

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

**GASTRİK VE GASTRO-
ÖZEFAGEAL BİLEŞKE KANSERLERİNDE
HER2 OVEREKSPRESYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ**

**TIBBİ ONKOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. MELTEM BAYKARA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. SÜLEYMAN BÜYÜKBERBER**

**ANKARA
MART 2012**

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, desteğini ve güvenini esirgemeyen tez danışmanlarım sayın Prof.Dr. Süleyman Büyükberber ve Prof.Dr. Mustafa Benekli başta olmak üzere bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, bu tezin oluşturulmasında büyük emekleri olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd.Doç.Dr. Özgür Ekinci'ye ve hayatım boyunca hep yanımda olup, yaptığım her işte bana destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Meltem BAYKARA

Mart 2012, Ankara

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay	
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar.....	v
Tablolar dizini.....	vii
Şekiller dizini.....	viii
İçindekiler	
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	3
2.2. Mide Kanserlerinde Sınıflandırma.....	9
2.3. Patoloji ve Patogenez.....	10
2.3.1. İntestinal Tip Mide Kanseri.....	12
2.3.2. Diffüz Tip Mide Kanseri.....	14
2.4. Genetik Faktörlerin Rolü.....	14
2.5. Human Epidermal Growth Faktör Reseptörleri (HER) ve Gastrik Kanserler.....	19
2.6. Evreleme, Sınıflandırma ve Prognoz.....	25
2.6.1. American Joint Committee On Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC) Tümör, Nod, Metastaz (TNM) Evrelemesi.....	25

2.6.2. Özefagogastrik Bileşke Kanserlerinin Sınıflandırması.....	27
2.6.3. Rezeksiyon Sınıflaması.....	28
2.6.4. Japon Evreleme Sistemi.....	28
2.6.5. Prognostik Faktörler.....	30
2.7. Mide Kanserlerinde Tedavi.....	32
2.7.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi.....	32
2.7.2. Lokal İleri İnoperabl Mide Kanserinde Tedavi.....	36
2.7.3. Metastatik Mide Kanserinde Tedavi.....	36
2.8. Hedefe Yönelik Tedaviler.....	38
2.8.1. Anti-EGFR ajanlar.....	39
2.8.2. Anti-HER2 ajanlar.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. İmmunhistokimya yöntemi.....	45
3.2. İn Situ Hibridizasyon Yöntemi.....	46
3.3. HER2 Değerlendirme Yöntemi.....	47
3.4. İstatistik Analizi.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKLAR.....	70
8. ÖZET.....	104
9. SUMMARY.....	106
10. Özgeçmiş.....	108

KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU	: 5-florourasil
ADCC	: Antikor bağımlı hücresel sitotoksiste
AJCC/UICC	: American Joint Committee on Cancer/ International Union Against Cancer
APC	: Adenomatous polyposis coli
ATP	: Adenozin trifosfat
CagA	: Sitotoksin ilişkili gen A (cytotoxin associated gen A)
CDH1	: E cadherin geni
CDKN1B	: Cyclin dependent kinase inhibitor 1B
CEP 17	: Centromeric probe 17
CI	: Confidence interval
DAB	: 3-3 diamino benzen
DCC	: Deleted in colon cancer
EGF	: Epidermal growth factor
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
FDA	: Food and Drug Administration
EMA	: European Medicines Agency
FHIT	: Fragile histidine triad
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
GC	: Gastrik kanser
GEJC	: Gastro-özefageal bileşke kanseri

HLA-DR	: Human Leucocyte Antigen
HR	: Hazard ratio
IARC	: Uluslar arası Kanser Araştırma Ajansı
IHK	: İmmunhistokimya
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
mAbs	: Monoklonal antikorlar
MAPK	: Mitogen activated kinase
MLST	: Multilokus sekans tiplendirmesi
NSAİİ	: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç
OS	: Genel sağkalım
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PI3K	: Phospatidiyl inositol 3 kinase
PSCA	: Prostate stem cell antigen
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
SISH	: Silver enhanced in situ hybridization
SMO	: Spermine oksidaz
Tcf	: Tcell factor
TFF	: Trefoil factor family
TKIs	: Tirozin kinaz inhibitörleri
TTP	: Progresyona kadar geçen süre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Gastrik kanserlerde risk faktörleri.....	7
Tablo 2. Gastrik ve gastro-özefageal bileşke kanserlerinde HER2 için diagnostik örnek tipine göre immunhistokimyasal skorelama.....	23
Tablo 3. American Joint Committee on Cancer-AJCC/International Union Against Cancer-IUCC TNM Evrelemesi.....	26
Tablo 4. Japon Evreleme Sistemi.....	30
Tablo 5. Gastrik kanserlerde Cerrahi Kriterleri.....	35
Tablo 6. Hastaların özellikleri.....	52
Tablo 7. Hastaların TNM evrelerine göre dağılımı.....	53
Tablo 8. Hastalara uygulanan tedaviler.....	53
Tablo 9. HER2 pozitifliği ile klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişki.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. HER2 için IHK skortlama örnekleri.....	55
Şekil 2. HER2 için SISH pozitif hasta örneği.....	58
Şekil 3. Hastalarda IHK yöntemle saptanan HER2 oranları.....	59
Şekil 4. IHK skoru +2 olan hastaların SISH ile değerlendirilmesi.....	59
Şekil 5. IHK ve SISH ile HER2 pozitif saptanan hastaların oranı.....	60
Şekil 6. Hastaların sağkalım süresi.....	51
Şekil 7. Hastaların HER2 negatif/pozitiflik durumuna göre sağkalım süreleri.....	62
Şekil 8. Erken evre mide kanserli hastalarda HER2 ekspresyon durumlarıyla sağkalım arasındaki ilişki.....	62
Şekil 9. İleri evre mide kanserli hastalarda HER2 ekspresyon durumuyla sağkalım arasındaki ilişki.....	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanserleri kansere bağılı ölümlerde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Her yıl 989.600 yeni olgu mide kanseri tanısı almakta ve her yıl mide kanserine bağılı 738.000 ölüm olayı meydana gelmektedir (1). Ancak son yıllarda mide kanseri insidansında bir azalma görölmektedir. Bu azalmada diyet anlayışının değışmesi, gıdaların hazırlanış şekli ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünölmektedir (1,2).

Mide kanserinin prognozu oldukça kötüdür. Bunun nedeni tanımlanmış risk faktörlerinin ve spesifik semptomların olmayışı, göreceli olarak insidansının düşük olması gibi nedenlerle batı ölkelerinde geç tanı almasıdır. Japonya’da ise mide kanseri endemik olup pek çok hasta bu nedenle erken tanı almaktadır ve sağkalım oranları daha yüksektir.

Son yıllarda her ne kadar gastrik kanser insidansında azalma sözkonusu olsa da bu azalma özefagogastrik bileşkenin altındaki mide kanserleriyle sınırlıdır. 1980’li yıllardan sonra proksimal gastrik kanser ve özefagogastrik bileşke kanserlerinin insidansında belirgin artış olmuştur. Proksimal gastrik kanser ve özefagogastrik bileşke kanserleri distal tümörlere göre daha agresif seyir göstermektedir (3,4).

Mide kanserlerinde kür sağlayacak tek tedavi şekli hastalığın makroskobik ve mikroskobik olarak rezeke edilmesidir. Küratif gastrektomi sonrasında dahi hastaların birçoğunda bölgesel ve uzak nüksler görölmektedir. Bu nedenle bu hastalarda preoperatif ve postoperatif neoadjuvan ve adjuvan tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak yoğun tedaviye rağmen prognoz hala oldukça kötüdür ve

sağkalım süresi oldukça kısadır. Bu nedenle yeni tedavi arayışları, yeni moleküler hedefler ve hedefe yönelik ajanlar ile ilgili çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Son günlerde gastrik kanserlerde üzerinde en çok araştırma yapılan molekül HER2 molekülüdür. Yapılan çalışmalarda HER2 ekspresyonunun gastrik kanserlerde prognoz üzerine etkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Gastrik kanserlerde HER2 overekspresyonunun kötü prognozla ilgili olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi prognostik önemi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Biz bu çalışmada gastrik kanser ve gastroözefageal bileşke kanserlerinde (GEJC) HER2 overekspresyon oranı, HER2 overekspresyonunun klinik, patolojik parametrelerle ilişkisi ve prognoz üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Mide kanseri insidansı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da yüksek oranda görülürken, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika'da düşük oranlarda görülmektedir. Mide kanserlerinin %70'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde mide kanseri erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Mide kanseri yeni tanı alan kanser olgularının yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır (2). Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 21.520 mide kanseri tanısı konulmakta ve bunların 10.340'ının buna bağlı ölümü beklenmektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2003 verilerine göre dünyadaki en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer (%12.3), meme (%10.4), kolorektal (%9.4) kanserler; kansere bağlı en sık ölüm nedenleriyse akciğer (%17.8), mide (%10.4) ve karaciğer (%8.8) kanserleridir (6). 2004-2006 yılı Türkiye istatistiklerine bakıldığında en sık görülen kanserler arasında erkeklerde %5.9 oranla 5.sırada, kadınlardaysa %4.8 ile 6.sırada yer almaktadır (7).

Aynı bölgede yaşayan farklı etnik gruplar arasında mide kanseri insidansı farklılıklar göstermektedir. Çeşitli ülkelerde, ülkenin kuzeyi ve güneyi arasında farklı insidans ve mortalite oranları görülmektedir. Kuzey bölgelerde güneye göre mortalite riski daha yüksektir. Japonya'da da kuzeydoğu bölgelerinde insidans daha yüksektir. İngiltere ve Galler'de doğu ve güneyde düşük insidans kuzey ve batıda ise yüksek insidans ve mortalite görülmektedir. Çin'de insidans ve

mortalite ilden ile farklılık göstermektedir ve genellikle kuzeyde yüksek, güneyde daha düşük oranlar görülmektedir (8,9).

Göç özellikle de uluslar arası göç, mide kanseri riskinde değişikliklere neden olmakta, özellikle de ikinci ve üçüncü kuşakta daha belirgin olmak üzere göç eden kişilerde mide kanseri riski göç ettikleri lokal bölgeye benzer patern göstermeye başlamaktadır. Hawaai'de yaşayan Japon'larda insidans oranları erkeklerde 24.3, kadınlarda 11.1'dir. Bu oranlar Japonya'daki oranların üçte biri kadardır fakat yinede bu oranlar ABD'de yaşayan beyazların 3 katı kadardır. ABD'ye göç eden Japonlarla yapılan çalışmalarda genetik faktörlerden ziyade çevresel faktörlere erken maruziyet mortalite ve insidans üzerinde daha büyük etkiye sahiptir. ABD'de doğan yeni nesillerdeki mortalite oranları ABD'deki düşük oranlara yakın değerlere yaklaşmaya başlar (8,9).

ABD'deki sağkalım istatistikleri son 20 yılda sağkalım oranlarında düzelme olduğunu bildirmektedir ancak bu iyileşmenin nedeni çok açık değildir. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) adlı kanser istatistiklerinde 5 yıllık sağkalım 1973'te %15.4 iken 1997'de %21.8 olmuştur. Sağkalım oranları düşük insidansa sahip gruplarda en yüksektir.

En çarpıcı epidemiyolojik gözlemlerden biri proksimal mide ve distal özefagustan kaynaklanan adenokarsinomların insidansındaki artıştır (10-12). Bu tümörler farklı etiyolojik faktörlere sahiptir; örneğin gastrik gövde lezyonları düşük asit ve *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) enfeksiyonlarıyla ilişkiliyken kardiya lezyonları bu faktörlerle ilişkili değildir. Proksimal tümörler Barrett özefagus zemininde gelişen özefageal adenokarsinomlarla benzer demografik ve patolojik

özellikler gösterirler ve erkeklerde daha sık görülürler. Proksimal tümörler distal tümörlerden farklı olarak intestinal metaplazi ve/veya atrofiyle karakterize şiddetli gastritle ilişkili değildirler. Üstelik distal tümörlere göre daha agresif seyir gösterme eğilimindedirler. Proksimal gastrik kanserler distal gastrik kanserlere göre çevresel faktörler ya da kimyasal karsinojenlerle (sigara, alkol vb.) daha çok ilişkilidir (13).

Gastrik kanserin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Gastrik adenokarsinomlardaki risk faktörleri tablo1’de gösterilmiştir.

Proksimal gastrik ve özefagogastrik bileşkeden kaynaklanan kanserlerin etiyolojik temeli yoğun bir biçimde çalışılmıştır. ABD’deki obezite insidansında artış bu risklerden biri olabilir. Artmış beden kitle indeksi ve yüksek kalori alımı distal özefagus ve gastrik kardiya kanserleriyle ilişkili bulunmuştur. Gastroözefageal reflü hastalığı bir başka risk faktörüdür ancak bu risk faktörü obezite ile de ilişkilidir. Toplum tabanlı, vaka kontrol çalışmalarından biri İsviçre’de yapılmış, sık ve rekürren reflü semptomları bulunan kişilerde, bu semptomların bulunmadığı kişilere göre özefageal kanser insidansı 7 kat, gastrik kardiya kanser insidansı ise 2 kat yüksek bulunmuştur, diğer çalışmalarda bu bölgelerdeki tümörlerde tütün kullanımının da sorumlu olduğu bildirilmektedir (14-17).

Gamman ve ark.’ları sigara içenlerde gastrik kanser için risk artışının 2.4 kat olduğunu göstermişlerdir (18). Tam tersi, aspirin kullanımı ve non steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı özefageal ve gastrik kanserler açısından

düşük riskle ilişkilidir; aslında bu bilgi de gastrik kanserin inflamasyonla olan ilişkisini göstermektedir (19).

Mide kanseri Lauren tarafından farklı epidemiyoloji, etiyoloji, patogenezi ve davranış gösteren intestinal ve diffüz tip olarak iki biyolojik antite olarak sınıflandırmıştır (20). İntestinal mide kanseri erkeklerde ve yaşlı gruplarda daha sıktır. Yüksek riskli bölgelerde daha yaygındır ve muhtemelen çevresel faktörlerle olan ilişkisi daha fazladır. Diffüz ya da infiltratif tip her iki cinsiyette eşit oranda görülür, gençlerde daha sıktır, intestinal tipe göre prognozu daha kötüdür.

Mide gövdesi ve antrumundan köken alan gastrik adenokarsinomlar *H.pylori* enfeksiyonuyla sıkı bir ilişki içerisinde. Bu enfeksiyon dünyanın pek çok yerinde yaygın olarak görülmektedir ve yapılan pek çok çalışmada ve meta-analizde bu enfeksiyonun varlığı ile gastrik kanserlerin riskinin iki kat arttığı görülmüştür (21,22).

H.pylori'nin kanser insidansını artırmasındaki temel mekanizma bilinmemektedir. Ancak kronik gastrik atrofiye neden olarak düşük asidik bir ortam oluşturduğu ve bunun da metaplaziyi ve displaziyi tetiklediği düşünülmektedir. Ancak, dünyanın pek çok bölgesinde *H.pylori* enfeksiyonu toplumun neredeyse %50'sinde görülmesine rağmen bu enfeksiyonun gastrik kanser gelişimindeki net etkisi bilinmemektedir. Yakın zamanda yayınlanan çalışma sonuçlarına göre gastrik kanser *H.pylori* pozitifliği olan kişilerin %5'inde 10 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (23). *H.pylori*'nin gastrik kanser oluşturmaya katkıda bulunan pek çok diğer faktörlerden de bahsedilmektedir;

bunlar tütün kullanımı, enfeksiyon anında hastanın yaşı, cinsiyet ve diyetir (örneğin düşük C vitamini, karoten ve E vitamini alımı).

Tablo 1. Gastrik Kanserlerde Risk Faktörleri

Kazanılmış faktörler
Diyetle ilgili faktörler: Tuz tüketiminin fazla olması Nitrat tüketiminin fazla olması Diyette A ve C vitaminin az olması Tütsülenerek ya da tuzla muamele edilerek hazırlanan gıdalar Gıdaların buzdolabında saklanmaması Kötü içme suyu Meslek ile ilgili faktörler Lastik işçileri Kömür işçileri Sigara <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu <i>Epstein-Barr virus</i> enfeksiyonu Radyasyon maruziyeti Daha önce gastrik cerrahi öyküsü
Genetik faktörler
A kan grubu Pernisiyöz anemi Aile öyküsü Hereditör nonpolipozis kolon kanseri Li-Fraumeni sendromu
Prekürsör lezyonlar
Adenomatöz gastrik polipler Kronik atrofik gastrit Displazi İntestinal metaplazi Menetrier hastalığı

H.pylori enfeksiyonunun neden olan suş tipi de bir faktör olabilir. Bazı çalışmalarda sitotoksin ilişkili gen A (cagA) taşıyan *H.pylori* suşlarının daha fazla gastrik inflamasyona neden olduğu ve gastrik kanserle daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (24-26).

Gastrik kanser oluşumuyla ilişkili diğer birkaç faktörden de bahsedilmiştir. Gastrik kanser ve alkol kullanımı arasında güçlü bir ilişkili olduğunu gösteren pek az çalışma vardır, ancak alkol ve gastrik kardiyadaki tümörler arasında zayıf bir ilişki bulunabilir. Gastrik asit oluşumuyla tütün kullanımı arasında orta derecede bir ilişki olduğu düşünülmektedir (27,28).

Meyve sebze tüketiminin gastrik kanser açısından koruyucu bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır; bunun nedeninin bu besinler içerisinde vitamin C ve E, karotenoidler ve flavonoidler gibi antioksidanların bulunması olduğu düşünülmektedir. Yeşil çay, içeriğindeki bol miktarda fenol nedeniyle de koruyucu olabilir ancak bunun hakkındaki veriler tutarlı değildir (29,30).

Gastrik kanser ve nitratlar (koruyucu maddeler) arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar karışıktır. Nitratlar nitritlere ve daha sonra N-nitrozo bileşiklerine dönüşebilir; bu bileşikler laboratuvar hayvanlarında kansere neden olmuştur. Bazı çalışmalarda bu maddeler ile güçlü ilişki saptanmışken, diğer çalışmalarda hiçbir ilişki bulunamamıştır (31).

Özellikle genç yaşta radyasyon maruziyeti gastrik kanser açısından yüksek riskle ilişkili saptanmıştır (32). Gastrik ülser hastalığı da gastrik kanser artışıyla ilişkiliyken, duodenal ülser hastalığı tam tersi orta derecede bir risk azalmasıyla ilişkilidir (33).

2.2. Mide Kanserlerinde Sınıflandırma

Mide kanserlerinin histopatolojik özellikleri, makroskopik görünümleri, invazyon dereceleri, yayılım paternleri ve lokalizasyonlarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırmalar yapılmıştır (34).

Dünya Sağlık Örgütü “WHO” sınıflaması, 2000: Adenokarsinom (intestinal, diffüz), papiller, tübüler, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, indifferansiye karsinom

Lauren sınıflaması, 1965 (histolojik özelliklerine göre): İntestinal ve diffüz tip.

Borrmann sınıflaması, 1926 (makroskopik görünümüne göre): Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser), Tip IV (infiltratif).

Ming sınıflaması, 1977 (büyüme paternine göre): Ekspansil ve infiltratif.

Tümör lokalizasyonuna göre: Proksimal (gastro-özefageal ve kardiya kanserleri) ve distal.

İnvazyon derinliğine göre: Erken gastrik karsinom, ilerlemiş (geç) gastrik karsinom.

Differansiasyon derecesine göre: İyi differansiye, orta derecede differansiye, az differansiye.

Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981: Papiller, tubuler, az differansiye, müsinöz, taşlı yüzük hücreli kanserler.

2.3. Patoloji ve Patogenez

Malign gastrik tümörlerin %95'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır ve diğer malign tümörler oldukça nadir olup bunlar yassı hücreli karsinom, adenoakantom, karsinoid tümörler ve leyomyosarkomlardır. Gastrik mukozada normalde lenfoid doku yoktur; ancak gastrik mukoza gastrointestinal sistem lenfomalarının en sık görüldüğü yerdir. Adenokarsinomlar ve lenfomaların ayırımı zor olabilir fakat bu ayırımı yapmak gerekir zira evreleme, tedavi ve prognoz bu iki hastalık için farklılık göstermektedir (35).

Mide kanseri, etiyolojisinde enfeksiyöz ajanların rol oynadığının saptandığı az sayıdaki malignitelerdendir (36):

- 1994 yılında epidemiyolojik kanıtlar ışığında Dünya Sağlık Örgütü'nün bir bölümü olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) mide adenokanserlerinin primer nedeni olarak *H.pylori* enfeksiyonunu tanımladı. Tedavisiz bırakılan *H.pylori* enfeksiyonu uzun vadede kronik aktif gastrite neden olmakta ve bu da hem intestinal hem de diffüz tip mide kanseri gelişimi için risk faktörü oluşturmaktadır (37). Ancak *H.pylori*'yle ilişkili preneoplastik lezyonlar diffüz tip kanserle ilişkili olmayıp intestinal tip mide kanserinin özelliğini taşımaktadır. Diffüz tip daha çok primer genetik faktörlerle ilişkilidirler ve *H.pylori* ile ilişkisi sporadik vakalarla sınırlı gibi görünmektedir (38). *H.pylori* enfeksiyonu bireysel farklılıklar göstermekte ve enfekte kişilerin sadece çok küçük bir kısmında mide kanseri gelişmektedir (her yıl *H.pylori*'yle enfekte 10.000 kişiden 3'ünde mide kanseri geliştiği tahmin edilmektedir). Tüm dünyada yılda yaklaşık

1.000.000 mide kanseri vakası gelişmekte ve 3.25 milyar *H.pylori* ile enfekte olmaktadır (38).

- Tüm dünyada mide adenokarsinomlarının %2-16'da *Epstein-Barr virus (EBV)* saptanmıştır; proksimal ve midenin orta bölüm kanserlerinde sıklığı daha fazladır. Mide kanserlerinde *EBV* ile ilişkili bazı genler (EBER-1, EBER2, EBNA1, LMP2A, BARF0 ve BARF1) ekspresse olmaktadır. Ancak yine de *EBV* enfeksiyonunun mide karsinogenezindeki rolü net değildir (39-42).

İntestinal ve diffüz tip gastrik kanserlerdeki morfolojik farklılık intersellüler adezyon molekülleriyle ilişkili olup intestinal tipte korunurken, diffüz tipte defektiftir. İntestinal tümörlerde tümör hücreleri birbirleriyle sıkı adezyon gösterirler, tubuler ve glandüler formasyonlar oluştururlar. Diffüz kanserlerde ise adezyon moleküllerinin olmayışı nedeniyle tubuler ya da glandüler yapılar olmaksızın tümör hücreleri büyüyerek çevre yapıları işgal eder. Bu farklılığı moleküler temeli artık bilinmektedir. Diffüz tip kanserlerde E-cadherin ekspresyonu kaybolmuştur. E-cadherin epitelyal dokuların organizasyonunun sürdürülmesinde ve intersellüler bağlantıların sağlanmasında anahtar rolü olan bir hücre yüzey proteinidir. E-cadherini kodlayan genin bi-allelilik inaktivasyonu somatik ya da germline mutasyona, allelik imbalansa (heterozigozitenin kaybolması vb.), CDH1 promoterin aberan metilasyonu yoluyla gen transkripsiyonunun epigenetik olarak susmasına neden olur.

