleri mevcuttur. Pozitif kontrol slaytları 3 parçalı, formalinle fikse, parafine gömülü meme tümörü hücre grupları içermekte olup boyanma yoğunluğu skorlaması HercepTest kitinde belirtilen 0, 1+, 2+ ve 3+ şeklinde yapılmıştır. Negatif kontrol slaytları ise HercepTest kitinden sağlanan negatif kontrol ajanı ile inkübe edilmiştir (76).

İmmünohistokimyasal olarak boyanan preparatlar ışık mikroskopunda 20'lik büyütme alanında değerlendirilmiştir. FDA'in onayladığı kriterlere göre Her-2/neu protein ekspresyonu membran boyanma paterni için tümöral hücrelerin %10'dan fazla sitoplazmik membran boyanması pozitif değer olarak kabul edilerek skorlanmıştır. Membran boyanması, boyanmanın parsiyel ve komplet oluşu yanı sıra, şiddeti de dikkate alınarak 4 ayrı grup oluşturulmuştur. Tümöral hücrelerin boyanmaması veya %10'undan daha azında hafif ve parsiyel membranöz boyanma varlığı negatif boyanma (0), tümöral hücrelerin %10'undan fazla ancak parsiyel ve hafif sitoplazmik membran boyanması varlığı (+), tümöral hücrelerin %10'undan fazla komplet ancak orta şiddette sitoplazmik membran boyanması varlığı (++) ve tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında komplet ve kuvvetli membran boyanması varlığı (+++) olarak değerlendirilmiştir. 2 (+) ve 3(+) boyanmalar Her-2/neu pozitif olarak kabul edilmiştir. Her-2/neu skor olguların ikisinde (%4) 3(+), 20'sinde (%39) 2(+), 24'ünde (%47) 1(+) ve beşinde negatif olarak saptanmıştır.

Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi, RT'den 3 ay sonra sistoskopik olarak yapılmıştır. Toplam 39 olguda histopatolojik cevap değerlendirmesi yapılabilmıştır. Bu olgularda ve sistoskopik değerlendirmeye izin vermeyenlerde aynı zamanda primer tümör, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz açısından regresyon ve progresyon için abdominopelvik BT ile görüntüleme de yapılmıştır. Toplam 45 hastada radyolojik yanıt değerlendirmesi için abdominopelvik BT kullanılmıştır. Daha sonraki takiplerde ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir defa sistoskopik değerlendirme yapılmıştır. Abdominopelvik BT ile görüntüleme ilk 2 yıl boyunca 6 ayda bir, sonra yılda bir

defa yapılmıştır. Her değerlendirmede tam kan sayımı, elektrolit, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını gösteren rutin testlerin sonuçları görülmüştür. Uzak metastazı değerlendirmek için yılda bir kez akciğer X-ray yapılmış ve şüpheli görüntüsü olanlara toraks BT ile görüntüleme yapılmıştır. Semptomatik olanlara ve yüksek riskli olanlara kemik sintigrafisi ve gerektiğinde diğer radyolojik yöntemlerle değerlendirme yapılmıştır.

Histopatolojik değerlendirmede; sistoskopide primer tümör bölgesi ve mesanenin diğer yerlerinden yapılan random biyopside tümör olmayanlar tam yanıt kabul edilmiştir. Biyopside in situ veya invazif tümör saptananlar persistan hastalık olarak kaydedilmiştir.

Radyolojik değerlendirmede ise abdominopelvik BT'de primer tümör kitlesi görüntülenmeyenler tam yanıt, kitle boyutunda %50'den fazla gerileme olanlar parsiyel yanıt, %50'den az regrese olanlar stabil hastalık ve lenfadenopati ve uzak metastazı olanlar progrese hastalık olarak kabul edilmiştir.

Olguların beşine neoadjuvan, dokuzuna adjuvan olarak MVAC (metotreksat, vinblastin, adriamisin, sisplatin) kemoterapi şeması uygulandığı saptanmıştır.

Toplam sağkalım; histopatolojik tanının konduğu tarihten öldüğü veya son kontrol tarihine kadar olan süre, hastalısız sağkalım; tedavi sonrası yapılan kontrol sistoskopi ve histopatolojik değerlendirmede tam cevap veya sistoskopiye kabul etmeyenlerde abdominopelvik BT'de tam cevap olarak değerlendirilip idrar sitolojisinin tümörsüz olduğu günden lokorejyonel veya uzak yineleme saptanana kadar geçen süre, hastalığa özgü sağkalım; tanının konduğu tarihten mesane kanseri ya da tedavi komplikasyonlarına bağlı ölüme kadar olan süre olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel analizlerde SPSS (Chicago, Illinois) 13.0 versiyonu kullanılmış olup sağkalım değerlendirilmesinde Kaplan-Meier eğrileri, gruplar arası farklılık değerlendirilmesinde log rank testi, prognostik faktörlerin çoklu analizinde Cox-regresyon modeli kullanılmıştır. Tek değişkenli analizler Spearman korelasyon

testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde anlamlı değer $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo-2: Hasta ve tümör özelliklerinin dağılımı