Bazı tümörler hem intestinal hem de diffüz fenotip gösteren alanlar içerir. Bu olgularda CDH1 mutasyonu ve E-cadherin ekspresyon kaybı sadece diffüz

kompanentte gözlenir ve bu bulgu da E-cadherin kaybının diffüz ve intestinal tip kanserlerin ayrımında E-cadherin kaybının genetik bir temel olduğunu desteklemektedir (43).

2.3.1. İntestinal Tip Mide Kanseri

WHO klasifikasyonuna göre intestinal tip kanserler tubuler, papiller ve müsinöz olarak sınıflandırılmıştır. Nadiren adenoskuamöz histoloji görülebilir. Bazı intestinal tip kanserler tubul formasyonu oluşturmaksızın solid agregatlar oluştururlar (44).

İntestinal tip kanserler genellikle incisura angularis ve antrum-korpus mukozasında yerleşen büyük ülser kitleler şeklinde ortaya çıkarlar.

İntestinal tip tümörler *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkilidir. Genellikle enfeksiyon infant ya da erken çocukluk döneminde başlar, uzun bir latent periyod sonrasında 4 ya da daha fazla dekat sonrasında klinik olarak kanser tanısı konur. Bu periyod sırasında uzun bir prekanseröz süreç rol oynar; kronik aktif non-atrofik gastrit, multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve invaziv karsinom gelişir (45,46).

H.pylori eradikasyonu ile premalign lezyonlarda regresyon olduğu gösterilmiştir, ancak invaziv gastrik kanser geliştiğinde *H.pylori* eradikasyonunun katkısı net değildir (47). Sadece tek bir randomize çalışmada atrofi ya da intestinal metaplazi gibi gastrik prekanseröz lezyonlar gelişmeden önce *H.pylori* tedavisi yapıldığında invaziv kanser gelişiminin önlenemediği gösterilmiştir (48).

H.pylori'nin gastrik karsinogenezi başlatmasıyla ilgili bir çok hipotez ileri sürülmüştür ancak tam olarak mekanizması anlaşılamamıştır. *H.pylori*

enfeksiyonuna yanıt veren inflamatuvar hücrelerin ürettiği indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enziminin neden olduğu oksidatif strese bağlanmaktadır (49). Nitrik oksit epitelyal hücre DNA'sında mutasyon gelişimine neden olabilir. iNOS displastik hücrelerin ve gastrik karsinom hücrelerinin sitoplazmasında bulunmuştur (50). Kanser riski yüksek popülasyondan izole elden *H.pylori* izolatlarının DNA hasarına neden olan spermine oksidase (SMO) ve iNOS'un aşırı ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiştir ve bu bulgu gastrik karsinogenezde nitrozatif ve oksidatif stresin rol oynadığını desteklemektedir (51).

H.pylori suşlarının ata kökeni gastrik kanser gelişim oranlarında önemli rol oynuyor gibi görünmektedir; bu bulgunun farklı suşların farklı kapasitede CagA ekspresse etmeleriyle ilgili olduğu sanılmaktadır. Multilokus sekans tiplendirmesiyle (MLST) 7 farklı *H.pylori* prototipi tanımlanmıştır: Avrupa, Kuzey Afrika, Batı Afrika, Güney Afrika, Asya (Hindistan, Bangladeş, Tayland, Malezya), Avustralya ve Doğu Asya (52).

Afrika izolatları Avrupa izolatlarına göre gastrik mukozada daha az histopatolojik lezyon ve DNA hasarına neden olur (53). Bu bulgu Afrika'da *H.pylori* enfeksiyon prevalansının daha fazla olmasına rağmen gastrik kanser oranlarının neden daha düşük olduğunu kısmen açıklamaktadır (54). Avrupa izolatları Afrika izolatlarına göre tuza maruz kaldıklarında yüksek düzeyde CagA proteini ekspresse ederler. Ancak yine de *H.pylori* enfeksiyonunun invaziv gastrik kanser gelişimiyle sonuçlanacak preneoplastik kaskadı hangi moleküler olaylarla başlattığı tam olarak bilinmemektedir (55).

2.3.2. Diffüz Tip Mide Kanseri

İntestinal tip kanserlere benzer şekilde diffüz tip gastrik kanserlerde de *H.pylori* indükleyici bir faktör olabilir. Ancak diffüz tip kanserlerde intestinal tip kanserlerdeki gibi preneoplastik basamaklar tanımlanmamıştır.

İntestinal tip tümörlerin karsinogenezinde altta yatan moleküler yollar kompleks ve yeterince anlaşılamamasına karşın diffüz tip kanserlerde defektif intersellüler adezyon gibi moleküler anormallikler önemli rol oynar. Bir çok olguda bir hücre adezyon proteini olan E-cadherin ekspresyon kaybı bunda rol oynar. E-cadherin geni (CDH1) homodimerik transmembran hücresel adezyon proteinini kodlar. E-cadherinin sitoplazmik kısmı cateninlerle interaksiyon içinde olup hücre adezyon kompleksi oluşturur (56). CDH1 geninin germline truncating mutasyonlarının diffüz gastrik kanser gelişiminde rol oynadığı tanımlanmıştır (57). Bu mutasyonlar tek bir noktada olmamaktadır, daha çok farklı ekzonlarda gelişebilmektedir. E-cadherinin ikinci alleli inaktivasyonu hipermetilasyon, mutasyon ve heterozigozite kaybını başlatır (58).

2.4. Genetik Faktörlerin Rolü

Karsinogenez modeli için çokbasamaklı prekanseröz kaskad yukarıda tanımlanmış olup kolorektal adenokanserlerdekine benzer olaylar dizinine benzemektedir. Kolorektal karsinogenezde adenokarsinoma ilerleyen moleküler genetik ve epigenetik değişiklikler dizini “Vogelstein” modeliyle tanımlanmıştır. Gastrik karsinogenezin histopatolojik basamakları, genetik ve epigenetik değişiklikler iyi tanımlanmış olmasına rağmen kolorektal karsinogenez modeli kadar başarılı bir model olamamıştır. Preneoplastik ve neoplastik kaskadın çeşitli

basamaklarında bir çok gen değişikliği tanımlanmıştır, fakat bu değişiklikler genellikle karsinogenezdeki takib eden basamakları izlememektedir. Erken preneoplastik lezyonlarda görülen bazı değişiklikler daha ileri lezyonlarda görülmeyebilmektedir (59).

Aşağıda onkogenler, tümör süppressör genler, büyüme faktörler/reseptörleri, hücre siklus regülatörleri, epigenetik değişiklikler özetlenmiştir. Bu değişikliklerin bazıları tam olarak anlaşılamamış olsa da *H.pylori* enfeksiyonuna bağlanmıştır.

- Onkogenler: Gastrik karsinogenezin çeşitli basamaklarında bazı genler overekspresse olmaktadır, ancak özellikle hangi basamakta hangi genin aşırı ekspresse olduğu tanımlanmış değildir. Örneğin, intestinal metaplazi, displazi ve invaziv kanserin erken oluşum basamaklarında K-ras mutasyonu saptanmaktadır (60).

- Hepatosit growth faktör reseptörünü kodlayan c-met onkogeninin intestinal tip gastrik kanserlerin %19'da, diffüz tip gastrik kanserlerin ise %39'da aşırı ekspresse olduğu bulunmuştur. C-met ekspresyonunun transkripsiyonu özellikle daha ileri evre hastalıkla korelasyon gösterir (61). İn vitro çalışmalarda yüksek virulansı olan *H.pylori* suşlarının efektor Cag A proteininin c-met reseptör sinyal transdüksiyon yollarını modüle ettiği ve bunun kanserin başlamasında ve/veya tümör progresyonunda etkili olabileceği gösterilmiştir (62).

- **Tümör süppressör genler:** İntestinal tip gastrik kanserlerin yaklaşık %50’de genlerde değışiklik vardır. P53, p73, APC (adenomatous polyposis coli), TFF (trefoil factor family), DCC (deleted in colon cancer) ve FHIT (fragile histidine triad)’ı içeren tümör supressör genlerin rol oynadığı düşünölmektedir. Örneğın, p53 geni hücre siklusunun önemli regülatörüdür, özellikle hasarlanmış hücrelerde hücre siklus duraklaması ve apoptozise karşı onarımda rol oynar. Mutasyonel inaktivasyon ya da heterozigote kaybına bağılı p53 ekspresyon kaybı gastrik kanserlerde en sık görölen genetik değışikliktir ve invaziv tümörlerin %60’dan fazlasında oluşur. *H.pylori* ilişkili kronik gastrit, intestinal metaplazi ve displazide de p53 kaybı gözlenebilir. P53 kronik inflamatuvar stres durumunda mikroçevrenin cevabını düzenleyen anahtardır ancak *H.pylori* ile interaksyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Gastrik epitelyal hücrelerde p53 inaktivasyonunun *H.pylori*’nin neden olduğı hasara apoptoz yanıtını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (63-70).

- *EBV* ilişkili gastrik kanserlerde epigenetik mekanizmalarla (promoter metilasyonu) p73’de heterozigote ve ekspresyon kaybı olmaktadır (71,72). P73’ün aşırı ekspresyonu ve onkojenik izoformu DeltaNp73, gastrik epitelyal hücrelerde p73’ün transkripsiyon ve apoptotik aktivitesini supresse eder ve intrasellöler beta-catenin düzeyi artar ve bu artış wild tip p53’ü inhibe eder (73).

- Diffüz tip gastrik kanserler için APC geninde mutasyon varlığının tanımlanması intestinal tip gastrik kanserlere göre daha

önemlidir (diffüz tipte APC mutasyon oranı %33, intestinal tipte %13) (74). Bu mutasyon aynı zamanda *H.pylori* ilişkili intestinal metaplazi ve displazide de görülür. APC mutasyonu Wnt/catenin sinyal yollarını düzenler (75).

- **TFF (trefoil factor family):** Mukozal epitelyumu koruyan gastrointestinal peptidleri kapsar. TFF1 normalde gastroduodenal mukozada ekspresye olur ve TFF1 knockout farelerde multipl gastrik adenom ve karsinomlar gelişir. İntestinal metaplazi ve gastrik kanserlerde TFF1 ekspresyon kaybı gözlenmektedir (70,77).

- **Hücre siklus regülâtör molekülleri:** Cyclin E ve Cyclin dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B) hücre siklusunun G1/S fazındaki en önemli regülâtörlerdir. Gastrik karsinomlarda Cyclin E aşırı ekspresyonu siktır ve displazinin malign transformasyonu ve/veya invaziv kanser gelişimi için bir indikatör olabilir. CDKN1B ekspresyonunda azalma olması invaziv gastrik kanserlerde kötü prognozla ilişkilidir. *H.pylori* ile infekte CDKN1B-knockout farelerde CDKN1B kaybı gastrik kanser gelişimine eğilimi arttırmaktadır (78-80).

- **Epigenetik olaylar:** Gen promoterlerinin DNA metilasyonu gibi epigenetik değışiklikler önemli bazı genlerin ekspresyonunda sessiz kalabilir (E-cadherin geninde olduğu gibi) (59,81). Bazı çalışmalarda aberran promoter metilasyonunun *H.pylori* enfeksiyonuyla ilişkili olduğu ve yüksek metilasyon düzeylerinin invaziv kanser gelişimiyle korele olduğu bildirilmektedir. (82-85). Öte yandan kronik enfeksiyonlar gibi

malig n olmayan durumlarda ve normal yaşlanma sürecinde aberan metilasyonlar artış gösterir. Tek kanseri olanlara göre çoklu kanseri olanlarda aberan metilasyon daha fazla gözlenmektedir (84). Reprimo geninin hipermetilasyonu sadece g astrik tümörlerde değil aynı zamanda g astrik kanserli hastaların serumlarında da saptanır ve erken g astrik kanserin teşhisi için bir biyomarkır olabilir (87).

- **Beta-catenin/Wnt siny al yolağı:** G astrik kanserlerde, beta-catenin mutasyonu Wnt yolağının aktivasyonunun en sık nedenidir (87). Normal mukoza ve iyi diferansiye tümör hücrelerinde beta-catenin hücre membranındaki protein kompleksine bağlanır ki bu normal intersellüler adezyonu sağlar. Bu kompleksler hücre hücre adezyonunu ve sellüler polariteyi sürdürür ve bu tubuloglandler formasyonu sağlar. Wnt sinyalleri inaktif olursa sitoplazmik beta-catenin ya APC/axin/conductin kompleksine bağlanır ya da degrade olur. Sitoplazmada wild-type APC geninin ürettiği protein ürünleri proteozomların fosfarilasyonu ve degradasyonu aracılığıyla beta-catenin akümülasyonunu engeller. Wnt yolağının kompanentinde bir mutasyon olduğunda beta-catenin regülasyonu bozulur ve bunun sonucunda sitoplazmaya beta-catenin akümülasyonu, nükleer translokasyon ve beta-catenin/T-cell factor (Tcf) kompleksin transkripsiyonu aktive olur. Proliferasyon, anjiyogenez, tümör invazyonu ve metastazı stimüle eden hedef genlerin aktivasyonunda beta-catenin/T-cell factor (Tcf) kompleksi etkindir (85,86). G astrik karsinogenez dediferansiyasyon (g astrik atrofi) basamağıyla başlar ve

bunu anormal rediferansiyasyon (intestinal metaplazi) takip eder ve bu süreç *H.pylori* enfeksiyonunun (özellikle CagA üreten suşlar) beta-catenin üzerindeki etkisi aracılığıyla olur (90).

- Epidermal growth faktör (EGF), ona yakın peptid transforming growth faktör-alfa ve onların ortak epidermal growth faktör reseptörü (EGFR), gastrointestinal mukozada hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunun kontrolünde önemlidir ve gastrik karsinogeneziste önemli rol aldığı düşünülebilir. Aynı tümörde, bu reseptörün ve onun ligandı olan EGF'nin birlikte bulunması kötü prognoza işaret eder (91). Mide kanserlerinin önemli bir kısmında (özellikle iyi diferansiye kanserlerde), EGFR, EGF ve HER2 onkogeninin ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Genelde HER2 ekspresyonu gösteren tümörler, lenfatik invazyonu ve metastazları daha erken yapar ve küratif rezeksiyon sonrası kısa sağ kalımla beraberlik gösterir (92).

- Diffüz gastrik kanser gelişiminde gastrik epitelyal hücre proliferasyonunu regüle eden PSCA (prostate stem cell antigen) geninin kalıtsal polimorfizmi de rol oynamaktadır (93).

2.5. Human Epidermal Growth Faktör Reseptörleri (HER) ve Gastrik Kanserler

Human epidermal growth faktör reseptör (HER) ailesi 4 farklı reseptörden oluşmaktadır: HER1 (EGFR ya da ErbB-1), HER2 (ErbB-2 ya da HER2/neu), HER3 (ErbB-3) ve HER4 (ErbB-4). Bu reseptörler hücre proliferasyonu, diferansiyasyon ve hücrenin yaşamıyla ilgili bir çok olayın regülasyonunda rol

oynamaktadırlar (94,95). Bu dört reseptör de ekstrasellüler ligand-binding bölge, helikal transmembran segment ve intrasellüler protein tirozin kinaz bölgesi olmak üzere ortak fonksiyonel yapılardan oluşurlar (96). Reseptörün fosforilasyonu birçok hücresel olayda anahtar rol oynayan genlerin ekspresyonunu regüle eden intrasellüler sinyal kaskadını başlatır. HER3 reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi yoktur fakat fosfatidil inozitol 3-kinazı (PI3K) bağlayan 6 farklı bağlanma bölgesine sahiptir; EGFR ve HER2 ile birlikte PI3K yolağını güçlü bir şekilde stimüle eder. PI3K ve mitogen aktive edici protein kinaz (MAPK) HER üyeleri tarafından aktive edilen en önemli iki yoldur (97,98). Farklı ligandlar hücre yüzeyindeki farklı HER üyelerinin dimerizasyonu ve hücre içi farklı yolların aktivasyonunu ve çok sayıda hücresel yanıt olayını aktive eder. EGFR, HER3 ve HER4 için çok sayıda ligand tanımlanmıştır ancak HER2 için tanımlanmış bir ligand yoktur ve bu nedenle “*orphan receptor*” olarak adlandırılmıştır. HER2 ağırlıklı olarak “*co-receptor*” görevi yapar; ligand yokluğunda bile her zaman aktif konformasyonda bulunur ve bu nedenle diğer ligand ile aktive olan HER üyeleri için tercih edilen bir dimerizasyon partneri olarak rol oynar (99).

HER ailesinin meme kanseri, kolorektal kanserler, akciğer kanseri, baş-boyun kanserleri, gastrik ve gastro-özefageal kanserler gibi çeşitli tümör tiplerinin gelişiminde rol oynadığı ve bu tümörlerin biyolojik ajanlarla tedavisinde birer hedef olabileceği çeşitli çalışmalarla tanımlanmıştır. Bir çok çalışmada gastrik kanserde EGFR ekspresyon oranı araştırılmıştır; bildirilen oranlar %18 ile %81 arasında olup çok farklı oranlar bildirilmiştir (100). EGFR’nin gastrik kanserlerdeki potansiyel prognostik rolüyle ilişkili kanıtlar henüz sınırlı ve

tartışmalıdır (101-103). HER2'nin çeşitli bölgelerine karşı olan poliklonal antikorlar kullanılarak yapılan immunhistokimyasal değerlendirmelerde HER2 overekspresyonunun mide kanserlerinde %9-38 oranında olduğu saptanmıştır. Monoklonal antikorlar ve/veya floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analiziyle de benzer oranlar saptanmıştır (104-107). İlginç olarak gastrik kanserlerde HER2 ekspresyonu Lauren histolojik tipine, tümörün lokalizasyonuna göre farklılık göstermektedir. İntestinal tip gastrik kanserlerde diffüz tip ya da mikst tipe göre, gastro-özefageal bileşke kanserlerinde gastrik kanserlere göre daha yüksek oranda HER2 ekspresyonu görülmüştür (108). Bu sonuçlar intestinal fenotip ağırlıklı olmak üzere gastrik kanser gelişiminde rol oynayan anormal mekanizmalardan birinin HER2 disregulasyonu olabileceğini düşündürmektedir. HER2'nin gastrik kanserlerdeki potansiyel prognostik rolü henüz net değildir. Bazı otörler HER2 ekspresyonuyla sağkalım arasında ilişki bulamamışlarken bazı otörler ise çalışmalarında artmış HER2 ekspresyonu olan gastrik kanserlerin daha agresif ve kötü prognozlu olduğunu saptamışlardır (100,109). ToGA çalışmasının sonuçlarına bakıldığında tek başına kemoterapi alan kol ile karşılaştırıldığında kemoterapiyle birlikte anti-HER2 tedavi (trastuzumab) alan gruptaki hastaların sağkalımı daha uzun bulunmuştur (110). Ancak bu sonuçları değerlendirirken muhtemel karıştırıcı faktörlerin varlığı da (büyük oranda ikinci sıra tedavi verilmesi, daha iyi prognozlu intestinal subtipi sahip hasta oranının fazla olması) unutulmamalıdır. HER2'nin gastrik kanser ve gastro-özefageal bileşke kanserlerindeki prognostik rolü hakkında henüz kesin cevaplar yoktur, bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

HER2 ekspresyon düzeyleri:

Gastrik kanser ve GEJC’de HER2 ekspresyonu tümör lokalizasyonuna göre (GEJC’de %24-33, gastrik kanserlerde %9-20), Lauren histotipine göre (intestinal tipte %16-34, diffüz tipte %2-7, mikst tipte %14-20), HER2 ekspresyon tayin yöntemine göre (IHK olarak tüm pozitif olgular %42, sadece +3 olgular %11, FISH pozitif olgular %23) farklılık göstermektedir (108, 110-112).

IHK tekniklerdeki gelişmelere rağmen gastrik kanser ve GEJC’de HER2’nin IHK yöntemlerle tespitinde bazı güçlükler vardır. Birincisi, HER2 değerlendirmesi için yeterli olduğu düşünülen cerrahi ya da biyopsi örneklerinde bazı serilerde olguların %10’dan fazlasında çelişkili sonuçlar elde edilmektedir (111). Bu çelişki doku örnekleme, fiksasyon, parafin blok hazırlanması ve deparafinizasyon ve örnekten kesit hazırlanmasıyla ilgili farklılıkları yansıtmaktadır. İkincisi, HER2 nin membranöz immunoreaktivitesi meme kanseri ve gastrik kanserlerde farklı biyolojik özellikler nedeniyle farklılık göstermektedir. Meme kanserinde HER2 skrolama sistemi, komplet ya da inkomplet boyanma yoğunluğuna göre reaktif hücrelerin yüzdesi olarak belirtilir. Gastrik kanserde HER2 ekspresse eden hücreler komplet membranöz boyanmadan çok bazolateral membran boyanmasına göre değerlendirilir. Aynı zamanda gastrik kanserler oldukça fazla tümör heterojenitesi gösterir; HER2 amplifikasyonu ve protein overekspresyonu arasında yüksek oranda diverjans vardır (112). Bu faktörler gastrik kanserler için yeni bir IHK skrolama kriterine ihtiyacı doğurmuştur ve Hoffmann ve ark. tarafından yeni bir IHK skrolama sistemi tanımlanmıştır (Tablo 2) (113).

Tablo 2. Gastrik ve gastro-özefageal bileşke kanserlerinde HER2 için diagnostik örnek tipine göre immunhistokimyasal skora

IHK skoru	Cerrahi spesmende boyanma paterni	Biyopsi spesmeninde boyanma paterni	HER2 overekspresyon değerlendirilmesi
0	Tümör hücrelerinin <%10 membranöz reaktivite ya da hiç reaktivite yok	Herhangi bir tümör hücresinde membranöz reaktivite yok ya da hiçbir reaktivite yok	Negatif
1	Tümör hücrelerinin ≥%10 çok zayıf membranöz reaktivite; hücrelerde sadece membranöz reaktivite var	Tümör hücre kümelerinde çok zayıf membranöz reaktivite (herhangi bir yüzdeye bağlı olmaksızın)	Negatif
2	Tümör hücrelerinin ≥%10 zayıf-orta komplet, bazolateral ya da lateral membranöz reaktivite	Tümör hücre kümelerinde zayıf-orta komplet, bazolateral ya da lateral membranöz reaktivite (herhangi bir yüzdeye bağlı olmaksızın)	Şüpheli
3	Tümör hücrelerinin ≥%10 güçlü komplet, bazolateral ya da lateral membranöz boyanma	Tümör hücre kümelerinde güçlü komplet, bazolateral ya da lateral membranöz reaktivite (herhangi bir yüzdeye bağlı olmaksızın)	Pozitif

Gastrik kanserlerde HER2 durumunun tayini için meme kanserindeki kriterler kullanıldığında gerçekte pozitif olan bir çok hasta atlanabilir; gastrik kanserde silver-enhanced in situ hibridizasyon (SISH) yöntemi kullanılarak HER2 pozitif olguların saptanması için yapılan skorlama sistemi meme kanserinde kullanılan skorlama sistemine göre sensitivitesi daha yüksek bir yöntemdir (114). Eğer gastrik kanser ya da GEJC’de HER2 tayini için gerekli materyal sadece tümör biyopsisi ile elde edilebiliyorsa, o zaman tümörün heterojenitesi nedeniyle en az 6 farklı bölgeden biyopsi yapılmalı ve analiz edilmelidir (115).

Meme kanserinde HER2 gen amplifikasyonu IHK yöntemine göre daha iyi prediktif bilgi verir (116-118). Dual-color FISH’de çift DNA probu kullanılarak HER2 tayini yapılır (birinci prob: HER2 probu, kromozom 17 üstünde bulunan HER2 gen lokusunu hedefler; ikinci prob: kromozom sayma probu 17, kromozom 17’nin sentromerik bölgesini hedefler). Meme kanserinde yapılan çalışmalarda

IHK ve FISH yöntemlerinin genellikle yüksek oranda konkordans gösterdiği olduğu bildirilmiştir. Diskordans genellikle IHC +2 tümörlerde görülmektedir (119-120). Gastrik kanser ve GEJC’de protein overekspresyonu ve gen amplifikasyonu arasındaki konkordansın %86.9 ile %96.4 arasında olduğu bildirilmektedir (121). ToGA çalışmasında her iki kolda da hastaların yaklaşık yarısı IHC +3 ve FISH pozitif hastalardı. Her 4 hastadan birinde IHC +2 ve FISH pozitifdi. Hastaların %20’de HER2 negatifdi IHC (0 ya da 1) ve gen amplifikasyonu yoktu. FISH yönteminin gastrik kanser ve GEJC’de daha uygun bir yöntem olduğu ileri sürülebilir, SISH tekniği ile daha da iyi sonuçlar alınabilir (122). SISH ve FISH yöntemleri oldukça yüksek oranda konkordans gösterir, ayrıca SISH’in değerlendirmesi daha kolaydır (123). ToGA çalışmasında alt grup analizlerinde IHC +2 ya da +3 ve FISH pozitif olguların trastuzumab tedavisinden daha fazla yarar gördükleri gösterilmiştir. Yüksek derecede HER2 ekspresyonu (IHC +2 ve FISH pozitif ya da IHC +3) gösteren 446 hastada trastuzumab kolunda daha iyi sağkalım elde edilmiştir (median sağkalım 16 vs 11.8 ay). IHC 0 ya da +1 olan ve FISH pozitif 131 hastada ise median sağkalım 10 aya karşın 8.7 ay bulunmuştur. FISH yöntemiyle ilgili sınırlamalar; tümör morfolojisinin ve kromozom 17 polizomisinin değerlendirilememesidir ki buna bağlı olarak yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (124). Bu nedenle ToGA çalışmasında ve literatürdeki diğer çalışmalarda HER2 durumunun saptanmasında primer tarama yöntemi olarak IHC yapılması önerilmektedir (125). Ancak çeşitli IHC assay’ler vardır ve teknik olarak poliklonal ya da monoklonal antikorlar kullanılabilir ve bunun sonucunda boyamanın yoğunluğu ve özgünlüğüyle

ilgili farklı sonuçlar elde edilebilmektedir (114). Her laboratuvarın uluslar arası kılavuzlar ışığında kendi IHK ve FISH prosedürlerini belirlemesi gerekir (126).

2.6. Evreleme, Sınıflandırma ve Prognoz

Uniform ve kesin bir evreleme sistemi, gastrik kanser için prognoz tahmin edilmesi ve sonucun değerlendirilmesi açısından önemlidir. Cerrahi olarak tedavi edilmiş gastrik adenokarsinomlu hastalar için iki evreleme sisteminden biri (American Joint Committee on Cancer-AJCC/International Union Against Cancer-IUCC veya Japon sistemi) ve rezeksiyonun tam olup olmadığını değerlendiren rezeksiyon (R) evrelemesi yapılmalıdır. Buna ek olarak, AJCC grubunun evrelemesinde komponentlerden biri olmasa da, histopatolojik derece ve tip, ve mümkünse peritoneal lavaj sitoloji durumu da kaydedilmelidir. Peritoneal serbest kanser hücrelerinin varlığı, prognoz açısından visceral metastatik hastalık kadar önemlidir.

2.6.1. American Joint Committee On Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC) Tümör, Nod, Metastaz (TNM) Evrelemesi

AJCC/UICC TNM'nin gastrik kanser için evreleme sistemi Tablo 3'de verilmiştir.

AJCC/UICC evreleme sisteminde tümör evresi (T) gastrik duvara olan tümör invazyonunun derinliği ve komşu organlarla ilişkisini temel alır. Nodal evre (N) temelde tutulmuş olan lenf nodu sayısını temel alır; bu parametre sonucun tahmin edilmesinde tutulan lenf nodunun yerinden daha değerlidir (127-129). 1-6 adet tutulmuş lenf nodu olan tümörler pN1 olarak adlandırılır; 7-15 arası pN2, 15ten fazla ise pN3 olarak kabul edilir. Lenfadenektominin yaygınlığı ve patolojik

Tablo 3. American Joint Committee on Cancer-AJCC/International Union Against Cancer-IUCC TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T): Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir. TX: Primer tümör değerlendirilemedi. T0: Primer tümör mevcut değildir. Tis: İnsitu Karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör. T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlıdır. T1a: Tümör lamina propria veya muskularis mukozada sınırlıdır. T1b: Tümör submukozada sınırlıdır. T2: Tümör muskularis propriada sınırlıdır. T3: Tümör subserozaya penetre olmuş (visseral periton ve komşu yapılara invazyon yok) T4: Tümör serozayı aşmış (visseral periton ve komşu yapılara invazyon mevcut) T4a: Visseral peritona invazyon mevcut. T4b: Komsu yapılara invazyon mevcut.
Nodal Tutulum (N): (Regional lenf nodları) Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominallenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmistir. Nx: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi. N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir. N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 arasındır. N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındır. N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7 veya daha fazladır. N3a: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasındır. N3b: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 16 veya daha fazladır.
Uzak Metastaz (M): Mx: Uzak metastaz değerlendirilemedi M0: Uzak metastaz mevcut değildir. M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Evre 0: TisN0M0
Evre IA: T1N0M0
IB: T2N0M0, T1N1M0
Evre IIA: T3N0M0, T2N1M0, T1N2M0
Evre IIB: T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0
Evre IIIA: T4aN1M0, T3N2M0, T2N3M0
Evre IIIB: T4bN0M0, T4bN1M0, T4aN2M0, T3N3M0
Evre IIIC: T4bN2M0, T4bN3M0, T4aN3M0
Evre IV: Herhangi T, Herhangi N, M1

değerlendirme sonuçları etkilese de, nodal evrelemenin lenf nodu sayısına göre yapılması gittikçe kabul gören bir yaklaşımdır (129). Metastatik lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım süresi azalmaktadır (130-132). Lenf nodu tutulumunun sayısal önemi aşikar olduğundan, cerrahların ve patoloğların beraber çalışarak uygun miktarda lenf nodunu toplamaları ve değerlendirmeleri gerekmektedir. Gerçekte, yakın zamanda yapılmış raporlara göre çıkarılan ve/veya incelenen lenf nodu miktarı yetersiz olduğu için (15yada daha az) AJCC'nin evrelemesinin kompliyansı kötüdür (133-136).

2.6.2. Özefagogastrik Bileşke Kanserlerinin Sınıflandırması

Siewert ve Stein, özefagogastrik bileşke adenokarsinomlarının sınıflandırılmasında yeni bir sistem geliştirmişlerdir (137). Günümüzde, ismi daha çok Siewert sınıflandırması olarak bilinmektedir; bu sisteme göre özefagus ve mide arasındaki 5 cm'lik alandan köken alan 3 farklı klinik antiteyi açıklamaktadır:

Tip 1: distal özefagusun adenokarsinomu; bu lezyon genellikle özefagusun intestinal metaplaziye uğramış bölgesinden (Barrett özefagus) kaynaklanır ve özefagogastrik bileşkeyi üstten invaze etmiş olabilir;

Tip 2: kardiya adenokarsinomu; kardiya epitelyumundan yada özefagogastrik bileşkede bulunan küçük bir intestinal metaplazi segmentinden köken alır.

Tip 3: subkardiyal midenin adenokarsinomu; bu da özefagogastrik bileşkeyi alttan invaze etmiş olabilir.

Siewert sınıflaması cerrahi seçeneklerin tercihiinde kullanışlıdır. Tip 1 tümörlerde özefajektomi gerekirken tip 2 ve 3'te transabdominal yaygın gastrektomi yapılabilir (midenin ve distal intraabdominal özefagusun rezeksiyonu) (138).

2.6.3. Rezeksiyon Sınıflaması

R klasifikasyon sistemi tümör rezeksiyonundan sonra geride kalan rezidüel hastalığın miktarını belirtir. R0 makroskobik yada mikroskobik rezidü olmadığını, R1 mikroskopik rezidüel hastalığı, R2 ise makroskobik rezidüel hastalığı belirtir. R klasifikasyonu hastanın tedavisi ve araştırmalar açısından önemlidir (139).

2.6.4. Japon Evreleme Sistemi

Gastrik kanser için Japon sınıflaması 1998 yılında yayınlanmıştır (140). Japon sınıflama sistemi AJCC/UICC evrelemesinden çok daha ayrıntılıdır ve klinik, patolojik ve final evreleme hakkında daha ayrıntılı açıklamalar içermektedir (c,s,p ve f olarak tanımlanır) (Tablo 4). Örneğin, cerrahi olarak tedavi edilmiş ve evrenilmiş, lokal ileri fakat metastatik olmayan gastrik kanser hastası pT3, pN2, sH0, sM0, f evre IIIB (H0 hepatik metastazın olmadığını, f ise final klinikopatolojik evreyi göstermektedir) şeklinde ifade edilebilir. Japon sınıflama sistemi ayrıca erken gastrik kanser için de bir sınıflama sistemine sahiptir.

AJCC/UICC benzer şekilde, primer tümör evresi (T) invazyon derinliği ve komşu organlarla ilişki temel alınarak yapılır. Ancak lenf nodu evrelemesi (N) AJCC/UICC evrelemesine göre daha ayrıntılı patolojik değerlendirmeye sahiptir. Japon sisteminde primer tümör ile nodların ilişkisi ve lenf nodu lokalizasyonlarına

göre 18 lenf nodu bölgesi ve 4 N kategorisi vardır. Pek çok perigastrik lenf nodu grup 1 olarak kabul edilir. Proksimal sol gastrik arter, ortak hepatik arter, çölyak aks, splenik arter ve proper hepatik arter grup 2 olarak kabul edilir. Paraaortik lenf nodları grup 3 olarak kabul edilir. Her grup ve istasyonda bulunan patolojik olarak pozitif lenf nodları N evrelemesinde kaydedilir.

Japon sisteminde AJCC/UICC evrelemesinin içerisinde olmayan öğeler de vardır. Bunlar tümörün makroskopik olarak tarif edilmesi (erken gastrik kanser altgrubu yada daha ileri evreler için Borrmann sınıflaması), metastazların yaygınlığı (H0-1) ve peritoneal sitoloji bulgularıdır (CY0-1). AJCC/UICC ve Japon sisteminin bir karşılaştırmasında AJCC/UICC nin tanısallık keskinliğinin daha yüksek olduğunu öne sürmektedir. Her şeye rağmen, kapsamlı c, s, p ve f sistemiyle her hastanın gastrik kanserinin yaygınlığı hakkında daha ayrıntılı bilgilere ulaşılabilmektedir.

Tablo 4. Japon Evreleme Sistemi

TÜMÖR EVRESİ					
T1	Tümör mukozaya ve/veya muskularis mukoza (M) ya da submukozaya (SM) invazedir				
T2	Tümör muskularis propriya (MP) ya da subserozaya (SS) invazedir				
T3	Tümör serozaya invazedir (SE)				
T4	Tümör komşu yapılara invazedir (SI)				
TX	Bilinmiyor				
NODAL EVRE					
N0	Lenf nodu metastazı yok				
N1	Grup 1 lenf nodlarına metastaz var, fakat grup 2 ve grup 3 lenf nodlarına metastaz yok				
N2	Grup 2 lenf nodlarına metastaz var, fakat grup 3 lenf nodlarına metastaz yok				
N3	Grup 3 lenf nodlarına metastaz var				
NX	Bilinmiyor				
HEPATİK METASTAZ EVRESİ (H)					
H0	Karaciğer metastazı yok				
H1	Karaciğer metastazı var				
HX	Bilinmiyor				
PERİTONEAL METASTAZ EVRESİ (P)					
P0	Periton metastazı yok				
P1	Periton metastazı var				
PX	Bilinmiyor				
PERİTONEAL SİTOLOJİ EVRESİ (CY)					
CY0	Peritoneal sitolojide benign/indeterminate hücreler				
CY1	Peritoneal sitolojide malign hücreler				
CYX	Peritoneal sitoloji yapılmamış				
DİĞER UZAK METASTAZLAR (M)					
M0	Peritoneal, karaciğer ya da sitolojik metastaz dışında metastaz olmaması				
M1	Peritoneal, karaciğer ya da sitolojik metastaz dışında metastaz vardır				
MX	Bilinmiyor				
EVRELEME					
	N0	N1	N2	N2	
T1	IA	IB	II		
T2	IB	II	IIIA		
T3	II	IIIA	IIIB		
T4	IIIA	IIIB			IV
H1, P1, CY1, M1					

2.6.5. Prognostik Faktörler

Gastrik kanserlerde en anlamlı prognostik faktör tümörün yaygınlığıdır. Peritoneal ya da hemotojen yayılımında prognoz oldukça kötüdür. Tümörün gastrik duvara invazyon derecesi arttıkça sağkalım kötüleşmektedir. Tutulan lenf

nodlarının sayısı ve lokalizasyonu prognoz açısından önemlidir. Primer lezyona en yakın lenf nodlarının minimal tutulumunda prognoz daha iyi iken regional lenf nodlarında mikrometastaz varlığı prognozu olumsuz olarak etkilemektedir.

Tümörün grade'i ve makroskopik ve histopatolojik görünümü bazı prognostik bilgiler verir fakat hiç biri tümörün evresinden bağımsız prognostik faktörler değildir. Yüksek grade'li tümörlerde, diffüz tip karsinomlarda prognoz genellikle daha kötüdür, bu tip tümörler genellikle ileri evre hastalıkla prezente olurlar. Borrmann Tip I ve II karsinomların prognozu tip IV (linitis plastica) karsinomlara göre rölatif olarak daha iyidir. Tip IV karsinomlarda prognoz oldukça kötüdür.

Gastrik kardiya tümörleri distal gastrik kanserlere göre farklı tümör biyolojisine sahiptir ve daha kötü prognozludur (141)

Fluoresan immünohistokimya gastrik kanserlerde bağımsız prognostik faktörler hakkında önemli bilgiler verir (168,169). Anöploid varlığı kardiya tümörleri ve lenf nodu metastazı varlığıyla ve direkt tümör yayılımıyla ilişkilidir. Bir çalışmada DNA ploidi varlığının evre, yaş ve cinsiyetten bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuştur (142,143).

Östrojen reseptörü, EGFR, HER2 ve plazminojen aktivatör inhibitör tip I'i içeren çeşitli peptidlerin varlığı da prognozu olumsuz etkiliyor gibi görünmektedir (144-146).

Gastrik kanserlerde klass II major histokompatibilite kompleks antigen ekspresyonu (human leukocyte antigen, HLA-DR) iyi prognozla ilişkili iken bu antijenin ekspresyonunun kaybı kötü prognozla ilişkili değildir (147).

2.7. Mide Kanserlerinde Tedavi

Gastrik kanserlerin tedavi planının cerrah, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve patoloğu da içeren multidisipliner yaklaşımlarla yapılması zorunludur.

2.7.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi

Cerrahi:

Mide kanserlerinde potansiyel küratif tek tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Rezeksiyonun genişliği preoperatif evrelemeye göre belirlenir (148). Günümüzde mukozaya sınırlı erken gastrik kanserlerde endoskopik rezeksiyonun kullanılması giderek artmaktadır. Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) yapılabilmesi için gerekli kriterler: histolojik olarak diferansiye olan ve ülserasyon göstermeyen ≤ 2 cm mukozal kanserler (149).

Evre Ib-III hastalıkta radikal gastrektomi endikasyonu vardır. Eğer makroskopik olarak tümör ile özefagogastrik bileşke arasında 5 cm'lik proksimal cerrahi sınır sağlanabiliyorsa subtotal gastrektomi yapılabilir. Aksi taktirde total gastrektomi endikasyonu vardır. Lenf nodu diseksiyonunun yaygınlığı oldukça tartışılan bir konu olmuştur. Günümüzde önerilen en az 15 adet lenf nodunun çıkarılmasıdır (150-152). Tablo 5'de gastrik kanserlerde cerrahi kriterleri özetlenmiştir.

Hem gözlemsel hem de randomize klinik çalışmalarda N1 ve N2 düzeyindeki lenf nodlarının D2 diseksiyonla eksize edilmesi D1 diseksiyondan üstündür. İki çalışmada lenf nodu diseksiyonunun yaygınlığı değerlendirilmiştir. Wu ve ark.'larının çalışmasında D2 diseksiyona para-aortik lenf nodu

diseksiyonun eklenmesiyle yapılan D3 diseksiyon ile daha iyi sağkalım sonuçları elde edildiği bildirilmiştir (153). JCOG 9501 çalışmasındaysa D2 ve D3 diseksiyon arasında sağkalım açısından fark olmadığı ancak D3 diseksiyon ile morbidite artışı olduğu bildirilmiştir. Batıda yapılan iki randomize kontrollü çalışmada D1 ve D2 diseksiyon arasında çok küçük bir farklılık olduğu bildirilmiştir (153). Dutch çalışmasında uzun dönem takiplerde D2 diseksiyonla daha iyi sağkalım sonuçları bildirilmiştir. Uzakdoğuda yapılan küçük seri çalışmalarda ise eşit etkinlik bildirilmiştir (154).

Pankreas ve dalağın rezeksiyonun tek endikasyonu direkt olarak tümör invazyonu olmasıdır. Proksimal büyük kurvatur ya da fundus tümörlerinde splenektomi endikasyonu vardır ve splenik hiler lenf nodları diseke edilmelidir. Komşu organların rezeksiyonu eğer transmural invazyon varsa ve hasta böyle bir radikal cerrahiye tolere edebilecek durumdaysa endikedir (155,156).

Laporoskopik cerahinin yeri hala araştırma konusu olarak kalmaktadır. Küçük çaplı bazı çalışmalarda laparoskopik cerrahinin distal gastrektomi ve lenf nodu örneklemesine eşdeğer güvenilirlikte olduğu bildirilmektedir. Ancak bir meta-analizde açık cerrahiyle karşılaştırıldığında laparoskopiyle ameliyat süresinin daha uzun olduğu ve nodal örneklemenin daha az olduğu bildirilmiştir (157).

Kemoterapi ve Kemoradyoterapi:

Cunningham ve ark.nın çalışmasında preoperatif ya da postoperatif dönemde 3 kür epirubisin 50 mg/m², sisplatin 60 mg/m² and sürekli intravenöz infüzyon şeklinde 5-florourasil 200 mg/m²/day (ECF)’den oluşan kemoterapi

verildiğinde tek başına cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalımın %23'ten %36.3'e arttığı gösterilmiştir (158). Yine kapesitabin ve 5-florourasil (ECX) kombinasyonundan oluşan kemoterapiyle de benzer etkinlik elde edilebilmektedir.

North American Intergroup çalışmasında postoperatif dönemde radyoterapiden (25 fraksiyonda, toplam 45 Gy, 5 hafta) önce, radyoterapi sırasında ya da sonrasında 5 siklus 5-FU ve lökovorin verilmesiyle 5 yıllık sağkalımda %15 artış elde edildiği gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların sadece %10'una D2 diseksiyon yapılmış, kemoradyoterapinin etkinliği daha çok D1 diseksiyon (hastaların %36'ına) ya da D1 diseksiyondan (hastaların%54'üne) daha az diseksiyon yapılan hastalarda elde edilmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada kemoradyoterapi suboptimal cerrahi için önerilse de büyük gözlemsel bir çalışmada optimal D2 diseksiyon sonrasında yapılan kemoradyoterapiyle klinik fayda elde edilebileceği önerilmektedir. Daha hassas radyoterapi teknikleri ve yoğun kemoradyoterapi rejimleri postoperatif kemoradyoterapi sonuçlarını daha da iyileştirebilecektir (159-161).

Tablo 5. Gastrik kanserlerde cerrahi kriterleri

Unrezektabilité Kriterleri	
1.	Lokorejyoner hastalığı olanlarda
2.	Evre 3 veya evre 4 lenf nodları, görüntüleme yöntemleri ile veya biopsi sonrası malignite açısından şüpheli gelenlerde
3.	Invazyon ve major vasküler yapıların tutulması
4.	Uzak metastaz veya peritoneal yayılım (pozitif peritoneal sitolojiyi içerecek şekilde)
Rezektabl Tümörler	
1.	Mukozaya sınırlı Tis veya T1 tümörlere (T1a) deneyimli merkezlerde endoskopik mukozal rezeksiyon yapılabilir.
2.	T1b-T3 tümörlerde cerrahi sınır negatif olacak şekilde gastrik rezeksiyon önerilir (tipik olarak gastrik tümörden ≥ 4 cm) a) distal gastrektomi, b) subtotal gastrektomi, c) total gastrektomi
3.	T4 tümörlerde ek olarak en blok rezeksiyon
4.	Gastrik rezeksiyon reyonel lenfatikleri içermeli—perigastrik lenf nodları (D1), çölyak trunkus boyunca olan lenf nodları (D2), en az 15 lenf nodu gözden geçirilmeli
5.	Rutin veya profilaktik splenektomi önerilmez. (Splenektomi ancak dalak veya hilus tutulumu varsa önerilir)
6.	Seçilmiş hastalara beslenme jejunostomisi uygulanabilir. (Özellikle postoperatif KT alacak hastalara)
Unrezektabl Tümörlerde Palyatif Cerrahi	
1.	Hasta semptomatik olmadığı sürece palyatif gastrik rezeksiyon önerilmemektedir.
2.	Lenf nodu rezeksiyonu gerekmeyen hastalarda yapılabilir.
3.	Obstruktif semptomları olan hastalarda proksimal mideye gastrojejunostomi ile birlikte gastrik by-pass uygulanması faydalı bir yaklaşımdır.
4.	Gastrostomi ve/veya jejunostomi yapılabilir

Bir meta-analizde adjuvan kemoterapinin sağkalıma çok küçük bir katkısı olduğu bildirilmektedir. Bu meta-analizde Asyada yapılan 5 çalışma (relatif risk 0.74, 95% CI 0.64–0.85) Asya dışındaki bölgelerde yapılan 14 çalışma (relatif risk 0.90, 95% CI 0.85–0.96) karşılaştırıldığında özellikle Asya çalışmalarında adjuvan kemoterapinin daha belirgin fayda sağladığı görülmektedir (162). Bir Japon çalışmasında evre II-III hastalara D2 ya da daha geniş cerrahi rezeksiyon uygulandıktan sonra hastalar ya gözlem koluna alınmış ya da 12 ay süreyle bir oral floropirimidin olan S-1 ile tedavi edilmişler. Hastaların %27'i yan etkiler nedeniyle tedaviyi 12 aya tamamlayamamıştır. Üç yıllık genel sağkalım sadece

cerrahi uygulanan grupta %70.1 iken adjuvan S-1 verilen grupta %81.1 [hazard ratio (HR) 0.68, 95% CI 0.52–0.87; p=0.003] bulunmuştur. Bu tedavi özellikle nodal ve peritoneal relapsları önlemiştir (163).