Yaş	n (%)
<70 yaş	25 (%49)
≥70 yaş	26 (%51)
Cinsiyet	
kadın	3 (% 6)
erkek	48 (%94)
Tümör evresi	
değerlendirilememiş	1 (% 2)
T1	1 (% 2)
T2	6 (%12)
T3a	15 (%29)
T3b	19 (%37)
T4a	8 (%16)
T4b	1 (% 2)
Nodal evre	
değerlendirilememiş	9 (%18)
N 0	36 (%70)
N1	3 (% 6)
N2	3 (% 6)
Evre	
I	2 (% 4)
II	16 (%31)
III	26 (%51)
IV	7 (%14)
Grade	
değerlendirilememiş	1 (% 2)
2	10 (%20)
3	37 (%72)
4	3 (% 6)
Lenfovasküler invazyon	
olmayan	48 (%94)
olan	3 (% 6)
Perinöral invazyon	
olmayan	44 (%86)
olan	7 (%14)
Nekroz	
olmayan	34 (%67)
olan	17 (%33)
Hemoglobin	
≤10g/dl	10 (%20)
>10g/dl	41 (%80)
Hematokrit	
≤30g/dl	8 (%16)
>30g/dl	43 (%84)
Üreter obstrüksiyonu	
olmayan	26 (%51)
olan	25 (%49)
HER-2	
0-1(+)	29 (%57)
2(+)-3(+)	22 (%43)

BULGULAR

Ortanca izlem süresi 22 ay (1-124) olan çalışmamızda, izlem süresi içinde toplam yedi olguda mesanede yineleme (%14) görülmüş olup ortanca yineleme zamanı 6 ay (2-33) olarak bulunmuştur. Dokuz olguda (%18) ise uzak yineleme görülmüştür ve ortanca zamanı 14.5 ay (1-44) olarak saptanmıştır. İzlem süresi içinde 25 olgu hastalığa bağlı nedenlerden, 14 olgu hastalık dışı nedenlerden kaybedilmiş olup üç olguya ulaşılamamıştır. Çalışmamızda genel sağkalımın ortanca değeri 23 ay (2-125), iki ve beş yıllık genel sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım oranları sırasıyla %49, %32 ve %59, %48 olarak bulunmuştur.

Olgularda yaşın, cinsiyetin, tümör evresinin, lenf nodu evresinin, evrenin, gradın, lenfatik ve perinöral invazyon varlığının, tümörde nekroz varlığının, konkomitan KT uygulanımının, tedaviye yanıtın, lokal ve uzak yineleme oluşumunun, HÖSK'in, GSK'in Her-2/neu ile ilişkisi Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiş ve T evresi ($p=0.053$), perinöral invazyon varlığı ($p=0.052$), uzak yineleme gelişimi ($p=0.051$) ve genel sağkalım ($p=0.058$) istatistiksel anlamlılık sınırında, tedaviye yanıt varlığı ($p=0.018$) ise istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda perinöral invazyon saptanan tüm olguların Her-2/neu ile pozitif boyandığı görülmüştür. Her-2/neu'nun pozitif olduğu olguların %94'ünün tedaviye tam yanıt verdiği saptanmıştır. Uzak yineleme gelişen tüm olgularda Her-2/neu'nun pozitif olduğu saptanmıştır. Ayrıca Her-2/neu pozitif olan grupta 18 olgunun (%82), Her-2/neu negatif olan grupta 21 olgunun (%73) ex olduğu görülmüştür.

İstatistiksel incelemede iki ve beş yıllık genel sağkalım oranları Her-2/neu pozitif olgularda sırasıyla %44 ve %30, negatif olgularda ise %50 ve %25 olarak saptanmıştır. Genel sağkalım açısından Her-2/neu (-)/(+) olanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil-1). Ortanca değer Her-2/neu negatif grupta 13 ay, pozitif grupta 23 ay olarak saptanmıştır ($p=0.67$, %95 CI: 0-80.62; 20.43-25.57, sırasıyla). Ayrıca iki ve beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları Her-2/neu pozitif grupta %57 ve %47, negatif grupta ise %50 ve %50 olarak saptanmıştır. Ortalama HÖSK süresi Her-2/neu negatif olanlarda 47 ay,

pozitif olanlarda ise 64 ay olarak bulunmuştur (p= 0.944, %95 CI: 10.69-84.30; 48.26-80.39, sırasıyla). HÖSK açısından Her-2/neu (-)/(+) olanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil-2).

Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinde yalnız tedaviye yanıtın istatistiksel anlamlı etkinliği (p=0.042) gösterilmiştir. Diğer faktörlerin ise (yaş, cinsiyet, hematokrit düzeyi, tümör evresi, lenf nodu evresi, evre, grad, üreter obstrüksiyon varlığı, Her-2/neu pozitifliği, konkomitan KT) genel sağkalım üzerine etkinliği saptanamamıştır.