Neoadjuvan kemoradyoterapi teorik olarak (sınırlı radyoterapi alanı, daha yüksek radikal cerrahi şansı sağlaması) postoperatif yaklaşımlara göre daha fazla fayda sağlayacağı düşünülse de bunu teyid eden çalışmalara ihtiyaç vardır (164).

2.7.2. Lokal İleri İnoperabl Mide Kanserinde Tedavi

Lokal ileri inoperabl mide kanserli hastalar palyatif kemoterapiyle tedavi edilmelidirler eğer kemoterapiye iyi yanıt alınırsa cerrahi açısından tekrar değerlendirme yapılmalıdır.

GEJC’de sisplatin, 5-FU ve lökovorin ile indüksiyon kemoterapisinin ardından sisplatin ve etoposid ile neoadjuvan kemoradyoterapi verilmesi uygun bir seçenektir. Ancak bu çalışma küçük bir çalışma olup sağkalım katkısı gösterilememiştir (165).

2.7.3. Metastatik Mide Kanserinde Tedavi

Palyatif Kemoterapi:

Evre IV mide kanserlerinde destek tedavisiyle karşılaştırıldığında palyatif kemoterapiyle sağkalım avantajı elde edilebilmektedir. Genellikle floropirimidin ve sisplatin içeren kombine tedaviler kullanılmaktadır. Üçlü tedavilerin kullanılması ve yararı konusu tartışmalıdır. Meta-analizlerde sisplatin ve floropirimidin kombinasyonuna antrasiklin eklenmesinin yararı gösterilmiştir ve ECF (epirubisin, sisplatin ve sürekli 5-FU infüzyonu) en etkili ve tolere edilebilen rejimdir (166).

Dosetaksel, 5-FU ve sisplatine ilave edildiğinde etkinliği arttırmaktadır, ancak 3 haftalık rejim şeklinde kullanıldığında yüksek oranda toksisite gelişmekte ve hastaların %29'da nötropeni gelişmektedir (167).

5-FU, lökovorin tedavisine irinotekan eklendiğinde 5-FU, sisplatin kombinasyonuna benzer etkinlik elde edilmektedir, uygun hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (168).

ECF rejimindeki 5-FU yerine kapesitabin, sisplatin yerine okzaliplatinin kullanılmasının değerlendirildiği UK NCRI çalışmasında ECF, ECX, EOF ve EOX tedavileri karşılaştırılmıştır. EOX rejimi ECF ile karşılaştırıldığında daha uzun sağkalım elde edilmiştir (11.2 aya karşı 9.9 ay, HR 0.80, 95% CI 0.66-0.97; $p=0.02$). ECX rejimi santral venöz kateter kullanılmadığı durumlarda seçilecek etkin bir tedavi yöntemidir. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde ileri evre mide kanserlerinde kombinasyon rejimlerinde 5-FU infüzyonu yerine kapesitabin kullanılması sağkalım açısından üstün bulunmuştur (169-173).

İkinci sıra kemoterapi:

Birinci sıra kemoterapiden sonra 6 ay içerisinde progresyon gösteren ileri evre gastrik kanser ya da GEJC'li hastalarda irinotekan tedavisi en iyi destek tedavisiyle karşılaştırıldığında sağkalımı uzatmaktadır (median OS 4 ay vs 2.4 ay, HR 0.48, 95% CI 0.25–0.92; $p=0.023$). Yeterli performans statusu olan hastalarda birinci sıra kemoterapi sonrası 6 ay içinde progresyon gelişenlerin klinik çalışmalara yönlendirilmesi düşünülebilir.

Alternatif olarak birinci sıra kemoterapi üzerinden 3 aydan uzun zaman geçtikten sonra progresyon gelişmişse yine aynı tedavinin verilmesi düşünülebilir (174).

Palyatif Radyoterapi ve Cerrahi:

İnkomplet rezeksiyon yapılan hastalardaki cerrahi palyatif tedavi olarak kalmaktadır. İleri evre ya da rekürren ve semptomatik hastalarda kanama, obstrüksiyon ya da ağrı palyasyonunda hipofraksiyone radyoterapi etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneğidir.

Obstrüksiyon, kanama, perforasyon gibi durumlarda palyatif cerrahi endikasyonu vardır fakat multidisipliner yaklaşımla ve hastalığın seyri doğrultusunda hasta bazında bu karar verilmelidir (175).

2.8. Hedefe Yönelik Tedaviler

EGFR ve HER2 yolaklarının blokajını esas alan tedavi stratejileri iki ana biyolojik ajan sınıfında yoğunlaşmaktadır: monoklonal antikorlar (mAbs) ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKIs). mAbs intravenöz yolla uygulanır ve farklı birçok etki mekanizmaları vardır: ligand-reseptör bağlanmasını inhibe ederler (böylece izleyen intrasellüler olaylar kaskadı bloke olur), endositoz ile reseptör internalizasyonunu bloke ederler (böylece hücre yüzey ekspresyonu azalır), immün sistem hücreleri ve kompleman aracılı immün olayları başlatırlar. Bunun tersine TKIs oral yolla verilir, tirozin kinaz bölgesindeki ATP bağlanan bölgeyi inhibe ederek EGFR ve HER2'nin otofosforilasyonunu inhibe ederler (176).

2.8.1. Anti-EGFR ajanlar

Dört tane anti-EGFR mAbs (cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab) ve iki tane TKIs (erlotinib ve gefitinib) ajanın gastrik kanser ve GEJC’de kullanılmasıyla ilgili Faz II çalışmalar yapılmıştır.

SETUKSİMAB

Setuksimab üzerinde en çok çalışılan, Faz I ve Faz II çalışmalarla değerlendirilen antikordur. Günümüze kadar birinci basamakta kullanılmasıyla ilgili 10 çalışma (177-186), daha önce tedavi almış hastalarda kullanılmasıyla ilgili 4 çalışma yapılmıştır (187-191). Bu çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar olsa da birinci basamakta setuksimab kullanımı umut vericidir. Birinci basamakta kemoterapiyle kombine olarak setuksimab kullanıldığında elde edilen yanıt oranları %41-69, median progresyona kadar geçen zaman (TTP) 5-11 ay olarak değişmektedir.

PANİTUMUMAB

Gastrik kanserde panitumumab kullanımıyla ilgili veriler sınırlı olup epirubisin, okzaliptatin ve kapesitabinle kombine olarak kullanılmasını değerlendiren bir Faz II/III çalışma devam etmektedir (192).

MATUZUMAB

Matuzumabın epirubisin, sisplatin ve kapesitabinden (ECX) oluşan kemoterapiyle kombine olarak kullanılmasını değerlendiren Faz II çalışma hayal kırıklığıyla sonuçlanmıştır. ECX’e matuzumabın ilave edilmesi sonuçları iyileştirmediği gibi tek başına kemoterapi koluna göre daha düşük yanıt oranları

(%31 vs %58) elde edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım (PFS) tek başına kemoterapi koluna göre daha kısa bulunmuştur (4.8 vs 7.1 ay) (193).

NİMOTUZUMAB

Asya kökenli hastalarla yapılan randomize faz II çalışmada tek başına irinotekan ile irinotekan ve nimotuzumab kombinasyonu karşılaştırılmış ve tek başına irinotekan kolunda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Kemoterapiye nimotuzumab eklenmesi yanıt oranlarını düşürmüştür (194).

GEFİTİNİB

Yetmiş beş gastrik kaserli hastayla yapılan bir faz II çalışmada gefitinib 250 mg ve ya 500 mg dozda verilmiştir ve 13 hastada hastalık kontrolü sağlanabilmiştir (1 hastada parsiyel yanıt, 12 hastada stabil yanıt), iki doz arasında belirgin fark bulunamamıştır (195).

ERLOTİNİB

Yetmiş hastayla (44 gastrik kanser, 26 GEJC) yapılan faz II çalışmada erlotinib 150 mg/gün verilmiştir. Onbir hastada hastalık kontrolü sağlanmıştır (1 tam yanıt, 4 parsiyel yanıt, 6 stabil yanıt) ve yanıt oranı %9 bulunmuştur. Yanıt elde edilen hastaların tümü GEJC’li hastalardır ancak TTP açısından gastrik kanser ve GEJC arasında belirgin fark bulunamamıştır (1.6 vs 2 ay). Median sağkalım ise (3.5 vs 6.7 ay) bulunmuştur (196).

2.8.2. Anti-HER2 ajanlar

Anti-HER2 ajanlar da mAbs ve TKIs olarak iki sınıfa ayrılır.

TRASTUZUMAB

Trastuzumab humanize IgG1 mAb olup çeşitli mekanizmalarla etki göstermektedir: reseptör dimerizasyonunu engelleyerek takip eden olaylar zincirini bloke eder, endositozu arttırarak hücre yüzeyinde reseptör ekspresyonunu azaltır, antikor bağımlı hücrel sitotoksisteyi (ADCC) indükler. Trastuzumabın gastrik kanserlerde kullanımı çeşitli faz II çalışmalarla değerlendirilmiştir. Nicholas ve ark.nın faz II çalışmasında HER2 ekspresyonu gösteren ileri evre gastrik ve GEJC 'li hastalar çalışmaya alınmıştır (197). Bu çalışmada birinci basamakta sisplatin ve dosetaksele trastuzumab eklenmesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada HER2 pozitifliği FISH ile amplifikasyon saptanması ya da IHC skorunun +3 olması olarak tanımlanmıştır. Taranan 55 hastanın 9'u HER2 pozitif bulunmuş ve çalışmaya alınmıştır. Dört hastada objektif yanıt (3 parsiyel, 1 tam yanıt) elde edilmiştir. Bir hasta üst gastrointestinal kanamayla kaybedilmiş. Daha büyük bir Faz II çalışma gastrik ya da GEJC'li HER2 pozitif (IHC +2 ve FISH pozitif veya IHC +3) 21 hastaya sisplatinle kombine trastuzumab verilmiştir. Median 2 kür sonra 6 (%35) hastada objektif yanıt ve 3 (%17) hastada stabil hastalık elde edilmiştir (198).

Bu çalışmalar ışığında Faz III ToGA çalışması dizayn edilmiş ve 2010 yılında sonuçları yayınlanmıştır (110). ToGA çalışmasında 3655 gastrik ya da GEJC'li hasta HER2 ekspresyonu açısından taranmış ve 810 hasta HER2 pozitif (IHC +3 ya da FISH pozitif) bulunmuştur. Bu hastalardan 594'ü kemoterapi

(sisplatin+ 5-florourasil ya da kapesitabin, 3 haftada bir, maksimum 6 kür) ya da kemoterapi + trastuzumab (yükleme dozu 8 mg/kg, idame dozu 6 mg/kg, 3 haftada bir, hastalık progresyonuna kadar) koluna randomize edilmiştir. Trastuzumab kolunda sağkalımda anlamlı artış saptanmıştır (11.1 vs 13.8 ay, HR 0.74, %95 CI 0.60-0.91; p=0.0046). Ayrıca trastuzumab kolunda yanıt oranlarında artış (%47 vs %35; p=0.0017), yanıt süresinde uzama (6.9 ay vs 4.8 ay; p<0.0001); PFS'de uzama (6.7 vs 5.5 ay; p=0.0002) saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak Food and Drug Administration (FDA) ve European Medicines Agency (EMA) HER2 pozitif ileri evre gastrik kanser ve GEJC'de birinci basamakta kemoterapiyle kombine olarak trastuzumab tedavisine onay vermiştir.

LAPATİNİB

ToGA çalışmasının sonuçları gastrik kanserlerde anti-HER2 tedavi ile ilgili yeni umutlar doğurmuştur. Lapatinib bir TKI olup direkt olarak hem EGFR hem de HER2'yi hedef alır; gastrik kanser hücre serilerinde hücre siklusunun G1 fazında arreste neden olur, bu etki muhtemelen AKT ve MAPK yolları aracılığıyla oluşur (199). Ancak lapatinible ilgili Faz II çalışma sonuçları beklentileri karşılamamıştır. Birinci basamakta lapatinib monoterapisinin değerlendirildiği SWOG-S0413 çalışmasında 47 hasta çalışmaya alınmıştır (200), 3 (%7) hastada konfirme edilmiş parsiyel yanıt, 2 (%5) hastada konfirme edilmemiş parsiyel yanıt, 9 (%20) hastada stabil yanıt sağlanmıştır. Median TTP 2 ay, median sağkalım ise 5 ay bulunmuştur. Daha önce tedavi almış 21 hastayla yapılan bir başka çalışmada hiç objektif yanıt elde edilememiştir (201).

Bir faz II çalışmada gatrik kanserli ya da GEJC'li 58 hastaya birinci basamakta lapatinib ve kapesitabin kombine olarak verildiğinde yanıt oranı %24 bulunmuştur (202).

Lapatinibin gatrik kanser ve GEJC'de kullnımıyla ile ilgili iki faz III alışma (TYTAN ve LOGIC) devam etmektedir (203,204).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2004-Ocak 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji ve Genel Cerrahi polikliniklerine başvuran ve mide kanseri tanısı almış hastalar alındı. Hastaların bilgilerine hastane kayıtları taranarak ulaşıldı ve 285 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ocak 2012 tarihi itibarıyla hastaların son durumları güncellendi. Uzun süredir kontrole gelmeyen hastaların son durumlarıyla ilgili bilgilere evlerine telefon edilerek ya da MERNİS (Merkezi Nüfus İdaresi Kayıt Sistemi) aracılığıyla ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı tarihi, tanı sırasındaki evre, tümörün lokalizasyonu, yapılan tedavi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, destek tedavisi), izlemde lokal nüks, metastaz gelişimi, metastaz bölgeleri kayıt edildi. Olgulara ait patoloji raporlarından histolojik tip ve diferansiasyon derecesi, tümör invazyon derinliği, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu metastazı durumu, Lauren ve Borrmann tipi kaydedildi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji laboratuvarı arşivinden hastalara ait cerrahi ya da biyopsi preperatlarında HER2 ekspresyon varlığı immunohistokimyasal (IHK) yöntemle ve silver insitu hibridizasyon (SISH) yöntemiyle değerlendirildi. HER2 ekspresyon düzeylerinin tümörün histopatolojisi, grade'i, seroza invazyonu, lenfovasküler ve perinöral invazyon, Lauren ve Bourman tipi, tümörün lokalizasyonu, TNM evresi, izlemde lokal nüks ve metastaz gelişimi ilişkisi, sağkalım süresi üzerine etkisi araştırıldı.

3.1. İmmunhistokimya yöntemi

Parafine gömülü dokulardan 4-5 μ kalınlığında kesitler polilizinli lam üzerine alınıp 56 santigratlık etüvde 12 saat bekletilerek deparafinize edildi. Kesitler 30 dakika ksilende bekletilip berraklaştırıldı. Her birinde beş dakika bekletilmek üzere; sırasıyla %100,% 95 ve % 90'lık alkollerden geçirilerek dokuların hidrasyonu sağlandı. Alkollerden arındırmak için pH 7,2-7,4 PBS'le (0,01 M Phosphate Buffer Saline) üç kez çalkalandı. Lamalar mikrodalgaya dayanıklı özel şalelerde pH 9.0 Tris-EDTA buffer solüsyonu içerisine sıralanarak mikrodalga fırında, yüksek derecede inkübe edildi. Daha sonra oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 10 dakika bekletildi. Kesitlerin etrafı dikkatlice kurulandı ve kesitin üzerini kaplayacak şekilde primer antikor damlatılarak bekletildi. PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindikten sonra Sekonder (bağlayıcı) antikor (Multi-species ultra streptavidin detection system-HRP; Signet, Massachusetts, USA) damlatılarak 20 dakika oda ısısında inkübe edildi. PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindikten sonra Streptavidin-biyotin damlatılarak 20 dakika oda ısısında inkübe edildi. PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindi. DAB (3-3-diaminobenzen) kromojen damlatıldı. 5-20 dakika sonra mikroskop altında boyanma olup olmadığı kontrol edilerek dokular distile suya alındı. Harris Hematoksilen'de 1-3 dakika zemin boyaması yapıldı ve musluk suyunda 3-5 dakika yıkandı. Dehidratasyon için kesitler sırasıyla %90, %95 ve %100'lük

alkollerde 5'er dakika tutuldu. Ksilolde şeffaflaştırıldı. Doku kesitleri Entellan ile kapatıldı.

3.2. İn Situ Hibridizasyon Yöntemi

Kromozom 17 probe'u ile boyama (centromeric probe, CEP17): Yöntemde özetle, deparafinize edilen lamalar 8-12-12 dakikalık inkübasyon dönemlerinden sonra proteaz 3 damlatılması, inkübasyon ve gümüş işaretli (silver-ISH) kromozom 17 probunun damlatılması olarak devam etmiştir. Ardından inkübasyon, 44 dereceye ısıtma, inkübasyon, 59 derecede 3 kez 8'er dakika inkübasyon, silver C bir damla uygulanması, zıt boya olarak hematoksilin damlatılması ardından post-zıt boya olarak Bluing Reagent damlatılması ve lamel ile lamın kapatılması şeklinde otomatik olarak kapalı ve kalibre boyama sisteminde boyanmıştır.

HER2 probe'u ile boyama: Yöntem kromozom 17'ye benzer şekilde, deparafinize edilen lamalar 8-12-12 dakikalık inkübasyon dönemlerinden sonra proteaz 3 damlatılması, inkübasyon ve gümüş işaretli (silver-ISH) HER2 probunun damlatılması olarak devam etmiştir. Ardından inkübasyon, 52 dereceye ısıtma, inkübasyon, 72 derecede 3 kez 8'er dakika inkübasyon, silver C bir damla uygulanması, zıt boya olarak hematoksilin damlatılması ardından post-zıt boya olarak Bluing Reagent damlatılması ve lamel ile lamın kapatılması şeklinde otomatik olarak kapalı ve kalibre boyama sisteminde boyanmıştır.

Kullanılan kimyasalların marka ve LOT bilgileri:

Thermo Scientific c-erbB-2/HER2/neu Ab-17 (LOT: MS-730-p 0)
immünohistokimyasal antikoru, silver in situ hibridizasyonda Ventana ultraView

deteksiyon kiti ve Ventana Inform Her2 DNA probe (LOT: A00959) kullanılmıştır.

3.3. HER2 Değerlendirme Yöntemi

Mide karsinomu örneklerinde HER2 değerlendirilmesi literatürde bulunan kaynaklara uygun olarak yapıldı (110,113). Buna göre 0, +1, +2 ve +3 olarak skorlar verildi. SISH değerlendirilmesinde HER2 sinyalleri ve kromozom 17 sinyalleri en az yirmi hücrede sayılarak oranlandı (205,206). IHK skoru +3 olan örnekler HER2 pozitif kabul edildi. IHK skoru +2 olan örneklerle SISH uygulandı. SISH yöntemiyle HER2/CEP17 oranı ≥ 2 bulunan örnekler HER2 pozitif kabul edildi. IHK skoru 0 ve +1 olanlar HER2 negatif kabul edilerek bunlara SISH yapılmadı.

3.4. İstatistik Analizi

İstatistik analizi SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. HER2 ekspresyon skorlarıyla diğer parametreler arasındaki ilişki Ki-kare testi uygulanarak değerlendirildi. Genel sağkalım (OS) tanı tarihinden itibaren ölüm tarihi ya da son vizit tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı ve Kaplan Meier analiziyle değerlendirildi. HER2 ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi logrank testiyle değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde “p” değerinin 0.05’ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Çalışma protokolü 25.06.2010 tarihinde (Karar Sayı:80) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 285 hastanın (202 erkek, 83 kadın) median yaşı 63 yılı (26-95). Hastaların özellikleri tablo 6, tablo 7 ve tablo 8’de özetlenmiştir. Tanı sırasında hastaların 32’i (%11.2) evre I, 14’ü (%4.9) evre IIA, 23’ü (%8.1) evre IIB, 27’i (%9.5) evre IIIA, 26’ı (%9.1) evre IIIB, 61’i (%21.4) evre IIIC, 98’i (%34.4) evre IV’tü. Dört (%1.4) hastanın ise tam olarak evreleme bilgilerine ulaşılamadı. TNM evreleri; 29 (%10.2) T1, 18 (%6.3) T2, 13 (%4.6) T3, 181 (%63.5) T4 tümördü, 44 hastaya gastrektomi yapılmadığı için patolojik T evresi bilinmiyordu. Median tümör çapı 5.15 cm (0.2-20 cm)’di. 51 (%17.9) pN0, 45 (%15.8) N1, 30 (%10.5) N2, 96 (%33.7) N3, 59 (%20.7) hastada N evrelemesi bilinmiyordu (metastatik hastalık nedeniyle palyatif cerrahi yapılmış olması ya da erken mide karsinomu olmaları nedeniyle lenf nodu diseksiyonu yapılmamış olması nedeniyle). Dört hastada (%1.4) ise lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmadığı bilinmiyordu. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 222 hastanın 52’de (%23.4) 15’den fazla lenf nodu çıkarılmıştı. 170 hastada (%76.4) ise 15’den az lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Tanı sırasında 98 hastada (%34.4) metastaz saptanmıştı.

Hastaların 241’ine (%84.6) cerrahi tedavi (55’i palyatif cerrahi) yapılmıştı. Radikal cerrahi yapılan hastaların 140’ına total gastrektomi (17’i distal özefajektomiyle, 1’i kolektomiyle birlikte), 46’ına subtotal gastrektomi (2’i distal özefajektomiyle birlikte), 3’üne D1 diseksiyon, 178’ine D2 diseksiyon, 5’ine D3 diseksiyon yapılmıştı.

Hastalarda saptanan tümörlerin 89'u (%31.2) proksimal, 184'ü (%64.6) distal tümörlerden oluşuyordu. Oniki (%4.2) hastadaysa linitis plastica nedeniyle lokalizasyon yapılamadı.

Histopatolojik değerlendirmede hastaların 160'ı (%56.1) pür adenokarsinom, 72'i (%25.3) taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, 30'u (%10.5) taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti içeren adenokarsinom, 12'i (%4.2) musinöz karsinom, 4'ü (%1.4) adenoskuamöz karsinom, 4'ü (%1.4) skuamöz karsinom, 2'i (%0.7) nöroendokrin karsinom, 1'i (%0.4) medüller karsinomdu.

Otuz yedi hastada (%13) grade 1, 77 (%27) hastada grade 2, 150 (%52.6) hastada grade 3 tümör saptandı. Yirmibir (%7.4) hastada ise grade bilinmiyordu. Hastaların 58'inde (%20.4) diffüz tip karsinom, 114'de (%40) intestinal tip karsinom, 4'ünde (%1.4) mikst tip karsinom vardı, 109 (%38.2) hastada tiplendirme yapılmamıştı. Borrmann sınıflamasına göre hastaların dağılımı; 12 (%4.2) tip 1, 56 (%19.6) tip 2, 67 (%23.5) tip 3, 42 (%14.7) tip 4, 108 (%37.9) hastada tiplendirme yapılmamıştı. Hastaların 130'da (%45.6) lenfovasküler invazyon vardı, 22'de (%7.7) lenfovasküler invazyon yoktu, 133'de (%46.7) bilinmiyordu. Hastaların 102'de (%35.8) perinöral invazyon vardı, 11'de (%3.9) perinöral invazyon yoktu, 172'inde (%60.4) bilinmiyordu. Hastaların 12'ine (%4.2) neoadjuvan kemoterapi verilmişti. Doksandört (%33) hastaya median 4 kür (1-6) adjuvan kemoterapi verilmişti. Tanı sırasında evre IV (n=98) olan ya da izlemde metastaz gelişen (n=40) toplam 138 hastanın 65'ine palyatif kemoterapi verilmişti (başlangıçta evre IV olan 98 hastanın 45'ine ve izlemde metastaz gelişen 40 hastanın 20'ine). Metastatik hastaların 30'una performans statusları ≥ 3

olduğu için kemoterapi verilmemişti. Altı hasta postoperatif komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmişti. Bir hasta ise kemoterapi almak istememişti. Otuzaltı hastaya ait palyatif kemoterapi bilgilerine ise ulaşılammıştı. Palyatif kemoterapi verilen toplam 65 hastanın 43'üne bir sıra, 17'ine ikinci sıra, 3'üne üçüncü sıra, 2'ine ise dördüncü sıra kemoterapi tedavisi verilmişti. Postoperatif dönemde 6 (%23.9) hastaya kemoradyoterapi, 11 hastaya (%3.9) tek başına radyoterapi verilmişti. İzlemde 16 (%5.6) hastada lokal nüks gelişti, başlangıçta metastazı olmayan 40 (%14) hastada uzak organ metastazı gelişti. Hastalarda görülen metastaz bölgeleri sıklık sırasıyla; karaciğer 76 (%26.7), periton 62 (%21.8), kemik 19 (%6.7), akciğer 16 (%5.6), intraabdominal lenf nodları 15 (%5.3), pankreas invazyonu 10 (%3.5), sürrenal 9 (%3.2), mediastinal lenf nodları 8 (%2.8), over 7 (%2.5), kolon invazyonu 6 (%2.1), plevra 6 (%2.1), beyin 5 (%1.8), incebarsak 2 (%0.7), yumuşak doku-cilt 2 (%0.7), supraklavikular lenf nodu 1 (%0.4), mesane 1 (%0.4). Beyin metastazı gelişen hastaların tümüne kraniyal radyoterapi verildi. Kemik metastazı gelişen 7 hastaya palyatif radyoterapi verildi. Hastaların tanı sırasındaki performans statusları (PS) sırasıyla 50 (%17.5) PS0, 130 (%45.6) PS1, 61 (%21.4) PS2, 31 (%10.9) PS3, 13 (%4.6) PS4.

İmmunhistokimya ile hastalarda saptanan HER2 ekspresyon skorları sırasıyla: 194 (%68.1) IHK 0, 34 (%11.9) IHK +1, 30 (%10.5) IHK +2, 27 (%9.5) IHK +3 (Şekil 1, Şekil 3). İmmunhistokimya skoru 2 olan 30 hastanın HER2 amplifikasyon varlığı SISH yöntemiyle bakıldığında 12 (%4.2) hastada HER2 amplifikasyonu saptanırken, 18 hastada HER2 amplifikasyonu yoktu (Şekil 2, Şekil 4). Toplamda IHK +3 olan (n=27, %9.5) veya IHK +2 olup SISH pozitif

olan (n=12, %4.2) hasta sayısı birlikte değerlendirildiğinde çalışma popülasyonunda HER2 pozitifliği %13.7'di (n=39) (Şekil 5). HER2 pozitifliğiyle hastaların, yaşı (p=0.33), cinsiyeti (p=0.60), tümör çapı (p=0.37), tümör lokalizasyonu (proksimal tümörlerde %11.4, distal tümörlerde %14.1, linitis plastikada %25, p=0.41), tümörün invazyon derinliği (p=0.26), lenf nodu metastazı (p=0.64), lokal nüks (p=0.10), uzak organ metastazı varlığı (p=0.17), Borrmann tipi (p=0.39) arasındaki ilişki yoktu. Tümörün histopatolojik tiplerine göre HER2 pozitiflik oranları sırasıyla; pür adenokarsinomlarda %19.4, taşlıyüzük hücreli karsinomlarda %4.2, mikst adenokarsinom-taşlı yüzük hücreli karsinomlarda %10 olup pür adenokarsinomlarda diğer histopatolojik tiplere göre anlamlı derecede HER2 pozitiflik oranı daha yüksekti (p=0.013). Lauren tipine göre HER2 pozitiflik oranları sırasıyla: İntestinal tipte %16.7, diffüz tipte %6.9 olup intestinal tip kanserlerde HER2 pozitiflik oranı belirgin olarak yüksekti (p=0.075). Diferansiasyon derecelerine göre HER2 pozitiflik oranları: grade 1 tümörlerde %24.3, grade 2 tümörlerde %23.4, grade 3 tümörlerde %7.3 olup iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerde HER2 pozitifliği anlamlı derecede yüksekti (p=0.001). Evre I-II tümörlerde %18.8, Evre III-IV tümörlerde %12.3 HER2 pozitifliği saptandı (p=0.17) (Tablo 9).

Tablo 6. Hastaların özellikleri

	N (%)
Yaş (median)	63 yıl (range 26-95)
Cinsiyet	
Erkek	202 (71)
Kadın	83 (29)
Tümörün lokalizasyonu	
Proksimal	89 (31.2)
Distal	184 (64.6)
Linitis plastica	12 (4.2)
Histopatoloji	
Pür adenokarsinom	160 (56.2)
Taşılyüzük hücreli adenokarsinom	72 (25.3)
Mikst adenokarsinom-taşılyüzük hücreli Ca	30 (10.5)
Diğer	23 (8.0)
Grade	
G1	37 (13)
G2	77 (27)
G3	150 (52.6)
Bilinmiyor	21 (7.4)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	22 (7.7)
Var	130 (45.6)
Bilinmiyor	133 (46.7)
Perinöral invazyon	
Yok	11 (3.9)
Var	102 (35.8)
Bilinmiyor	172 (60.4)
Lauren sınıflaması	
Diffüz tip	58 (20.4)
İntestinal tip	114 (40)
Mikst	4 (1.4)
Bilinmiyor	109 (38.4)
Borrmann sınıflaması	
Tip I	12 (4.2)
Tip II	56 (19.6)
Tip III	67 (23.5)
Tip IV	42 (14.7)
Bilinmiyor	108 (37.9)

Tablo 7. Hastaların TNM evrelerine göre dağılımı

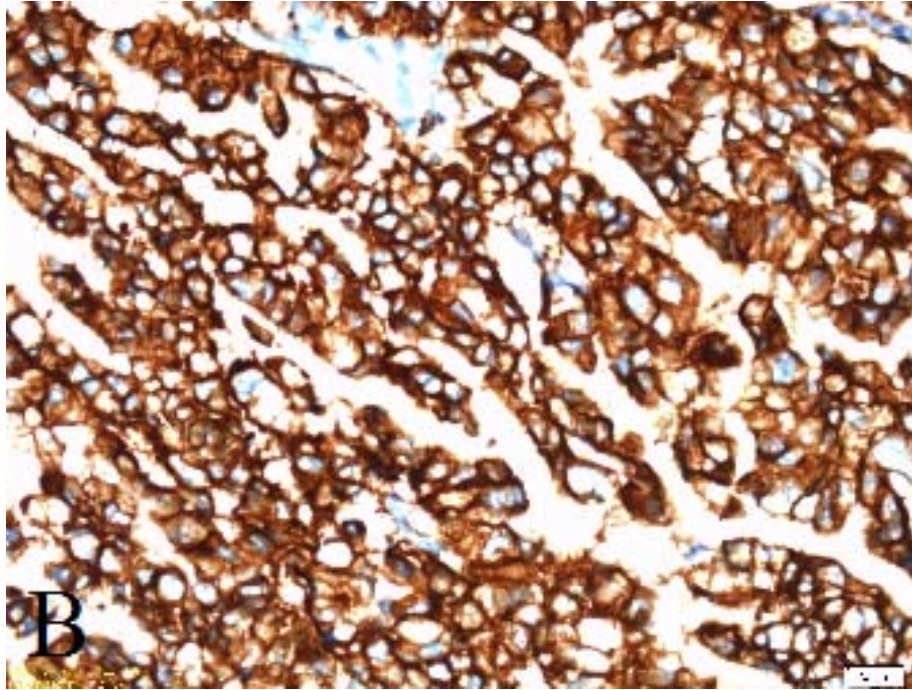
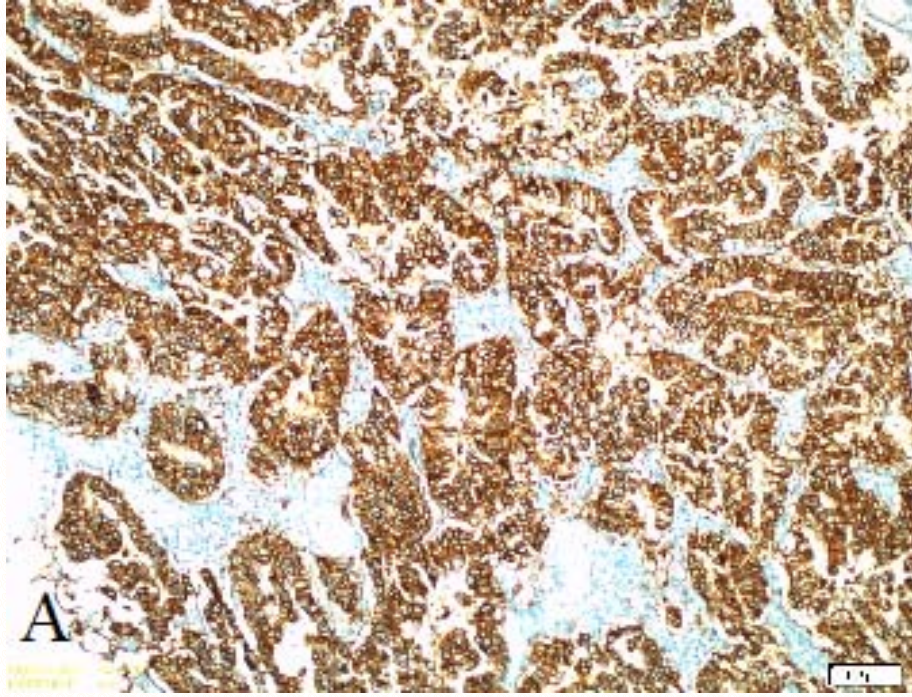
	N (%)
Evre	
I	32 (11.2)
IIA	14 (4.9)
IIB	23 (8.)
IIIA	27 (9.5)
IIIB	26 (9.1)
IIIC	61 (21.4)
IV	98 (34.4)
Bilinmiyor	4 (1.4)
T evresi	
T1	29 (10.2)
T2	18 (6.3)
T3	13 (4.6)
T4	181 (63.5)
Bilinmiyor	44 (15.4)
N evresi	
N0	51 (17.9)
N1	45 (15.8)
N2	30 (10.5)
N3	96 (33.7)
Bilinmiyor	63 (22)

Tablo 8. Hastalara uygulanan tedaviler

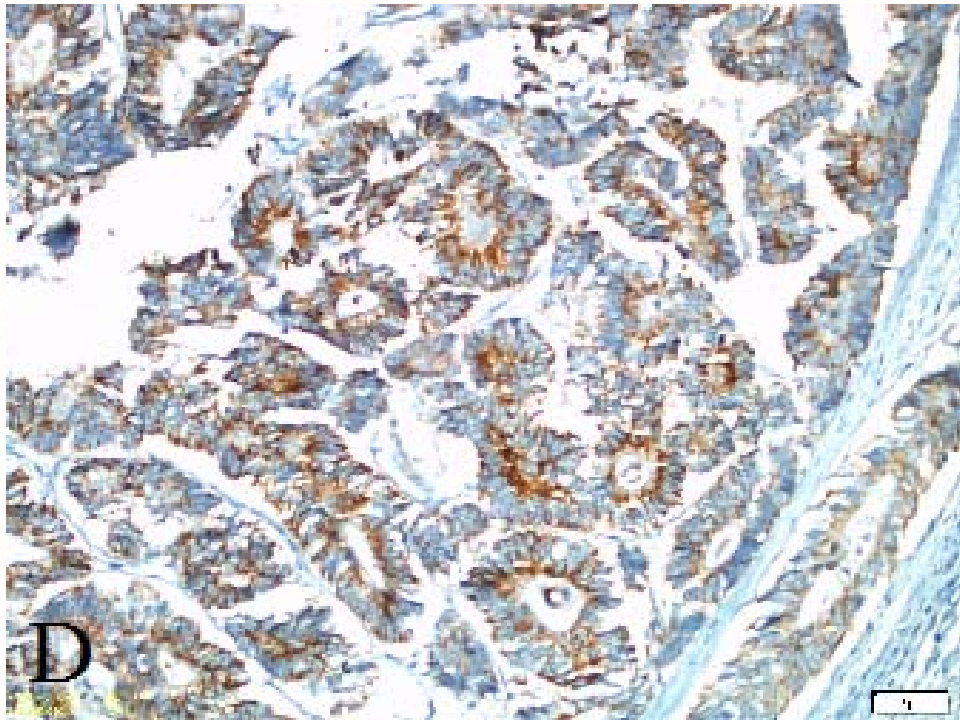
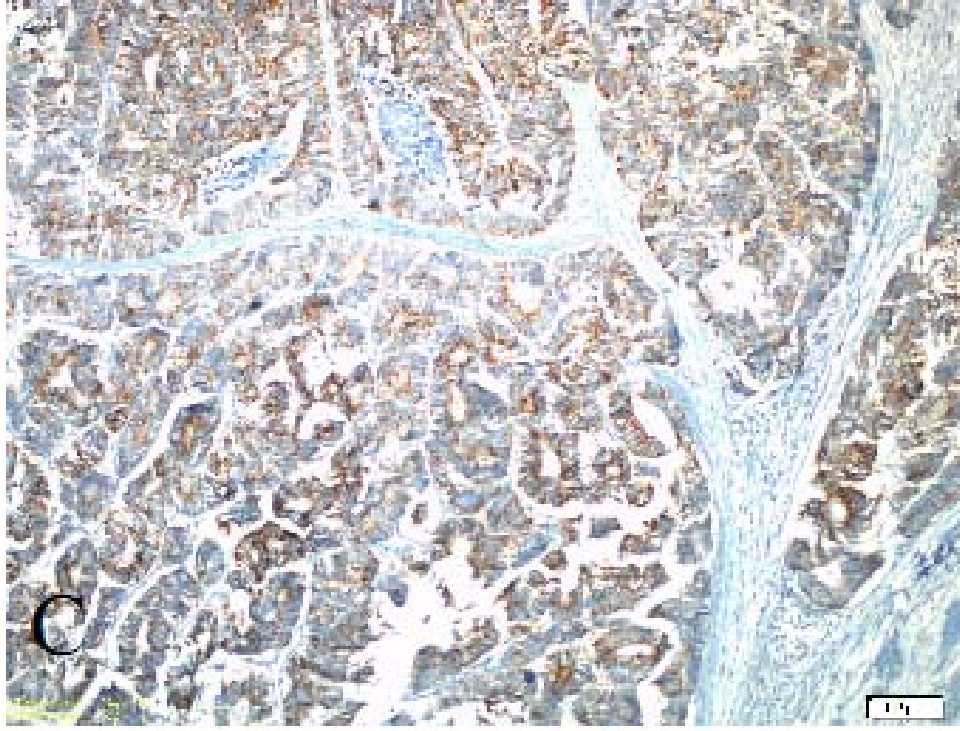
	N (%)
Cerrahi	
Yok	44 (15.4)
Küratif	186 (65.3)
Palyatif	55 (19.3)
Neoadjuvan kemoterapi	
Yok	175 (93.6)
Var	12 (6.4)
Adjuvan kemoterapi	
Yok	93 (49.9)
Var	94 (50.3)
Palyatif kemoterapi	
Yok	73 (52.9)
Var	65 (47.1)

Tablo 9. HER2 pozitifliği ile klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişki

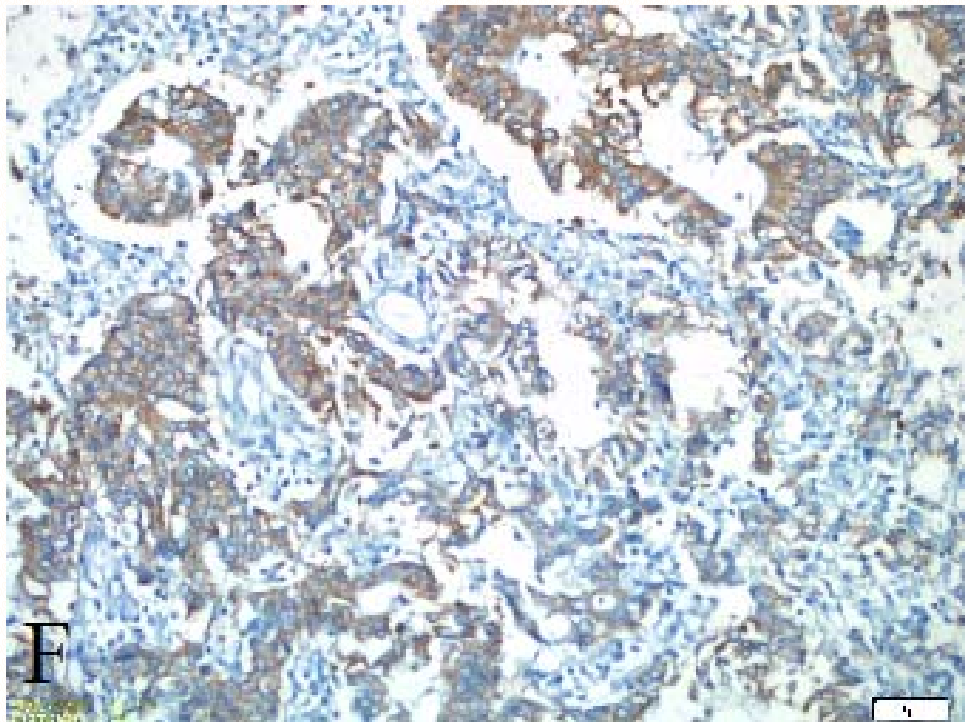
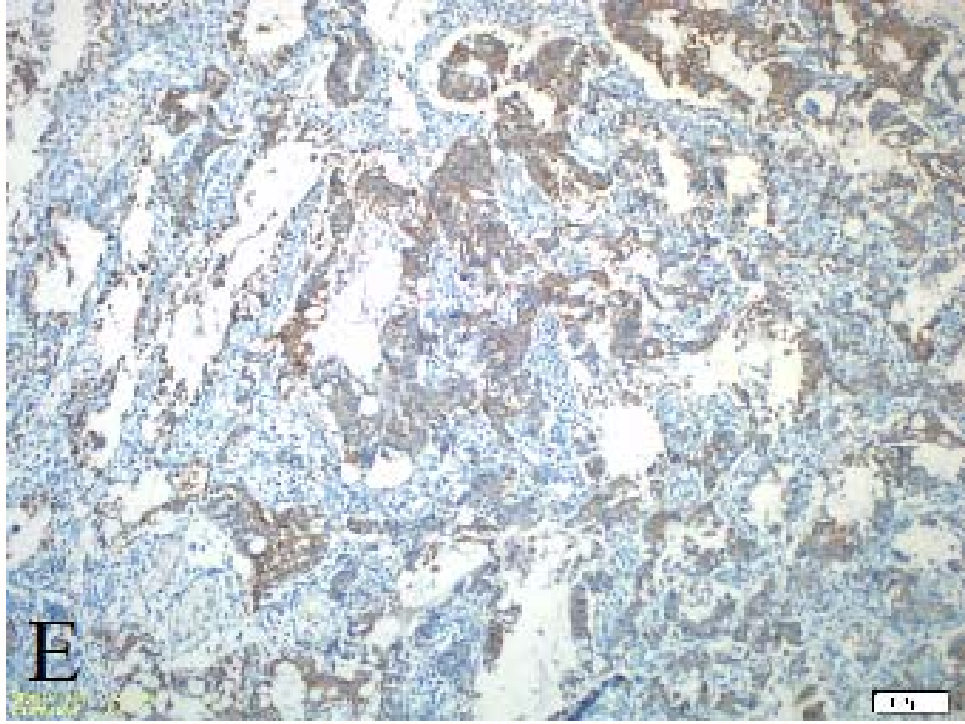
	HER2 (+) N (%)	HER2 (-) N (%)	p değeri
yaş (median)	63.8 yıl	61.6 yıl	0.33
cinsiyet			0.60
erkek	29 (14.4)	173 (85.6)	
kadın	10 (12)	73 (88)	
Evre			0.17
Evre I-II	13 (18.8)	56 (81.2)	
Evre III-IV	26 (12.3)	186 (87.7)	
T evresi			0.26
T1	5 (17.2)	24 (82.8)	
T2	4 (22.2)	14 (77.8)	
T3	3 (23.1)	10 (76.9)	
T4	19 (10.5)	162 (89.5)	
Lenf nodu metastazı			0.31
yok	9 (17.6)	42 (82.4)	
var	21 (12.1)	152 (87.9)	
Tümör çapı (median)	5.3 cm	5.8 cm	0.37
Metastaz			0.17
yok	16 (11)	129 (89)	
var	23 (16.7)	115 (83.3)	
Lokal nüks			0.10
yok	39 (%14.5)	230 (85.5)	
var	0	16 (100)	
Histopatoloji			0.013
adenokarsinom	31 (19.4)	129 (80.6)	
taşlı yüzük hücreli karsinom	3 (4.2)	69 (95.8)	
mikst adeno-taşlı yüzük hücreli	3 (10)	27 (90)	
diğer	2 (8.7)	21 (91.3)	
Grade			0.001
G1	9 (24.3)	28 (75.7)	
G2	18 (23.4)	59 (76.6)	
G3	11 (7.3)	139 (92.7)	
Lenfovasküler invazyon			0.38
yok	4 (18.2)	18 (81.8)	
var	15 (11.5)	115 (88.5)	
Perinöral invazyon			0.21
yok	0	11 (100)	
var	13 (12.7)	89 (87.3)	
Lokalizasyon			0.41
proksimal	10 (11.2)	79 (88.8)	
distal	26 (14.1)	158 (85.9)	
linitis plastica	3 (25)	9 (75)	
Lauren sınıflaması			0.075
diffüz	4 (6.9)	54 (93.1)	
intestinal	19 (16.7)	95 (83.3)	
mikst	0	4 (100)	
Borrmann sınıflaması			0.39
Tip 1	2 (16.7)	10 (83.3)	
Tip 2	10 (17.9)	46 (82.1)	
Tip 3	7 (10.4)	60 (89.6)	
Tip 4	3 (7.1)	39 (92.6)	