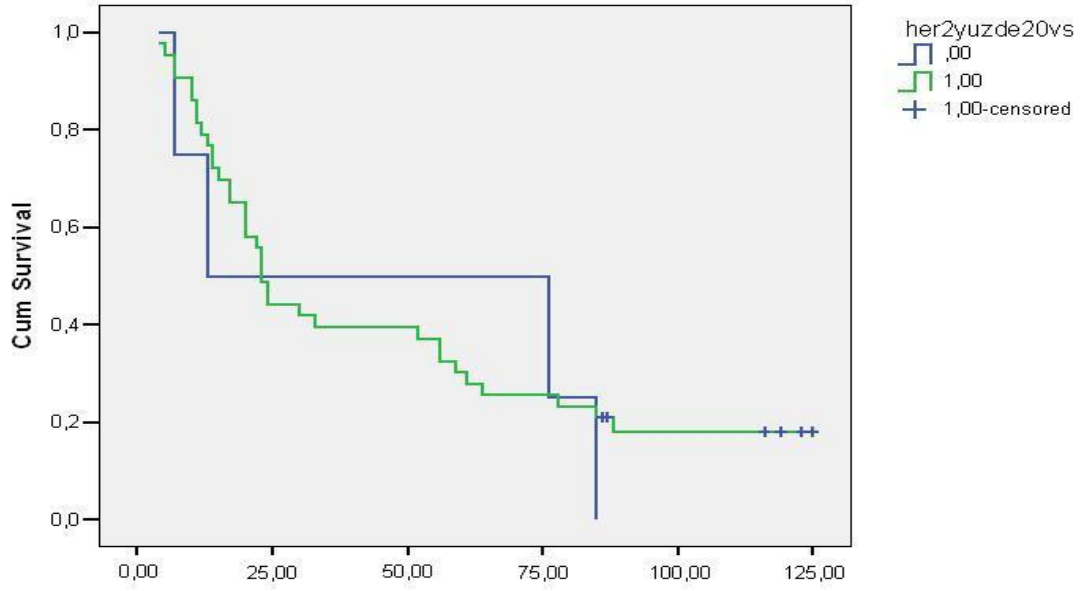
Hastalığa özgü sağkalım (HÖSK) üzerine etkili faktörleri saptamak için yapılan çok değişkenli analizde evrenin etkisi istatistiksel anlamlılığa yakın (p=0.053) saptanırken grad ve tedaviye yanıtın anlamlı etkisi gösterilmiştir (sırasıyla; p=0.010 ve p=0.01). Diğer faktörlerin (yaş, cinsiyet, hematokrit düzeyi, tümör evresi, lenfatik invazyon varlığı, üreter obstrüksiyonu varlığı, Her-2/neu pozitifliği, konkomitan KT uygulanımı) ise etkinliği gösterilememiştir.

Tedaviye bağlı akut yan etkiler sistemlere göre incelenmiştir. Genitoüriner sistem yan etkileri; 36 olguda (%70) sistit şeklinde görülmüş olup bunların 19'u (%37) grad I, 15'i (%29) grad II, ikisi (%4) grad III'tür. Akut gastrointestinal sistem yan etkileri incelendiğinde 29 olguda (%57) grad I, dört olguda (%8) grad II, bir olguda (%2) grad III komplikasyon saptanmış ve bunların diyare şeklinde olduğu görülmüştür.

Tablo- 3: Her-2/neu durumu ile prognostik faktörler arası ilişki

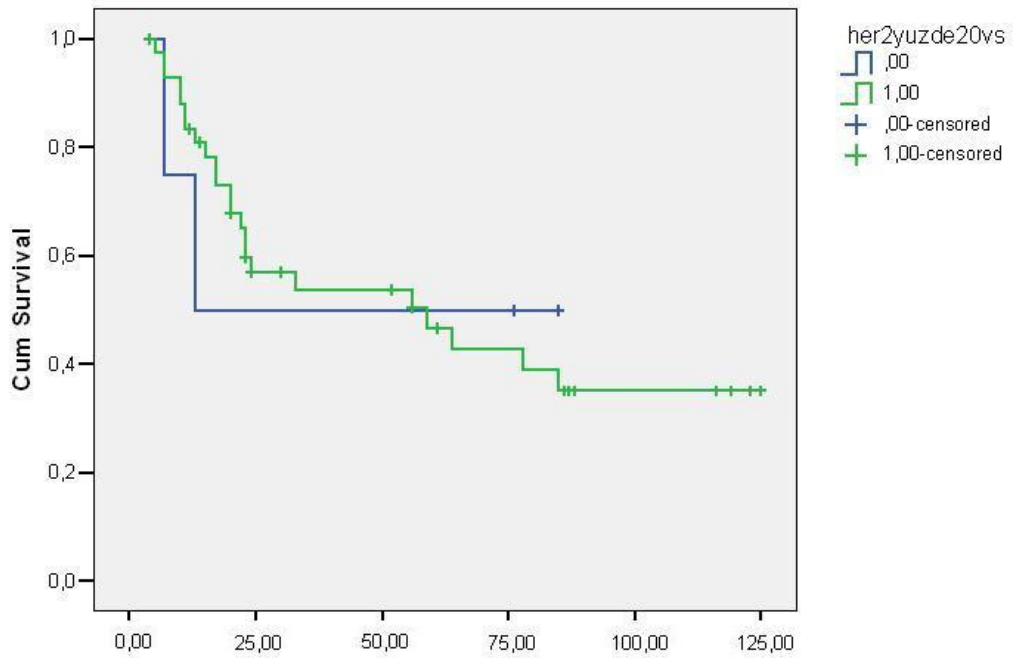
Özellik	n (Her-2/neu negatif)	n (Her-2/neu pozitif)	p
T evresi			
T1	-	1	0.053
T2	-	6	
T3a	3	12	
T3b	1	18	
T4a	-	8	
T4b	-	1	
Perinöral invazyon			
var	-	7	
yok	5	39	
Metastaz			0.051
var	0	9	
yok	4	28	
Sağkalım			0.058
Sağ	-	9	
ex	4	35	
Histolojik yanıt			<u>0.018</u>
var	2	32	
yok	2	3	