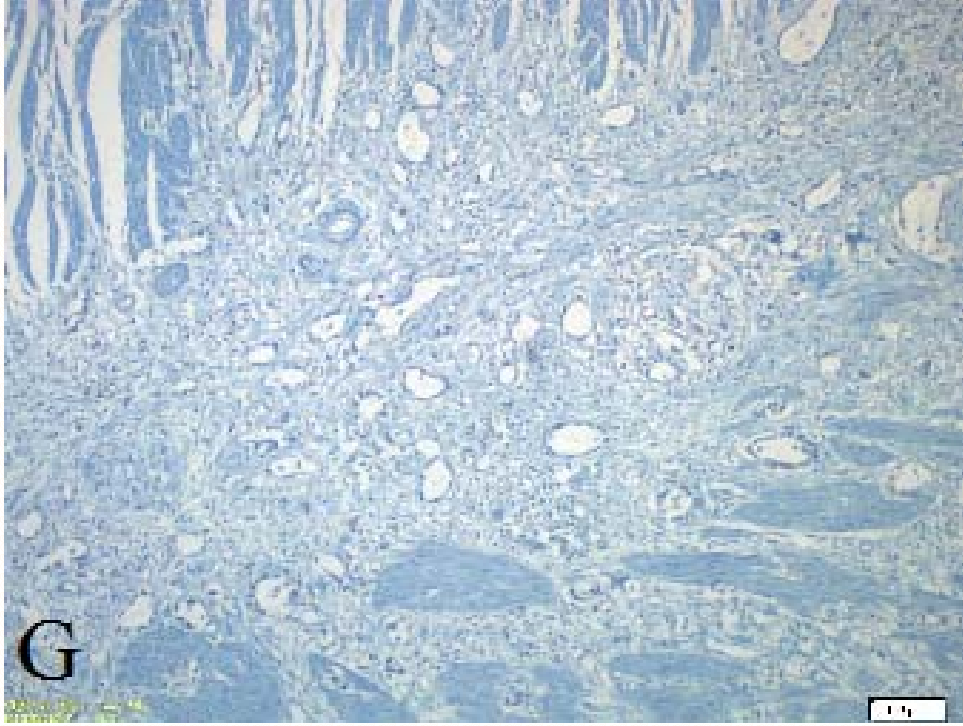
Şekil 1. Strept Avidin-Biotin boyama yöntemiyle HER2 için IHK skorelama örnekleri A ve B. Gastrik tümör alanının ≥ 10 'da güçlü bazolateral ve komplet membranöz reaktivite, IHK +3, (x100 ve x400)



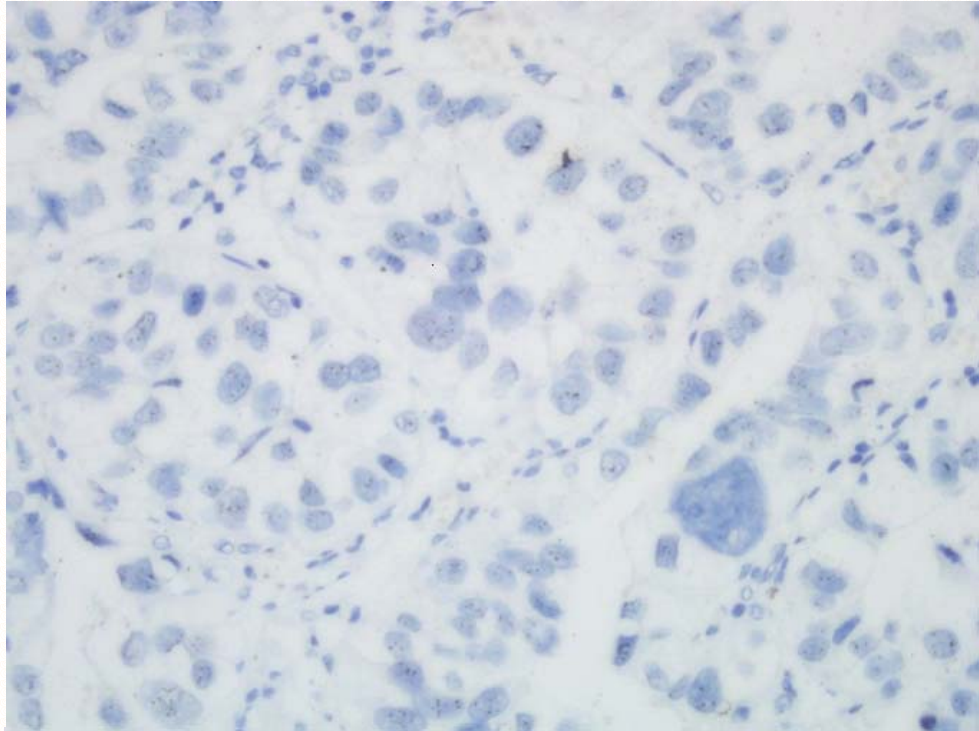
Şekil 1. C ve D. Gastrik tümör alanının $\geq 10'$ da zayıf-orta bazal ve lateral membranöz reaktivite, IHK +2, (x100 ve x200)



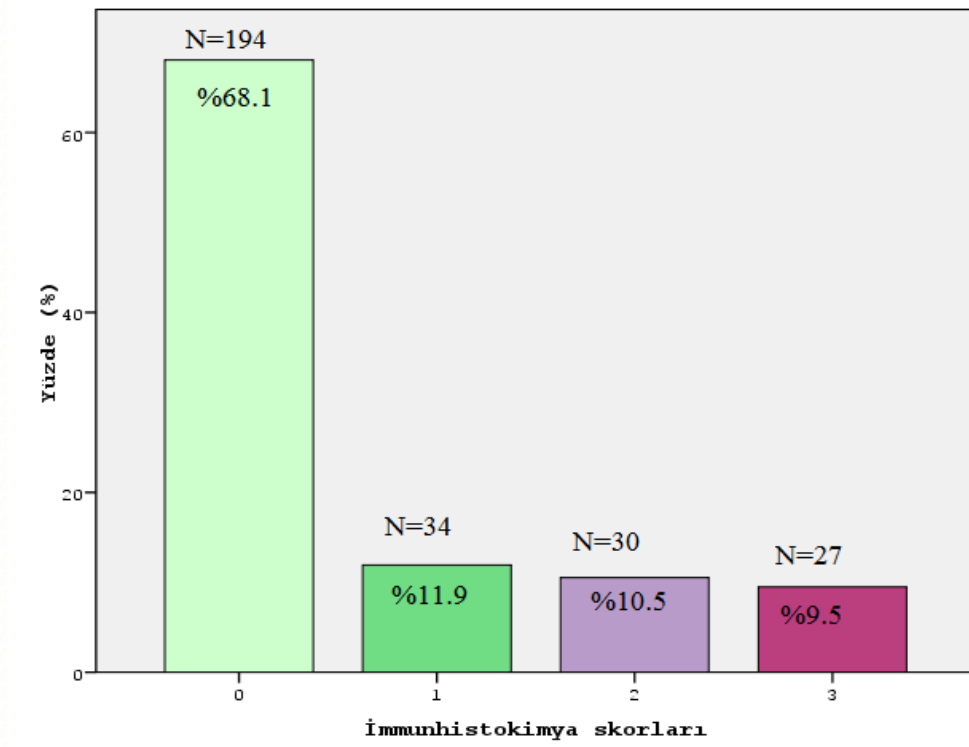
Şekil 1. E ve F. Gastrik tümör alanının $\geq 10'$ da çok zayıf membranöz reaktivite, IHK +1, (x100 ve x200)



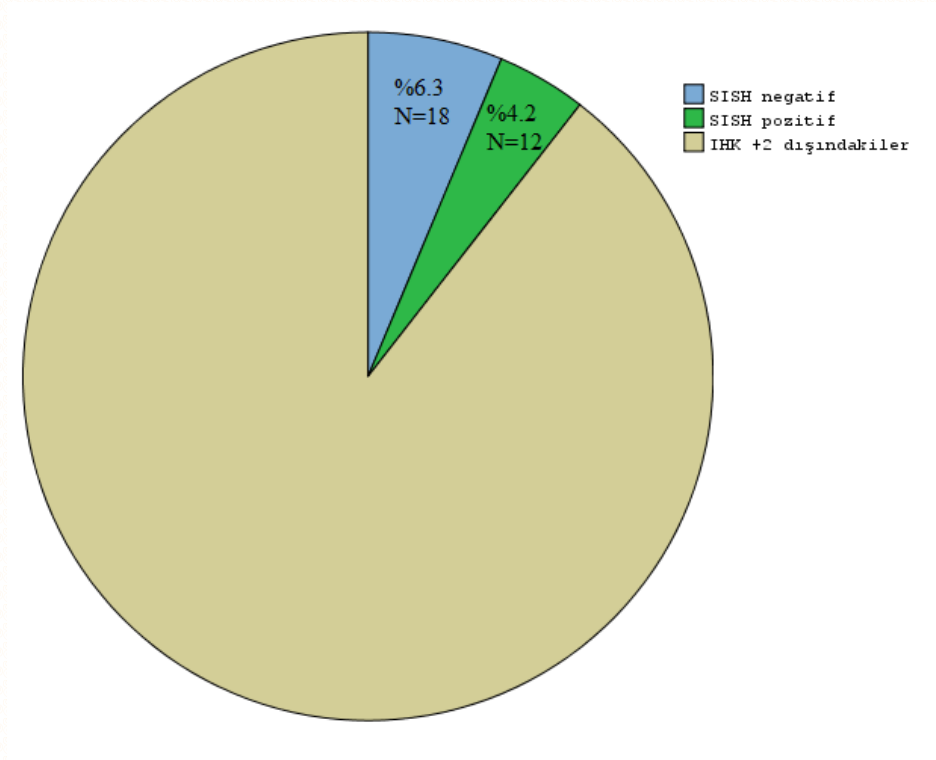
Şekil 1. G. Negatif membranöz reaktivite, IHK 0, (x100)



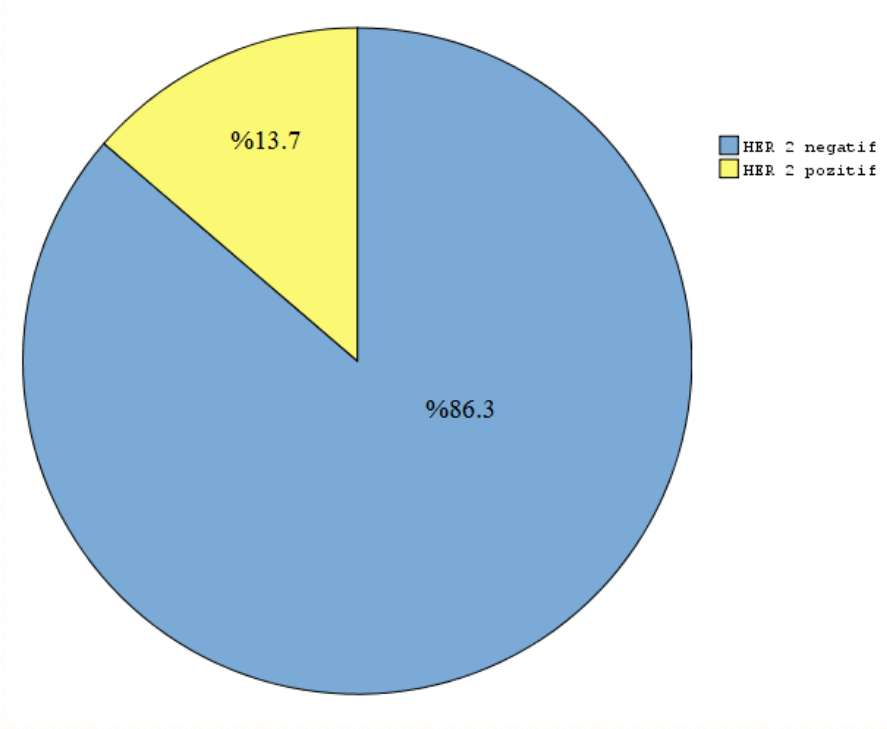
Şekil 2. Nükleuslarda siyah renkli HER2 gen sinyalleri izleniyor, SISH pozitif , (x400)



Şekil 3. Hastalarda immunhistokimyasal yöntemle saptanan HER2 oranları



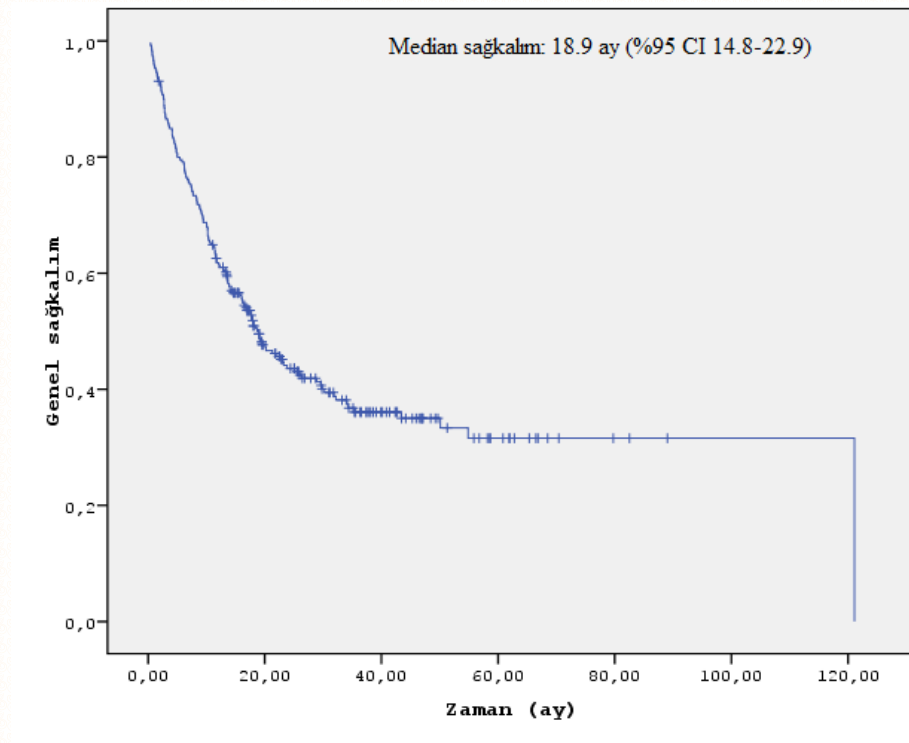
Şekil 4. IHC skoru +2 olan hastaların SISH ile değerlendirilmesi



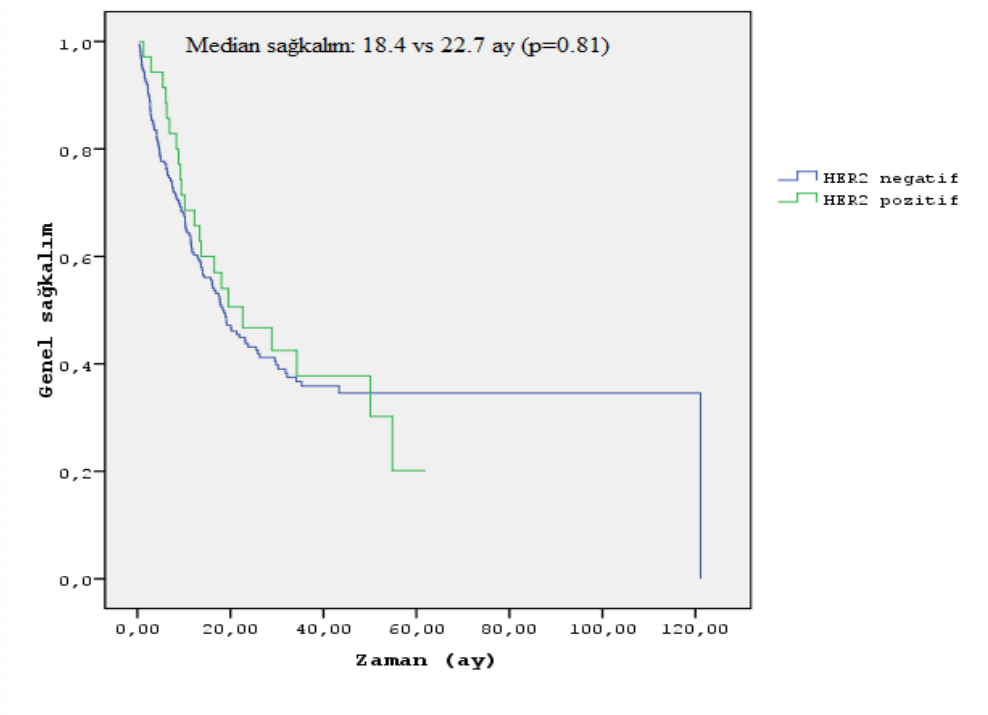
Şekil 5. IHK ve SISH ile HER2 pozitif saptanan hastaların oranı

Takipte 181 hasta ölmüştü; bunların 155'i (%85.6) progresif hastalık nedeniyle, 16'ı (%5.6) postoperatif komplikasyonlar nedeniyle, 1 tanesi akut böbrek yetmezliği, 3 tanesi vasküler komplikasyonlar nedeniyle (1 tanesi mezenter arter iskemisi, 1 tanesi pulmoner emboli, 1 tanesi akut myokard infarktüsü), 5 tanesi kemoterapiye bağlı yan etkiler nedeniyle (4 nötropenik ateş, 1 aritmi), 1 hasta ise ikinci primer malignite nedeniyle kaybedilmişti. Postoperatif komplikasyonlar nedeniyle kaybedilen hastalar hariç tutulduğunda hastaların median sağkalımları 18.9 aydı (%95 CI 14.8-22.9) (Şekil 6). HER2 pozitifliğiyle sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde HER2 pozitif hastaların median sağkalımı 22.7 ay (%95 CI 7.9-37.4), HER2 negatif hastaların median sağkalımı 18.4 aydı (%95 CI 14.5-22.3). HER2 ekspresyon durumunun sağkalım üzerine

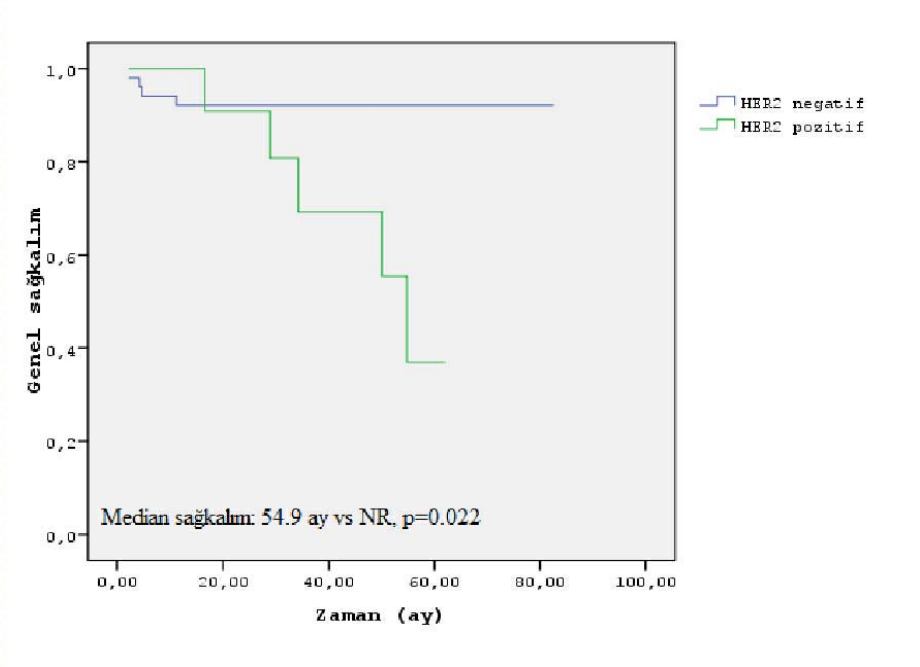
anlamlı etkisi saptanmadı ($p=0.81$) (Şekil 7). Evre I-II hastalarda HER2 pozitif olanların median sağkalım süresi 54.9 ay, HER2 negatif olanların ise median sağkalım süresine henüz ulaşılammıştı ($p=0.022$) (Şekil 8), evre III-IV hastalarda HER2 pozitif olan hastalarla HER2 negatif olan hastaların median sağkalım süreleri arasındaysa fark yoktu (12.3 vs 13.5 ay, $p=0.98$) (Şekil 9). Yine intestinal tip ve diffüz tip kanserlerde HER2 pozitifliğiyle sağkalım arasında ilişki yoktu (sırasıyla $p=0.32$, $p=0.17$). İyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve kötü diferansiye tümörlerde HER2 pozitif ve negatifliğinin sağkalımla ilişkisi yoktu (sırasıyla $p=0.53$, $p=0.75$, $p=0.57$).



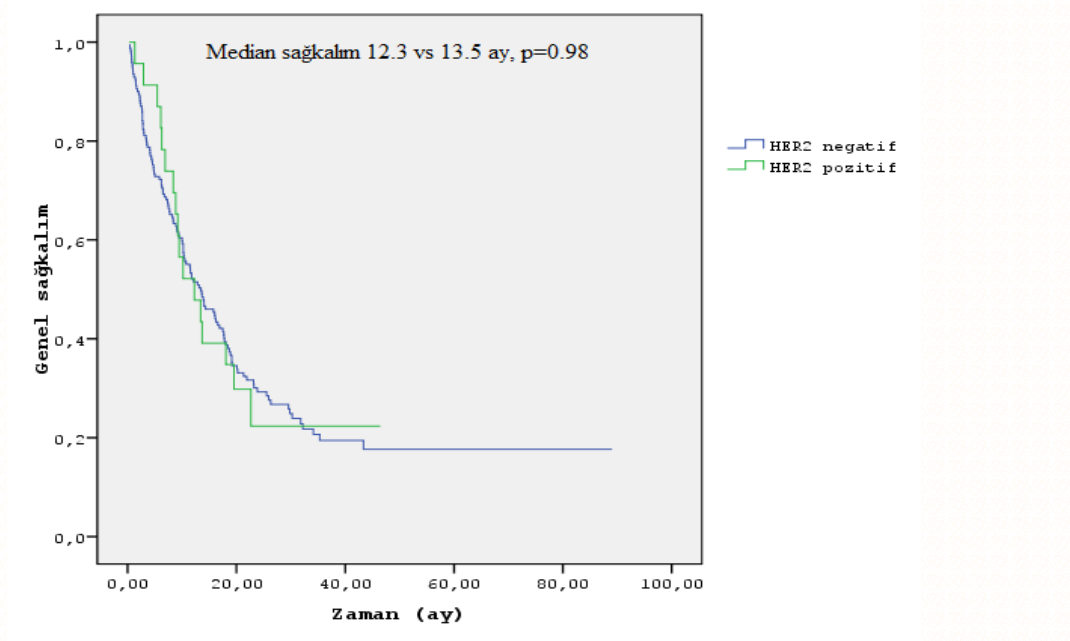
Şekil 6. Hastaların sağkalım süresi



Şekil 7. Hastaların HER2 negatif/pozitiflik durumuna göre sağkalım süreleri



Şekil 8. Erken evre mide kanserli hastalarda HER2 ekspresyon durumlarıyla sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 9. İleri evre mide kanserli hastalarda HER2 ekspresyon durumuyla sağkalım arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Gastrik ve gastroözefageal bileşke kanserlerinde tedavilerdeki yeni gelişmelere rağmen prognoz hala kötüdür. Bir çok hasta tanı aldığı sırada ileri evrede olup cerrahi olarak unrezektabl evrededir, palyatif kemoterapi ve radyoterapiden fayda elde edilse de genel sağkalım oldukça kısadır (median genel sağkalım 7-10 ay). Sağkalımın iyileştirilmesi için moleküler hedefe yönelik yeni ajanların etkinliği araştırılmaktadır. Bunlardan HER2 son günlerin araştırma gündemini oluşturmaktadır (207). Gastrik kanserlerde HER2 overekspresyonu ilk kez 1986 yılında bildirilmiştir (208). O günden bugüne kadar HER2 overekspresyonu ve prognozla ilgili bir çok çalışma yapılmıştır.

Gastrik kanserlerde bildirilen HER2 overekspresyonu %2-45 gibi geniş bir aralıktadır. Örnek büyüklüğünün küçük olması, hasta popülasyonundaki

farklılıklar, çalışmalarda kullanılan metod ve skorlamanın farklı oluşu bunda rol oynamaktadır (108, 112, 113, 209-212)

HER2 ekspresyonu histolojik tip ve tümör lokalizasyonuna göre farklılık göstermektedir. Çalışmalar intestinal tip gastrik kanserlerin diffüz tip gastrik kanserlere göre daha yüksek oranda HER2 pozitifliği gösterdiğini bildirmektedir. HER2 pozitiflik oranının intestinal tip gastrik kanserlerde %16-34, diffüz tip gastrik kanserlerde %2-7, mikst tipte ise %5-20 arasında olduğu bildirilmektedir. İntestinal tip gastrik kanserlerde HER2 ekspresyonunun neden daha fazla oranda olduğu konusunda ileri araştırmalar yapmak gereklidir. Bu farklılığın intestinal tip ve diffüz tip gastrik kanserlerin gelişimindeki farklı genetik değişiklikler ve yolların rol oynamasından kaynaklandığını ileri süren erken çalışmalar vardır (100, 108, 213-215). Çalışmalarda GEJC’de HER2 pozitiflik oranının gastrik kanserlerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (%24-35 vs %9.5-21) (100,108, 213,216).

HER2 ekspresyonunun gastrik kanserlerde histolojik tip ve tümör lokalizasyonu ile ilgili gösterdiği farklılıklar ToGA çalışmasında daha belirgin olarak ortaya konmuştur. Bu çalışmada HER2 pozitiflik oranı %22 olarak saptanmıştır (intestinal tip %34, diffüz tip %6, mikst tip %20, $p<0.001$). GEJC de HER2 pozitifliği %34 iken gastrik kanserlerde %20 bulunmuştur (110). 24 çalışmanın derlendiği bir makalede 6542 hastada ortalama HER2 pozitiflik oranı %19 olarak hesaplanmıştır (121).Bizim çalışmamızda HER2 pozitiflik oranı literatürle uyumlu olarak %13.7 bulundu. Bizim çalışmamızda da intestinal tip gastrik kanserli hastalarda HER2 pozitifliği diffüz tip kanserlere göre daha yüksek

orandaydı ($p=0.075$). İntestinal tipte %16.7, diffüz tipte %6.9, mikst tipte ise HER2 pozitifliği saptanmadı. Ancak literatürden farklı olarak proksimal ve distal kanserler arasında HER2 pozitifliği açısından fark yoktu. HER2 pozitifliği proksimal gastrik kanserlerde %11.2, distal gastrik kanserlerde %14.1, linitis plastikada %25'di ($p=0.41$) bulunmuştur.

Literatürdeki çalışmalarda HER2 ile yaş, cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet ile HER2 arasında bir bağlantı bulunmadı. HER2 overekspresyonunun tümörün evresi, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, lenfovasküler invazyon, tümör çapı, histopatolojik tip ile ilişkisini araştıran çalışmalarda sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Mizutani ve ark.'nın 226 hastayla yaptıkları çalışmada HER2 overekspresyonuyla invazyon derinliği, histolojik tip, büyüme paterni, karaciğer metastazı arasında korelasyon bulunmuştur. İleri evre, papiller nonskirröz tip karsinomlarda, iyi diferansiye karsinomlarda, lenf nodu ve karaciğer metastazı olanlarda HER2 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (217). Tanner ve ark.'nın 231 gastrik ve GEJC'li hastayla yaptıkları çalışmada HER2 overekspresyonuyla tanı sırasındaki klinik evre arasında ilişki bulunmamıştır (108). Yonemura ve ark.'nın 260 hastayla yaptıkları çalışmada HER2 ile tümör çapı, seroza invazyonu, lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ilişkili bulunmuştur (105). Tateishi ve ark. ile ve Motojima ve ark.'nın çalışmasında iyi diferansiye tümörlerde HER2 ekspresyonu daha yüksek oranda bulunmuştur (89,218). Yine Motojima'nın çalışmasında HER2 overekspresyonu evre ve invazyon derinliğiyle ilişkili bulunmuştur (89). Lee ve ark.'nın çalışmasında nodal metastaz ve evre ,

Pinto-de Sousa ve ark.'nın çalışmasında ise tümör lokalizasyonu ve venöz invazyon ile HER2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (219,220). Bizim çalışmamızda ise tümör çapı, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lokal nüks, uzak organ metastazı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, Borrmann tipiyle HER2 pozitifliği arasında ilişki bulunmadı.

Mide kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda HER2 overekspresyonunun iyi diferansiye adenokarsinomlarda, az diferansiye adenokarsinoma göre daha sık olarak gözlendiği belirlenmiştir (221-223). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde iyi diferansiye (%24.5) ve orta derecede diferansiye tümörlerde (%23.4) kötü diferansiye (%7.3) tümörlere göre HER2 pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Ayrıca pür adenokarsinomlarda (%19.4), taşlı yüzük hücreli karsinom (%4.2), mikst adeno-taşlı yüzük hücreli karsinom (%10) ve diğer histolojik tiplere göre HER2 pozitiflik oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.013$).

Yapılan ilk çalışmalarda gastrik kanserlerde HER2'nin prognoz üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (218,219,225,226). Tateishi ve ark.'nın 179 hastayla yaptıkları çalışmada HER2 pozitifliği %12 oranında saptanmış; HER2 pozitif ve negatif hastaların 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında %57'e karşın %59 bulunmuş ve prognostik bir faktör olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (218). Lee ve ark.'nın lokal ileri küratif gastrik rezeksiyon yapılan 225 hastayla yaptıkları çalışmada hastaların %27.4'ünde HER2 overekspresyonu saptanmış; HER2 pozitif hastaların sağkalım süreleri negatif olanlara göre daha kısa bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. 5 yıllık sağkalım oranları

HER2 pozitif hastalarda %49, HER2 negatif hastalarda %54 ($p=0.08$) bulunmuştur (219). Sasano ve ark.nın yaptığı çalışmada HER2 overekspresyon oranı %27 bulunmuş ancak prognozla ilişki saptanmamıştır (225). Ohguri ve ark.nın 136 primer gastrik karsinom ve 50 metastatik lenf noduna ait parafin bloklarla yaptıkları çalışmada primer gastrik karsinom örneklerinde %25.7, metastatik lenf nodlarında %44 oranında HER2 ekspresyonu saptamışlar ancak 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında HER2 pozitif ve negatif hastalar arasında sağkalım farkı bulamamışlardır (226).

Ancak bazı çalışmalarda ise HER2 overekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (92,105,108,217,220,221,223,224,227). Motojima ve ark.nın küratif rezeksiyon uygulanan 120 gastrik kanserli hastayla yaptıkları çalışmada HER2 pozitiflik oranı %27.5 olup bu hastaların sağkalım süreleri HER2 negatif hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca iyi diferansiye tümörlerde HER2 pozitif olan hastaların iyi difensiye HER2 negatif hastalara göre sağkalımlarının anlamlı olarak daha kısa olduğu ($p<0.001$), ancak kötü diferansiye tümörlerde HER2 pozitifliğinin sağkalımı etkilemediği saptanmıştır. Bu çalışmada HER ekspresyonu sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (92). Yonemura ve ark.nın 260 gastrik kanserli hastayla yaptıkları çalışmada HER2 pozitifliği %11.9 olup, HER2 pozitif hastaların relatif ölüm riskinin HER2 negatiflere göre 5 kat arttığı ve HER2 ekspresyonunun bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (105). Taner ve ark.nın 231 gastrik ve GEJC'li hastayla yaptıkları çalışmada HER2 amplifikasyon varlığının kısa sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir ($p=0.0089$) (108). Mizutani

ve ark.nın çalışmasında erken gastrik kanserlerde HER2 pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu ancak ileri evre gastrik kanserlerde HER2 ekspresyonunun prognozla ilgili olmadığı bildirilmiştir (217). Ancak şu ana kadar yapılan büyük çalışmalardan biri olan Grabsch ve ark.nın 924 gastrik kanserli hastayla yaptıkları çalışmada HER2 ekspresyonunun prognozla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (112).

Bizim çalışmamızda HER2 pozitif hastaların median sağkalımı 22.7 ay (%95 CI 7.9-37.4), HER2 negatif hastaların median sağkalımı ise 18.4 aydı (%95 CI 14.5-22.3). HER2 ekspresyon durumunun sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p=0.81$). Ancak erken evre hastalarda HER2 pozitif olanların sağkalım süreleri HER2 negatif olanlara göre anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0.022$). İleri evre hastalardaysa HER2 pozitifliğinin sağkalım üzerine etkisi saptanmadı ($p=0.98$).

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda gastrik ve gastro-özefageal bileşke kanserlerinde HER2 pozitiflik oranı %13.7 olup literatürde bildirilen oranlara yakındı.
2. HER2 pozitifliği ile hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, tümörün invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lokal nüks, uzak organ metastazı gelişimi, Borrmann tipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı.
3. HER2 pozitifliği tümörün histopatolojik tipiyle ilişkili bulundu. Adenokarsinomlarda %19.4, mikst adenokarsinom-taşlı yüzük hücreli karsinomlarda %10, taşlı yüzük hücreli karsinomlarda ise %4 oranında HER2 pozitifliği saptandı ($p=0.013$)
4. HER2 pozitifliği ile Lauren klasifikasyonu ilişkili bulundu. İntestinal tip tümörlerde %16.7, diffüz tip tümörlerde %6.9 oranında HER2 pozitifliği, mikst tip tümörlerde HER2 pozitifliği saptanmadı ($p=0.075$).
5. İyi ve orta derecede diferansiye tümörlerde kötü diferansiye tümörlere göre HER2 pozitifliği anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$).
6. Erken evre ve ileri evre gastrik kanser ve GEJC’de HER2 pozitifliği arasında anlamlı fark yoktu.
7. HER2 pozitif ve HER2 negatif hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak erken evre kanserlerde gastrik kanser ve GEJC’de HER2 pozitifliği olan hastaların sağkalımları anlamlı derecede daha kısaydı ($p=0.022$). İleri evre gastrik kanser ve GEJC’de ise HER2 pozitifliğinin sağkalım üzerine etkisi yoktu.

7. KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer (IARC).
<http://www.dep.iarc.fr/globocan>
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.
Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69-90.
3. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1991;41:19-36.
4. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. Arch Surg 1994;129:381-388.
5. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61:212-236.
6. World Cancer Report. Stewart BW, Kleihues P (Eds), IARC Press, Lyon 2003.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Daire Başkanlığı, 2004-2006 Türkiye Kanser İnsidansı. <http://www.kanser.gov.tr>
8. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. J Natl Cancer Inst 1968; 40:43-68.
9. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. J Natl Cancer Inst 1972; 49:969-988.

10. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991;265:1287-1289.
11. Cady B, Rossi RL, Silverman ML, Piccione W, Heck TA. Gastric adenocarcinoma. A disease in transition. Arch Surg. 1989;124:303-308.
12. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma and gastric cardia. Br J Cancer 1990;62:440-443.
13. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. Gastroenterology 1984; 86:461-467.
14. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. J Natl Cancer Inst 1998;90:150-155.
15. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1999;340:825-831.
16. Zhang ZF, Kurtz RC. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: the role of diet. Nutr Cancer 1997;27:298-309.
17. Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:761-768.

18. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1277-1284.
19. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:97-102.
20. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol* 1965;64:31-49.
21. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-1179.
22. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-2379.
23. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
24. Enroth H, Kraaz W, Engstrand L, Nyrén O, Rohan T. *Helicobacter pylori* strain types and risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:981-985.
25. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.

26. Queiroz D, Mendes E, Rocha G. CagA-positive *Helicobacter pylori* and risk for developing gastric carcinoma in Brazil. *Int J Cancer* 1998;78:135-139.
27. Hansson LE, Baron J, Nyrén O, Bergström R, Wolk A, Adami HO. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1994;57:26-31.
28. Chow WH, Swanson C, Lissowska J, et al. Risk of stomach cancer in relation to consumption of cigarettes, alcohol, tea, and coffee in Warsaw, Poland. *Int J Cancer* 1999;81:871-876.
29. Ji BT, Chow WH, Yang G, et al. The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer* 1996;77:2449-2457.
30. Tsubono Y, Nishino Y, Komatsu S, et al. Green tea and risk of gastric cancer in Japan. *N Engl J Med* 2001;344:632-636.
31. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:41-55.
32. Kai M, Luebeck EG, Moolgavkar S. Analysis of the incidence of solid cancer among atomic bomb survivors using a two-stage model of carcinogenesis. *Radiat Res* 1997;148:348-358.
33. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:111-127.

34. Fenoglio-Preiser C, Carnerio P, Correa P, et al. In: Hamilton R, Aaltonen LA eds. Tumours of the Digestive System. 1st ed. Lyon: IARC, 2000:37-52.
35. Lewin JK, Appelman HD. Carcinoma of the stomach. In: Rosai J SL, eds. Tumors of the esophagus and stomach. Washington, 1995:245.
36. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-3044.
37. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 Suppl 1:S8-S22.
38. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004; 203:681-687.
39. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255-261.
40. Koriyama C, Akiba S, Corvalan A, et al. Histology-specific gender, age and tumor-location distributions of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Japan. *Oncol Rep* 2004; 12:543-547.
41. Carrascal E, Koriyama C, Akiba S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Cali, Colombia. *Oncol Rep* 2003; 10:1059-1062.

42. Corvalan A, Koriyama C, Akiba S, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma is associated with location in the cardia and with a diffuse histology: a study in one area of Chile. *Int J Cancer* 2001; 94:527-530.
43. Machado JC, Soares P, Carneiro F, et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 1999; 79:459-465.
44. Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics, Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds), IARC Press, Lyon, France 2000.
45. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2:58-60.
46. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-6740.
47. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54:1536-1540.
48. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:187-194.
49. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 1996; 56:3238-3243.

50. Pignatelli B, Bancel B, Estève J, et al. Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7:439-447.
51. Chaturvedi R, Asim M, Romero-Gallo J, et al. Spermine oxidase mediates the gastric cancer risk associated with *Helicobacter pylori* CagA. *Gastroenterology* 2011;141:1696-1708.
52. Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003; 299:1582-1585.
53. de Sablet T, Piazzuelo MB, Shaffer CL, et al. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. *Gut* 2011; 60:1189-1195.
54. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut* 1992; 33:429-431.
55. Loh JT, Shaffer CL, Piazzuelo MB, et al. Analysis of *cagA* in *Helicobacter pylori* strains from Colombian populations with contrasting gastric cancer risk reveals a biomarker for disease severity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:2237-2249.
56. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol* 2003; 14:1705-1713.
57. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392:402-405.

58. Barber M, Murrell A, Ito Y, et al. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2008;216:295-306.
59. Yasui W, Sentani K, Motoshita J, Nakayama H. Molecular pathobiology of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95:225-231.
60. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer* 2001; 4:113-121.
61. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2979-2990.
62. Churin Y, Al-Ghoul L, Kepp O, Meyer TF, Birchmeier W, Naumann M. Helicobacter pylori CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response. *J Cell Biol* 2003; 161:249-255.
63. Morgan C, Jenkins GJ, Ashton T, et al. Detection of p53 mutations in precancerous gastric tissue. *Br J Cancer* 2003; 89:1314-1319.
64. Shiao YH, Rugge M, Correa P, Lehmann HP, Scheer WD. p53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol* 1994; 144:511-517.
65. Najjar Sadeghi R, Azimzadeh P, Vahedi M, et al. Profile and frequency of p53 gene alterations in gastritis lesions from Iran. *Digestion* 2011;83:65-75.

66. Yokozaki H, Shitara Y, Fujimoto J, Hiyama T, Yasui W, Tahara E. Alterations of p73 preferentially occur in gastric adenocarcinomas with foveolar epithelial phenotype. *Int J Cancer*. 1999;83:192-196.
67. Tomkova K, Belkhiri A, El-Rifai W, Zaika AI. P73 isoforms can induce T-cell factor-dependent transcription in gastrointestinal cells. *Cancer Res* 2004;64:6390-6393.
68. Ushiku T, Chong JM, Uozaki H, et al. p73 gene promoter methylation in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 120:60-66.
69. Li JH, Shi XZ, Lv S, Liu M, Xu GW. Effect of *Helicobacter pylori* infection on p53 expression of gastric mucosa and adenocarcinoma with microsatellite instability. *World J Gastroenterol* 2005; 11:4363-4366.
70. Ashktorab H, Ahmed A, Littleton G, et al. p53 and p14 increase sensitivity of gastric cells to *H. pylori*-induced apoptosis. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1284-1291.
71. Yokozaki H, Shitara Y, Fujimoto J, Hiyama T, Yasui W, Tahara E. Alterations of p73 preferentially occur in gastric adenocarcinomas with foveolar epithelial phenotype. *Int J Cancer* 1999; 83:192-196.
72. Ushiku T, Chong JM, Uozaki H, et al. p73 gene promoter methylation in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 120:60-66.

73. Tomkova K, El-Rifai W, Vilgelm A, Kelly MC, Wang TC, Zaika AI. The gastrin gene promoter is regulated by p73 isoforms in tumor cells. *Oncogene*. 2006;25:6032-6.
74. Fang DC, Luo YH, Yang SM, i Xa, Ling XL, Fanng L. Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. *World J gastroenterol* 2002;8:787-791
75. Nakatsuru S, Yanagisawa A, Furukawa Y, et al. Somatic mutations of the APC gene in precancerous lesion of the stomach. *Hum Mol Genet* 1993;2:1463-1465.
76. Wu MS, Shun CT, Wang HP, Lee WJ, Wang TH, Lin JT. Loss of pS2 protein expression is an early event of intestinal-type gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:278-282.
77. Leung WK, Yu J, Chan FK, et al. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *J Pathol* 2002; 197:582-588.
78. Bani-Hani KE, Almasri NM, Khader YS, Sheyab FM, Karam HN. Combined evaluation of expressions of cyclin E and p53 proteins as prognostic factors for patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:1447-1453.
79. Sun Y, Li JY, He JS, Zhou LX, Chen K. Tissue microarray analysis of multiple gene expression in intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma of the stomach. *Histopathology* 2005; 46:505-514.

80. Takano Y, Kato Y, van Diest PJ, Masuda M, Mitomi H, Okayasu I. Cyclin D2 overexpression and lack of p27 correlate positively and cyclin E inversely with a poor prognosis in gastric cancer cases. *Am J Pathol* 2000; 156:585-595.
81. Devereux TR, Stockton P, Sun K, et al. Loss of E-cadherin expression in gastric intestinal metaplasia and later stage p53 altered expression in gastric carcinogenesis. *Exp Toxicol Pathol* 2001; 53:237-246.
82. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. Risk prediction of gastric cancer by analysis of aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelium. *Digestion* 2007; 75:54-61.
83. Perri F, Cotugno R, Piepoli A, et al. Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of H. Pylori infected patients and effect of eradication. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1361-1371.
84. Nakajima T, Maekita T, Oda I, et al. Higher methylation levels in gastric mucosae significantly correlate with higher risk of gastric cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2317-2321.
85. Leung WK, Man EP, Yu J, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on methylation status of E-cadherin gene in noncancerous stomach. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3216-3221.
86. Bernal C, Aguayo F, Villarroel C, et al. Reprimo as a potential biomarker for early detection in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6264-6269.

87. Clements WM, Wang J, Sarnaik A, et al. beta-Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer. *Cancer Res* 2002; 62:3503-3506.
88. Lowy AM, Clements WM, Bishop J, et al. beta-Catenin/Wnt signaling regulates expression of the membrane type 3 matrix metalloproteinase in gastric cancer. *Cancer Res* 2006; 66:4734-4741.
89. Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y, et al. Helicobacter pylori CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene* 2007; 26:4617-4626.
90. Hlubek F, Spaderna S, Schmalhofer O, Jung A, Kirchner T, Brabletz T. Wnt/FZD signaling and colorectal cancer morphogenesis. *Front Biosci* 2007; 12:458-470.
91. Yonemura Y, Takamura H, Ninomiya I, et al. Interrelation between transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in advanced gastric cancer. *Oncology* 1992;49: 157-161.
92. Motojima K, Furui J, Kohora N, Izawa K, Kanematsu T, Shiku H. C-erbB-2 expression in well differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery* 1994;115: 349-354.
93. Study Group of Millennium Genome Project for Cancer, Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, et al. Genetic variation in PSCA is

associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Nat Genet* 2008; 40:730-740.

94. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signaling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur. J. Cancer* 2001;37 Suppl 4:S3–S8.

95. Barnes CJ, Kumar R. Epidermal growth factor receptor family tyrosine kinases as signal integrators and therapeutic targets. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:301-307.