Survival Functions



Şekil 1. Her-2/neu aşırı ekspresyonu ile genel sağkalım ilişkisi

Survival Functions



Şekil 2. Her-2/neu aşırı ekspresyonu ile hastalığa özgü sağkalım ilişkisi

TARTIŞMA

Dünyada her yıl yaklaşık 260.000 kişi yeni mesane kanseri tanısı almaktadır. İnsidansı yaşla birlikte artmakta olup sıklıkla kasa invaze olmayan tümörle karşılaşılmaktadır. Olguların yaklaşık %20-40'ında ilk başvuruda ya da hastalığın seyri sırasında kasa invaze hastalık görülmektedir. Kasa invaze mesane tümörünün tedavisinde radikal sistektomi halen standart tedavi olarak önerilmektedir (26,77). Ancak yaşı veya tıbbi özellikleri nedeniyle radikal cerrahiye uygun olmayan olgularda RT tercih edilmektedir (78) Son iki dekattır transüretal rezeksiyon sonrası radyoterapi ve eş zamanlı KT'den oluşan organ koruyucu kombine yaklaşım invazif mesane tümörlerinin tedavisinde daha fazla önerilmekte ve sistektomi seçeneği yanıtız olgulara saklanmaktadır. Kasa invaze mesane kanserinde radyoterapi sonucu elde edilen yanıt, hastalığın seyrini öngörmedeki en önemli faktör olarak bildirilmektedir (35). Tedavi sonucu elde edilen tam yanıt ile sağkalımın ilişkili olduğu daha önce yapılmış olan çalışmalarla da gösterilmiştir (29, 36, 37, 38, 39, 79). Bizim çalışmamızda da kütatif RT sonrası elde edilen yanıt ile sağkalımın istatistiksel anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır.

Olguların erken tespit ve tedavi edilmesi ile mesane kanserinde 5 yıllık yaşam sürelerinin %60-70'lerin üzerine çıkarılması amaçlanmaktadır (61). Hastalığın seyri ve tedavi yönteminde belirlemede bazı prognostik ve prediktif faktörler gereklidir ve tümör gradı bilinen bağımsız faktördür (80). Bunun yanı sıra tümörün büyüme oranı, olgunun yaşı ve tümörün agresif seyri de önemlidir (81). Ancak hastalığın seyrini belirlemede bu klinikopatolojik faktörler yetersiz kalabilmekte, bu durumda onkoproteinler, tümör baskılayıcı genler gibi ek temel biyolojik faktörlere bakılması faydalı olabilmektedir (82).

Her-2/neu bir onkogen olup tip1 tirozin kinaz büyüme faktör reseptörünü kodlamakta ve hücrel büyüme ve gelişimi kontrol etmektedir (83). Ancak bu sinyal proteinlerinde onkojenik mutasyonlara sık rastlanılmaktadır. Mutasyona uğramış genlerdeki değişiklikler hücrelerin kontrollü çoğalmalarını ve yaşama

işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırmaktadır. Onkojenik sinyal iletimi, tümör gelişimi, invazyon ve metastaz sürecinde önemli role sahiptir. Bu reseptörlere ulaşan bozuk sinyallerin malign transformasyon ve progresyon oluşturduğuna inanılmaktadır (54). Meme karsinomlarının %25-30'unda Her-2/neu gen amplifikasyonu ve protein aşırı ekspresyonu saptanması kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (58,81). Ayrıca over (58), uterus (84), akciğer (85), prostat (86), mide, kolon (87) karsinomlarında ve primeri bilinmeyen adenokarsinomlarda farklı yoğunlukta Her-2/neu gen amplifikasyonu ve protein aşırı ekspresyonu görülmesinin de yine kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir (88).

Benzer şekilde mesane kanserinde de Zhau ve ark ilk kez 1990 yılında Her-2/neu amplifikasyonunu ve aşırı ekspresyonunu tanımlamışlar ve olguların %70'inde Her2/neu protein aşırı ekspresyonu görüldüğünü bildirmişlerdir (89,90). Underwood ve ark ise Her-2/neu protein aşırı ekspresyonunun invazif olan ve olmayan mesane tümörlü olgulardaki kötü prognozla ilişkili olduğunu ve hastalıkla ilişkili ölümlerde öngörü sağladığını vurgulamaktadırlar (91). Benzer sonuçlar başka araştırmalarda da bildirilmektedir. Jimenez ve ark'nın yaptığı çalışmada invazif mesane kanserli olgularda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da Her-2/neu pozitif grupta ortanca sağkalımın daha kısa olduğu belirtilmektedir (92). Yine Kruger ve ark'nın invazif mesane kanserli 138 olgu içeren çalışmasında hastalığa özgü sağkalım ile Her2/neu aşırı ekspresyonu arasında kötü yönde bir etkilenme olduğu ve bunun istatistiksel anlamlılığa ulaştığı vurgulanmaktadır. IHC olarak değerlendirilmenin yapıldığı bu çalışmada mesane kanserli olguların bireysel prognozlarının belirlenmesinde Her-2/neu protein aşırı ekspresyonunun katkı sağladığı bildirilmektedir (93). Bizim çalışmamızda da Her-2/neu aşırı ekspresyonu olan grupta genel sağkalım süresi negatif gruba göre daha kısa olarak saptanmıştır. Ancak bu değer istatistiksel anlamlılığa ulaşamamakla birlikte önemlidir. Yine olgu sayısı kısıtlı ve tek merkezli olan çalışmamızda Her-2/neu aşırı ekspresyonunun hastalığa özgü sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiş ve etkinliği gösterilememiştir. Her-2/neu aşırı ekspresyonu

ile genel sağkalım arasındaki istatistiksel anlamlılığa yakın ilişki yalnız tek değişkenli analizde gösterilmiş olup çok değişkenli analizde bağımsız faktör olarak etkinliği gösterilememiştir.

İnvazif mesane kanserinde yüksek grad ile Her-2/neu aşırı ekspresyonu arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Yüksek grada Her-2/neu aşırı ekspresyonunun eşlik ettiğini bildiren çalışmaların aksine bizim çalışmamızla benzer sonuçların elde edildiği Latif ve ark tarafından yapılan çalışmada böyle bir ilişki olmadığı vurgulanmaktadır (94,95,96).

Her-2/neu aşırı ekspresyonu ile mesane ürotelyal karsinomlarında kas invazyon derinliği arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Kas invazyonu varlığında Her-2/neu pozitif hücre yüzdesinde artış saptandığı bildirilmektedir (95,96). Aynı şekilde Gandour-Edwards ve ark yüksek gradlı, kas invazyonu olan mesane ürotelyal kanserlerinde anlamlı oranda yüksek (%71) Her-2/neu aşırı ekspresyonu olduğunu bildirmektedirler (97). Bu yayınlar da çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir. Çalışmamızda kas invazyonu olan mesane kanserli (T2-T4a) olguların %92'sinde Her-2/neu aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamasa bile anlamlılığa çok yakındır ($p=0.053$). Benzer şekilde daha önce Lipponen ve ark'nın da bildirdiği gibi Her2/neu aşırı ekspresyonu ile metastatik süreç arasında da ilişki mevcuttur ve bu sağkalım sonuçlarını da etkilemektedir. Bizim alışmamızdaki Her2 pozitif olgularda metastaz oranının yüksekliği bu sonucu desteklemektedir (73).

Hücresel differansiyasyon derecesi ile kemoterapi ve radyoterapiye yanıt arasındaki ilişki daha önce lenfomalar ve baş-boyun yerleşimli karsinomlarda gösterilmiştir. Kötü differansiye fenotiplerde kemoterapiye ve radyoterapiye duyarlılığın arttığı bilinmektedir. Chakravarti ve ark'nın çalışmasında da kesin olarak gösterilememekle birlikte, kötü differansiye mesane kanserlerinde artmış kemoterapi ve radyoterapi duyarlılığı ile Her-2/neu aşırı ekspresyonu arasındaki ilişkide, Her-2/neu'nun kötü differansiye fenotip için moleküler markır olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (98). Bizim alışmamızda da benzer sonuç elde

edilmiştir ve Her2/neu pozitif olguların %94'ünde tedaviye tam yanıt alındığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.018). Ancak buna karşı olan çok sayıda çalışmada Her-2/neu aşırı ekspresyonu ile kötü prognoz ve konvansiyonel sitotoksik tedavilere direnç arasında kuvvetli ilişki olduğu bildirilmektedir (99-101).

Lokal ileri evre mesane kanserli olgularda yaptığımız çalışmamızda sonuç olarak;

- 1) Her-2/neu pozitif olguların %94'ünde tedaviye yanıt elde edildiği,
- 2) Her-2/neu pozitifliği ile tümörün invazyon derinliği arasında istatistiksel anlamlılığa yakın ilişki olduğu,
- 3) Metastazlı tüm olguların Her-2/neu pozitif boyanan grupta olduğu
- 4) Her-2/neu (+)/(-) olgular arasında genel sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Ancak olgu sayısı sınırlı olduğu için Her-2/neu aşırı ekspresyonunun kötü prognoz ve sağkalım ile ilişkili olduğu yorumunu yapmak zordur.

KAYNAKLAR:

1. Gloecker LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist* 2003; 8: 541-552.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130.
3. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C, İzmir ilinde Ürogenital Kanserlerin insidans hızları (1995-96). *Üroonkoloji Bülteni* 2004; 1: 2-9.
4. Bozkırlı İ, *Yeni üroloji* 1987; 11.
5. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Familial and enviromental interactions in bladder cancer risk. *Int. J. Cancer* 1985; 35: 703-706.
6. Cole P, Hoover R, Friedel GH. Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 1972; 29: 1250-1260.
7. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; 89: 630-639.
8. Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL. Alpha-naphtylamine and beta-naphytylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969; 221: 255-256.
9. Partrianakos C, Hoffman D. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Anal Toxicol* 1979; 3: 150-154.
10. Morrison AS: Advances in the etiology of urothelial cancer. *Urol Clin North Am*, 1984; 11: 557.
11. Viscoli CM, Lachs MS, Horwitz RI. Bladder cancer and coffe drinking a summary of case-control research. *Lancet* 1993; 341: 1432-1437.
12. Bedwani R, Renganathan E, El Kwshky F. Shistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 1998; 77: 1186-1189
13. Ross AGP, Bartley PB, Sleigh AC. Shistomiasis. *N Eng J Med* 2002; 346: 1212-1220.
14. Kunter AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemol* 1984; 119: 510.
15. O'Keane JC. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide. *N Eng J Med* 1988; 319: 871.
16. Kaldor JM, Dy NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumors following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995; 631: 1-6.

17. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostatic carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000; 88: 398-406.
18. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell Urology*, 8th edn.
19. Eble J, Sauter G, Epstein J, et al. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, Lyon, France. IARC Press 2004; 90-157.
20. Sobin DH, Witteking CH. *TNM classification of malignant tumours*. 6th edn. Wiley-Liss: New York, 2002.
21. Micheli A, Mariotto A, Rossi AG, et al. The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2271-2278.
22. Pollack A, Zagars GK, Swanson DA. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 267-277.
23. Pos F, Horenblas S, Dom P, et al. Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 678-686.
24. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, et al. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1129-1138.
25. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979; 43: 2532-2539.
26. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-675.
27. Stein JP, Cai J, Groshen S, et al. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en block pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J Urol* 2003; 170: 35-41.
28. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al. Long term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative study group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2564-2569.
29. Matos T, Cufer T, Cervek J, et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated combined modality protocol (organ sparing approach). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 403-409.
30. Cole JP, Pollack A, Zagars GK, et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: Preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 331-340.

31. Chan RC, Johnson DE. Integrated therapy for invasive bladder carcinoma: Experience with 108 patients. *Urology* 1978; 12: 549-552.
32. Herr HW, Shipley WU, Bajorin DF. Cancer of the bladder. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001; 1396.
33. Hussain SA, James ND. The systematic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 489-497.
34. Whitmore WF. Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol* 1983;1: 4-10.
35. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, et al. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 2819-2827.
36. Qureshi KN, Griffiths TRL, Robinson MC, et al. Combined p21WAF1/CIP1 and p53 overexpression predict improved survival in muscle-invasive bladder cancer treated by radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1234-1240.
37. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, et al. Alternating chemoradiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 173-178.
38. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 121-127.
39. Arias F, Dominguez MA, Martinez E, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 373-378.
40. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1303-1309.
41. Skinner D, Daniels JR, Russell CA, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990; 8: 279-284.
42. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153: 47-52.

43. Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, et al. Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 41-49.
44. Adjei AA. Blocking oncogenic Ras Signaling for Cancer Therapy. *J The Nat Cancer Inst* 2001; 93: 1062-1073.
45. Campbell PM, Der CJ. Onkogenic ras and its role in tumor cell invasion and metastasis. *Seminars in Cancer Biology* 2004; 14: 105-114.
46. Kotake T, Saiki S, Kinouchi T, et al. Detection of c-myc gene product in urinary bladder cancer. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 1198-1201.
47. Przybojewsak B, Jagiello A, Jalmuzna P. H-Ras, K-Ras and N-Ras gene activation in human bladder cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 121: 73-77.
48. Xu HJ, Cairns P, Hu SX, et al. Loss of RB protein expression in primary bladder cancer correlates with loss of heterozygosity at the RB locus and tumor progression. *Int J Cancer* 1993; 53: 781-784.
49. Hussain SA, Ganesan R, Hiller L, et al. Bcl-2 expression predicts survival in patients receiving synchronous chemoradiotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncol Rep* 2003; 10: 571-576.
50. Cooke PW, James ND, Ganesan R, et al. Bcl-2 expression identifies patients with advanced bladder cancer treated by radiotherapy who benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Br J Urol Int* 2000; 85: 829-835.
51. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signaling. *Nature* 2001; 411: 355-364.
52. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur J Cancer* 2002; 38: 3-10.
53. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232: 1664-1646.
54. Doğan L, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 34-42.
55. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.
56. Tandon H, Clark GM, Chamness GC. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Onco* 1989; 17: 1120-1128.
57. Traina A, Agostara B, Marasa L, et al. HER2/neu expression in relation to clinicopathologic features of breast cancer patients. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1089: 159-167.

58. Sauter G, Haley J, Chew K, et al. Epidermal-growth-factor-receptor expression is associated with rapid tumor proliferation in bladder cancer. *Int J Cancer* 1994; 57: 508-514.
59. Presti JC, Reuter VE, Galan T, et al. Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 5405-5409.
60. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al. The epidermal growth factor receptor and prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990; 65: 1619-1625.
61. Messing EM. Clinical implications of the expression growth factor receptors in human transitional cell carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50: 2530-2537.
62. Berner A, Jacobsen AB, Fossa SD, Nesland JM. Expression of c-erbB-2 protein, neuron-specific enolase and DNA flow cytometry in locally advanced transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Histopathology* 1993; 22: 327-333.
63. Coombs LM, Pigott DA, Sweney E, Proctor AJ, Eydmann ME, Parkinson C, Knowles MA. Amplification and overexpression of c-erbB-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 1991; 63: 601-608.
64. Gardiner RA, Samarasinghe ML, Walsh MD, Seymour GJ, Lavin MF. An immunohistological demonstration of c-erbB-2 oncoprotein expression in primary urothelial bladder cancer. *Urol Res* 1992; 20: 117-120.
65. Gorgoulis VG, Barbatis C, Poulas I, Karameris AM. Molecular and immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor and c-erbB-2 gene product in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: a study in Greek patients. *Mod Pathol* 1995; 8: 758-764.
66. Lipponen P. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in transitional cell bladder cancer. *Cancer* 1993; 29: 749-753.
67. Lofts FJ, Gullick WJ. c-erbB-2 amplification and overexpression in human tumors. *Cancer Treat Res* 1992; 61: 161-179.
68. Mellon JK, Lunec J, Wright C, et al. C-erbB2 in bladder cancer molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996; 155: 321-326.
69. Orlando C, Sestini R, Vona G, et al. Detection of c-erbB2 amplification in transitional cell bladder carcinoma using competitive PCR technique. *J Urol* 1996; 156: 2089-2093.
70. Ravery V, Grignon DJ, Angulo J, et al. Evaluation of epidermal growth factor receptor, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor and c-erbB-2 in the progression of invasive bladder cancer. *Urol Res* 1997; 25: 9-17.

71. . Simon R, Atefy R, Wagner U, et al. HER-2 and TOP 2A coamplification in urinary bladder cancer. *Int J Cancer* 2003; 107: 764-772.
72. Al-Sukhun S, Hussain M. Current understanding of biology of advanced bladder cancer. *Cancer* 2003; 15: 97: 2064-207.
73. Lipponen P, Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erbB-2, p53) expression and long-term prognosis. *Br J Cancer* 1994; 69: 1120-1125.
74. Ahmed HU, Arya M, Patel HRH. Bladder carcinoma: understanding advanced and metastatic disease with potential molecular therapeutic targets. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5: 1011-1022.
75. Hussain M, Petrylak D, Dunn R, et al. Trastuzumab (T), paclitaxel (P), carboplatin (C), gemcitabin (G) in advanced Her-2 positive urothelial carcinoma: results of a multi-center phase II NCI trial. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4507.
76. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, et al. Her2 Overexpression in muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Prognostic Implications. *Int J Cancer* 2002; 102: 514-518.
77. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al. Cystectomy-Technical considerations male and female patients. *EAU Update Series* 2005; 3:138-146.
78. Salminen E. External beam radiation treatment of urinary bladder carcinoma. An analysis of results in 203 patients. *Acta Oncol* 1990; 29: 909-914.
79. Scrimger RA, Murtha AD, Parliament MB, et al. Muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: A population-based study of patterns of care and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 23-30.
80. Messing EM. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al, editors. *Campbell's Urology*. 8 th ed. Philadelphia WB Saunders 2002; 2732-2773.
81. Carroll PR. Urothelial carcinoma: cancers of the bladder, ureter and renal pelvis. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's general urology*. 15th ed. Philadelphia: Mc Graww Hill 2000; 355-377.
82. Ramzi C, Vinay K, Stanley LR. Urinary bladder. In: Ramzi C, Vinay K, Stanley C, editors. *Robbins pathologic basis of disease*. Philadelphia: WB Saunders 2000: 994-1004.
83. Coussens L, Yang-Feng T, Liao Y, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chrosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132-1139.

84. Safari B, Jones LA, el Naggar A, et al. Amplification and overexpression of HER2 in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res* 1995; 55: 5693-5698.
85. Cox G, Vyberg M, Melgaard B, et al. HercepTest: HER2 expression and gene amplification in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2001; 92: 480-483.
86. Ross JS, Sheehan CE, Hayner-Buchan AM, et al. Prognostic significance of HER2 gene amplification status by fluorescence in situ hybridization of prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 2162-2170.
87. Koeppen HWK, Wright BD, Burt AD, et al. Overexpression of Her-2/neu in solid tumors: an immunohistochemical survey. *Histopathology* 2001; 38: 96-104.
88. Hainsworth JD, Lenington WJ, Greco FA. Overexpression of HER2 in patients with poorly differentiated carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 2000; 18: 632-635.
89. McCann A, Devran PA, Johnston PA, et al. C-erbB2 oncoprotein expression in primary human tumors. *Cancer* 1990; 65: 88-92.
90. Zhau HE, Zhang X, von Eschenbach AC, et al. Amplification and expression of the c-erbB2/neu proto-oncogene in human bladder cancer. *Mol Carcinog* 1990; 3: 254-257.
91. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, et al. C-erbB-2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors? *Cancer Res* 1995; 55: 2422-2430
92. Jimenez RE, Hussain M, Bianco FJ Jr, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic significance and comparative analysis in primary and metastatic tumors. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2440-2447.
93. Kruger S, Weitsch G, Buttner H, et al. Overexpression of c-erbB2/neu proto-oncogene in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome. *Int J Oncol* 2001; 21: 981-987.
94. Nadoushan Mohammad RJ, Taheri T, Jouian N, et al. Overexpression of HER-2/neu Oncogene and Transitional Cell Carcinoma of Bladder. *Urological Oncology* 2007; 4: 3:151-154.
95. Coogan CL, Estrada CR, Kapur S, et al. HER-2/neu overexpression and gene amplification in human transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urology* 2004; 63: 786-790.

96. Latif Z, Watters AD, Dunn I, et al. HER-2/neu gene amplification and protein overexpression in G3 pT2 transitional cell carcinoma of the bladder: a role for anti- HER-2 therapy? *Eur J Cancer* 2004; 40: 56-63.
97. Gandour-Edwards R, Lara PN Jr, Folkins AK, et al. Does Her2/neu expression provide prognostic information in patients with advanced urothelial carcinoma? *Cancer* 2002; 95: 1009-1015.
98. Chakravarti A, Winter K, Wu CL, et al. Expression Of The Epidermal Growth Factor Receptor And Her-2 Are Predictors Of Favorable Outcome And Reduced Complete Response Rates, Respectively, In Patients With Muscle-Invading Bladder Cancers Treated By Concurrent Radiation And Cisplatin-Based Chemotherapy: A Report From The Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Rad Oncol* 2005; 62: 309-317.
99. Chakravarti A, Chakladar A, Delaney MA. The epidermal growth factor receptor pathway mediates resistance to sequential administration of radiation and chemotherapy in primary human glioblastoma cells in a ras-dependent manner. *Cancer Res* 2002; 62: 4307-4315.
100. O'Rourke D, Kao GD, Singh N, et al. Conversion of a radio-resistance phenotype to a more sensitive one by disabling erbB receptor signaling in human cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10842-10847.
101. Harari PM, Huang S-M. Combining EGFR inhibitors with radiation or chemotherapy: Will pre-clinical studies predict clinical results? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58: 976-983.

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalıőmam sũresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen baőta sayın hocam Doç. Dr. Lũtfi Őzkan'a ve tez danıőmanım Yrd. Doç. Dr. Meral Kurt'a, çalıőmalarıyla her zaman bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Sibel Kahraman etintaő'a, Yrd. Doç. Dr. Sũreyya Sarıhan'a, Uzm. Dr. Candan DemirŐz'e ayrıca tezime katkısından dolayı Uzm. Dr. Berna Aytaç'a değerli asistan arkadaőlarıma, bŐlũmũmũz çalıőanlarına, beni her zaman destekleyen anneme, babama ve kardeőlerime teőekkũr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Malatya'da doğdum. İlkokulu Mersin İleri İlköğretim okulunda, orta ve lise öğrenimimi İçel Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1992 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 1998 yılında mezun oldum. 2001-2003 yılları arasında Yozgat'ta pratisyen hekim olarak çalıştım. 2003 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen göreve devam etmekteyim.