96. Riese DJ. 2nd, Stern DF. Specificity within the EGF family/ErbB receptor family signaling network. *Bioessays* 1998;20: 41-48.

97. Shepard HM, Brdlik CM, Schreiber H. Signal integration: a framework for understanding the efficacy of therapeutics targeting the human EGFR family. *J Clin Invest.* 2008;118:3574-3581.

98. Rowinsky EK. Signal events: cell signal transduction and its inhibition in cancer. *Oncologist* 2003; 8 Suppl 3:5-17.

99. Park JW, Neve RM, Szollosi J, Benz CC. Unraveling the biologic and clinical complexities of HER2. *Clin Breast Cancer.* 2008;8:392-401.

100. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol.* 2008;19:1523-1529.

101. Gamboa-Dominguez A, Dominguez-Fonseca C, Quintanilla-Martinez L, et al. Epidermal growth factor receptor expression

- correlates with poor survival in gastric adenocarcinoma from Mexican patients: a multivariate analysis using a standardized immunohistochemical detection system. *Mod. Pathol.* 2004;17:579–587.
102. Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2008;15:69-79.
 103. Matsubara J, Nishina T, Yamada Y, et al. Impacts of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2008;98:832-839.
 104. Sakai K, Mori S, Kawamoto T, et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77:1047-1052.
 105. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short-term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res.* 1991;51:1034-1038.
 106. Ishida T, Tsujisaki M, Hanzawa Y, et al. Significance of erbB-2 gene product as a target molecule for cancer therapy. *Scand J Immunol.* 1994;39:459-466.
 107. Tokunaga A, Onda M, Okuda T, et al. Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor and c-erbB-2 in human gastric cancer. *Cancer* 1995;75:1418-1425.

108. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol.* 2005;16:273–278.
109. De Vita, F. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer: a new therapeutic target. *Cancer Treat Rev.* 2010;36 Suppl 3:S11-15.
110. Bang, YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
111. Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol Rep.* 2006;15, 65-71.
112. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, Gabbert HE, Müller W. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value-conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol.* 2010;32:57-65.
113. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.

114. Park YS, Hwang HS, Park HJ, et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol.* 2012;43:413-22.
115. Fornaro L, Lucchesi M, Caparello C, et.al. Anti-HER agents in gastric cancer: from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:369-383.
116. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. *Semin. Oncol.* 2000;27:46-52.
117. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2000;18:3651-3664.
118. Bartlett JM, Going JJ, Mallon EA, et al. Evaluating HER2 amplification and overexpression in breast cancer. *J Pathol.* 2001;195:422-428.
119. Jimenez RE, Wallis T, Tabaszka P, Visscher DW. Determination of Her-2/neu status in breast carcinoma: comparative analysis of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. *Mod Pathol.* 2000;13, 37-45.
120. Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, et al. HER-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of

immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol.* 2001;19:354-363.

121. Jørgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology* 2010;78:26-33.

122. Bang Y. et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol.* 2009;27 Suppl 15:a4556.

123. Boers JE, Meeuwissen H, Methorst N. HER2 status in gastro-oesophageal adenocarcinomas assessed by two rabbit monoclonal antibodies (SP3 and 4B5) and two in situ hybridization methods (FISH and SISH). *Histopathology* 2011;58:383-394.

124. Chung HC, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer (GC): results of the ToGA trial screening programme and recommendations for HER2 testing. *Eur J Cancer* 2009;364 Suppl7:a6511.

125. Okines AF, Cunningham D. Trastuzumab in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:1949-1959.

126. Rüschoff JR, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch.* 2010;457:299-307

127. Roder JD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from

gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. Cancer 1998;82:621-631.

128. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. Ann Surg. 2000;232:362-671.

129. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, et al. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. Cancer 1999;86:553-558.

130. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, et al. Comparative evaluation of gastric carcinoma staging: Japanese classification versus new american joint committee on cancer/international union against cancer classification. Ann Surg Oncol. 2004 ;11:203-206.

131. Adachi Y, Kamakura T, Mori M, Baba H, Maehara Y, Sugimachi K. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. Br J Surg 1994;81:414-416.

132. Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, Kawabata T, Sugasawa H, Mochizuki H. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. World J Surg 2003;27:330-333.

133. de Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A, Laterza E, Genna M, Cordiano C. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:1604-1607.
134. Jatzko GR, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM. A 10-year experience with Japanese-type radical lymph node dissection for gastric cancer outside of Japan. *Cancer* 1995;76:1302-1312.
135. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the “different disease” hypothesis. *Cancer* 2000;88:921-932.
136. Mullaney PJ, Wadley MS, Hyde C, et al. Appraisal of compliance with the UICC/AJCC staging system in the staging of gastric cancer. *Union Internacional Contra la Cancrum/American Joint Committee on Cancer. Br J Surg* 2002;89:1405-1408.
137. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-1459.
138. Rudiger SJ, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
139. Hermanek P. Prognostic factors in stomach cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:241-246.

140. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English edition. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
141. Fein R, Kelsen DP, Geller N, Bains M, McCormack P, Brennan MF. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: prognostic factors and results of therapy. *Cancer* 1985; 56:2512-2518.
142. Nanus DM, Kelsen DP, Niedzwiecki D, et al. Flow cytometry as a predictive indicator in patients with operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1105-1112.
143. Korenaga D, Okamura T, Saito A, Baba H, Sugimachi K. DNA ploidy is closely linked to tumor invasion, lymph node metastasis, and prognosis in clinical gastric cancer. *Cancer* 1988; 62:309-313.
144. Harrison JD, Morris DL, Ellis IO, Jones JA, Jackson I. The effect of tamoxifen and estrogen receptor status on survival in gastric carcinoma. *Cancer* 1989; 64:1007-1010.
145. Sugiyama K, Yonemura Y, Miyazaki I. Immunohistochemical study of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in gastric carcinoma. *Cancer* 1989; 63:1557-1561.
146. Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, et al: Expression of e-erb B-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immunoreactivity for e-erb B-2 protein is an independent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1991; 67:2914-2918.

147. Hiron DA, West KP. An evaluation of the prognostic significance of HLA-DR expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1990; 66:1154-1157.
148. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1839-1844.
149. Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992;79: 241-244.
150. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199:880-886.
151. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg*. 2006;93:559-563.
152. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. D2 lymphadenectomy alone or with paraaortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-462.
153. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309-315.
154. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the

randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:439-49.

155. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340: 908-914.

156. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347:995-999.

157. Memon MA, Khan S, Yunus RM et al. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc* 2008;22:1781-1789.

158. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.

159. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.

160. Kim S, Lim DH, Lee J et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-1285.

161. Jansen EP, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4509-4517.
162. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34: 1208-1216.
163. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820.
164. Ajani JA, Winter K, Okawara GS et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904):quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.
165. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-856.
166. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3: CD004064.
167. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with

cisplatin and fluorouracil as firstline therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.

168. Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-1457.

169. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.

170. Starling N, Rao S, Cunningham D et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3786-3793.

171. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/ cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.

172. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 2008;26:1435-1442.

173. Okines AF, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol 2009;20:1529-1534.

174. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011;47:2306-2314.

175. Tey J, Back MF, Shakespeare TP et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:385-388.

176. Ku GY, Ilson, DH. Esophagogastric cancer: targeted agents. Cancer Treat Rev. 2010;36:235-248.

177. Pinto, C. Di Fabio F, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). Ann Oncol. 2007;18:510-517.

178. Han, SW, Oh DY, Im SA, et al. Phase II study and biomarker analysis of cetuximab in combination with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2009;100:298-304.
179. Lordick F, Lubber P, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010;102:500-505.
180. Kim C, Lee JL, Ryu MH, et al. A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011;29:366-373.
181. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer* 2009;101:1261-1268.
182. Enzinger PC, Burtness B, Hollis D, et al. CALGB 80403/ECOG 1206: a randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:15s, (suppl; abstr 4006).
183. Moehler M, Mueller A, Trarbach T, et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in

advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol*. 2011;22:1358-366.

184. Yeh K, Hsu C, Lin C et al. Phase II study of cetuximab plus weekly cisplatin and 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for the first-line treatment of advanced gastric cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27:15s, (suppl; abstr 4567).

185. Zhang X, Xu J, Shen I, et al. A phase II study of cetuximab with cisplatin and capecitabine as first-line treatment in advanced gastric cancer. *Proceedings ASCO 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium* Abstract no: LBA39.

186. Woell E, Greil R, Eisterer W, et al. Oxaliplatin, irinotecan, and cetuximab in advanced gastric cancer. First efficacy results of a multicenter phase II trial of the AGMT. *J Clin Oncol* 2009;27:15s, (suppl; abstr 4538).

187. Stein A, Al-Batran SE, Arnold D, et al. Cetuximab with irinotecan as salvage therapy in heavily pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proceedings ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium* Abstract no:47.

188. Ku GY, Shah MA, Tang LH, et al. Cetuximab (C225) plus irinotecan/cisplatin (CPT/CDDP) for CPT/CDDP-refractory esophageal cancer [abstract]. *Proceedings ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium* Abstract no:54.

189. Tebbutt N, Sourjina T, Strickland AH, et al. ATTAX2—docetaxel plus cetuximab as second-line treatment for docetaxel refractory oesophago-gastric cancer: final results of a multi-center phase II trial by the AGITG. Proceedings ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract no: 87.
190. Schønnemann K, Bjerregaard JK, Jensen AH, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan as second-line therapy to patients with platinum-resistant gastroesophageal cancer. Proceedings ASCO 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract no:73.
191. Park SR, Kook MC, Choi IJ, et al. Predictive factors for the efficacy of cetuximab plus chemotherapy as salvage therapy in metastatic gastric cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65:579-87.
192. Okines AF, Ashley SE, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:3945-3950.
193. Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:2213-2219.

194. Kim YH, Sasaki Y, Lee KH, et al. Randomized phase II study of nimotuzumab, an anti-EGFR antibody, plus irinotecan in patients with 5-fluorouracil-based regimen-refractory advanced or recurrent gastric cancer in Korea and Japan: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2011;29:(suppl 4; abstr 87).
195. Doi T, Koizumi W, Siena S, et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of gefitinib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:Abstract no:1036.
196. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006;24:4922-4927.
197. Nicholas, G. et al. Early results of a trial of trastuzumab, cisplatin, and docetaxel (TCD) for the treatment of metastatic gastric cancer overexpressing HER-2. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 9):316 (Abstr 1105P)
198. Cortés-Funes H, Rivera F, Alés I, et al. Phase II trial of trastuzumab and cisplatin in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC) with HER2/neu overexpression/amplification [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (Suppl. 18), a4613.
199. Wainberg ZA, Anghel A, Desai AJ, et al. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified

human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab in vitro and in vivo. Clin Cancer Res 2010;16:1509-1519.

200. Iqbal S, Goldman B, Lenz, H. J. S0413: a phase II SWOG study of GW572016 (lapatinib) as first line therapy in patients (pts) with advanced or metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 2007;25 (Suppl. 18), a4621.

201. Hecht J, Urba SG, Koehler M, et al. Lapatinib monotherapy in recurrent upper gastrointestinal malignancy: phase II efficacy and biomarker analyses [abstract]. Proceedings ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract no:43.

202. Lenz HJ, et al. Lapatinib + capecitabine in advanced gastric cancer: an open-label, phase II study of non-ErbB2-targeted disease. Ann Oncol 2010;21 (Suppl. 8), a817P.

203. Satoh T, et al. Interim safety analysis from TYTAN: A phase III Asian study of lapatinib in combination with paclitaxel as second-line therapy in gastric cancer. J. Clin Oncol 2010;28 (15 Suppl.), a4057.

204. LOGIC-Lapatinib Optimization Study in Erb B2 (HER2) Positive Gastric Cancer: A Phase III Global, Blinded Study Designed to Evaluate Clinical Endpoints and Safety of Chemotherapy Plus Lapatinib. <http://clinicaltrials.gov>.

205. Tapia C, Glatz K, Novotny H, et al. Close association between HER-2 amplification and overexpression in human tumors of non-breast origin. Mod Pathol. 2007;20:192-198.

206. Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 testing in gastric cancer. *Adv Anat Pathol*. 2011;18:53-59.
207. Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN, Offerhaus GJ. Her-2/neu testing and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. *Patholog Res Int*. 2010 Dec 6;2011:674182.
208. Sakai K, Mori S, Kawamoto T, et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:1047-1052.
209. Marx AH, Tharun L, Muth J, et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Hum Pathol* 2009;40:769-777.
210. Park DI, Yun JW, Park JH, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006;51:1371-1379.
211. Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L, et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients,” *Br J Cancer*. 2009;100:487-493.
212. Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance,” *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135:1331-1339.
213. K. Hede. Gastric cancer: trastuzumab trial results spur search for other targets. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:1306-1307.

214. Cooperative Study Group of HER2 in China Multicenter study on HER-2/new gene amplification and protein expression in patients with gastric cancer. *Chin J Dig* 2006;26:657-660.
215. Wu CW, Chen GD, Fann CS, et al. Clinical implications of chromosomal abnormalities in gastric adenocarcinomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002;35:219-231
216. Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GJ, et al. Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:290-297.
217. Mizutani T, Onda M, Tokunaga A, Yamanaka N, Sugisaki Y. Relationship of C-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1993;72:2083-2088.
218. Tateishi M, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S. Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 1992;49:209-212.
219. Lee HR, Kim JH, Uhm HD, et al. Overexpression of c-ErbB-2 protein in gastric cancer by immunohistochemical stain. *Oncology* 1996;53:192-197.
220. Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, 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;10:247-256.

221. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Knoshita T, Sasako M, Saito T, Kobayashi M, Hirohachi S, Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long term survival of patients. *Cancer* 1993;72: 3179-3184.

222. Kameda T, Yasui W, Yoshida K, et al. Expression of c-erbB-2 in human gastric carcinomas: relationship between p185 and c-erbB-2 expression and gen amplication. *Cancer Res.* 1990;50:8002-8009.

223. Allgayer H, Babic R, Grützner KU, Tarabichi A, Heiss MM. C-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated protease systems *J. Clin Oncol* 2000;18:2201-2209.

224. Zhang XL, Yang YS, Xu DP, et al. Comparative Study on Overexpression of HER2/neu and HER3 in Gastric Cancer. *World J Surg* 2009;33:2112-2118.

225. 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;24:584-589.

226. Ohguri T, Sato Y, Koizumi W, Saigenji K, Kameya T. An immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in gastric carcinomas and lymph-node metastases: is the c-erbB-2 protein really a prognostic indicator? *Int J Cancer* 1993;53:75-79.

227. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999;85:1894-1902.

8. ÖZET

Gastrik ve Gastro-özefageal Bileşke Kanserlerinde HER2

Overekspresyonunun Klinik Önemi

Amaç: Bu çalışmada gastrik kanser (GC) ve gastroözefageal bileşke kanserlerinde (GEJC) HER2 overekspresyon oranı, HER2 overekspresyonunun klinik, patolojik parametrelerle ilişkisi ve prognoz üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Gastrik kanser ve GEJC tanılı 285 (202 erkek, 83 kadın) hastanın cerrahi ya da biyopsi preparatlarında HER2 ekspresyon varlığı immunohistokimyasal (IHK) yöntemle ve silver insitu hibridizasyon (SISH) yöntemiyle değerlendirildi. HER2 (+)'liğinin tümörün çapı, histopatolojisi, grade'i, seroza invazyonu (Sİ), lenfovasküler (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ), Lauren ve Borrmann tipi, tümörün lokalizasyonu, TNM evresi, izlemde lokal nüks (LN) ve metastaz (M) gelişimi ilişkisi, sağkalım (OS) üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: IHK skorları sırasıyla: 194 (%68.1) IHK 0, 34 (%11.9) IHK +1, 30 (%10.5) IHK +2, 27 (%9.5) IHK +3. IHK +2 olan 30 hastanın 12'sinde SISH (+) (%4.2), 18'inde SISH (-). IHK +3 ve IHK +2 olup SISH (+) hasta sayısı birlikte değerlendirildiğinde HER2 (+)'liği %13.7'di. HER2 (+)'liğiyle yaş, cinsiyet, TNM evresi, tümör çapı, tümörün lokalizasyonu LN ve M gelişimi, LVİ ve PNİ, Borrmann tipi arasında ilişki yoktu. İntestinal tip tümörlerde diffüz tipe göre HER2 (+)'liği daha fazlaydı (%16.7 vs %6.9, p=0.075). İyi-orta derecede diferansiye tümörlerde kötü diferansiye tümörlere göre HER2 (+)'liği anlamlı oranda yüksekti (p=0.001). Pür adenokarsinomlarda %19.4, taşlı yüzük hücreli karsinomlarda %4.2, mikst adenokarsinom-taşlıyüzük hücreli karsinomlarda %10

HER2 (+)'di ($p=0.013$). HER2 (+)'liğinin OS üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p=0.81$), ancak erken evre HER2 (+) hastaların median OS'leri daha kısaydı ($p=0.022$).

Sonuç: Gastrik kanserler ve GEJC'de HER2 (+)'liğı tümörün histopatolojisi ve diferansiasyon derecesiyle ilişkilidir. Erken evre hastalarda HER2 (+)'liğı kötü prognozla ilgilidir.

Anahtar sözcükler: HER2 overekspresyonu, gastrik kanser, gastroözefageal bileşke kanseri.

9. SUMMARY

Clinical Significance of HER2 Overexpression in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancers

Objectives: In this study, we investigated the rate of HER2 overexpression in gastric and gastroesophageal junction cancers (GC, GEJC), and the relationship with HER2 expression and clinical, pathological parameters and prognosis.

Materials and Methods: Surgery or biopsy specimen of 285 (202 male, 83 female) patients with GC or GEJC, the presence of HER2 overexpression by immunohistochemistry and silver insitu hybridization (SISH) were evaluated. The relationship between HER2 positivity and tumor size, histopathology, grade, serosal invasion (SI), lenfovaskular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), Lauren and Borrmann type, tumor location, TNM stage, the development of local recurrence and metastatisis during follow up and survival (OS) were investigated.

Results: IHC scores were; 194 (68.1%) IHC 0, 34 (11.9%) IHC +1, 30 (10.5%) IHC +2, 27 (9.5%) IHC +3. 12 of 30 (4.2%) patients with IHC +2, SISH positive, and 18 patients SISH negative. The number of patients evaluated with IHC +3 or IHC +2 and SISH (+), HER2 positivity was 13.7%. There was no relationship between HER (+) and the age, gender, TNM stage, tumor size and localization, development of LN and M, LVI, PNI, Borrmann type. HER2 (+) was higher in intestinal type tumors than in diffuz type (16.7% vs 6.9%, $p=0.075$). HER (+) was significantly higher in well-moderate diferantiated tumors than poorly diferantiated tumors ($p=0.001$). 19.4% of adenocarcinomas, 4.2% of signet-ring

cell carcinomas, 10% of mixed adenocarcinoma-signet ring cell carcinomas were HER (+) ($p=0.013$). HER2 positivity was no significant effect on OS ($p=0.81$). But the early-stage HER2 (+) patients, median OS was shorter than advanced stage ($p=0.022$).

Conclusion: HER2 positivity is associated with the degree of tumor differentiation and histopathology in GC and GEJC. Patients with early-stage, HER2 positivity is related to poor prognosis.

Key words: overexpression of HER2, gastric cancer, gastro-esophageal junction cancer.

10. ÖZGEÇMİŞ

Ad: Meltem

Soyadı: Baykara

Doğum Yeri ve Tarihi: Bilecik, 1975

Eğitimi:

27.02.2009-27.02.2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında yan dal uzmanlık eğitimi

22.06.2001-22.06.2005 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi

1994-1999 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2-6 sınıf)

1992-1994 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (Hazırlık ve 1.sınıf)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:Anadolu Tıbbi Onkoloji Derneği, Tıbbi Onkoloji Derneği, Gastrointestinal Onkoloji Derneği

Yayınları:

1. Demirci U, Coskun U, Akdemir UO, Benekli M, Kapucu O, Ozkan S, Cakir T, Baykara M, Buyukberber S. The Nodal Standard Uptake Value (SUV) as a Prognostic Factor in Head and Neck Squamous Cell Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12:1817-20.
2. Demirci U, Buyukberber S, Yilmaz G, Kerem M, Coskun U, Uner A, Baykara M, Pasali H, Benekli M. Hepatotoxicity associated with lapatinib in an experimental rat model. Eur J Cancer. 2012;48:279-85.

3. Baykara M, Akkus M, Yildiz R, Gonul II, Dursun A, Coskun U, Benekli M, Sevinc A, Dane F, Buyukberber S. Survivin expression and its potential clinical significance in gastrointestinal stromal sarcoma. *Int Immunopharmacol*. 2011;11:2227-31.
4. Arslan UY, Oksüzoğlu B, Ozdemir N, Aksoy S, Alkış N, Gök A, Kaplan MA, Gümüş M, Berk V, Uncu D, Baykara M, Colak D, Uyetürk U, Türker I, Işıkdöğün A. Outcome of non-metastatic male breast cancer: 118 patients. *Med Oncol*. 2011 May 15. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12032-011-9978-9
5. Demirci U, Buyukberber S, Cakir T, Poyraz A, Baykara M, Karakus E, Tufan G, Benekli M, Coskun U. Isolated mucinous adrenal metastasis in a breast cancer patient. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17:444-7.
6. Cetin B, Coskun U, Yildiz R, Buyukberber S, Baykara M, Benekli M. Acute cholecystitis in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with everolimus. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17:274-8.
7. Demirci U, Buyukberber S, Cakir A, Ozturk B, Akyurek N, Unver B, Baykara M, Benekli M, Coskun U. Synchronous testicular liposarcoma and prostate adenocarcinoma: a case report. *Cases J*. 2010;14:3:27.
8. Baykara M, Coskun U, Demirci U, Yildiz R, Benekli M, Cakir A, Buyukberber S. Intracystic papillary carcinoma of the breast: one of the youngest patient in the literature. *Med Oncol*. 2010;27:1427-8.

9. Utkan G, Buyukcelik A, Yalcin B, Tek I, Doruk H, Dincol D, Erekul S, Baykara M. Extranodal Hodgkin disease presenting with gluteal mass and hypercalcemia. South Med J. 2006;99:1149-50.
10. Coban S, Yüksel O, Köklü S, Ceyhan K, Baykara M, Dökmeci A. Atypical presentation of hepatocellular carcinoma: a mass on the left thoracic wall. BMC Cancer. 2004;4:89.

Bildirileri:

1. Meltem Bakara, Nuriye Özdemir, Mevlüde İnanç ve ark. Ekstrapulmoner küçük hücreli karsinomlar: Küçük hücreli akciğer karsinomlarından farklı bir klinik antite (ATOD çalışması). VIII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14-18 Eylül 2011, Muğla.
2. Meltem Baykara, Gökhan Kurt, Süleyman Büyükberber ve ark. Beyin metastazlı küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde gama-knife radyocerrahi tedavisinin sağkalım üzerine katkısı. VIII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14-18 Eylül 2011, Muğla.
3. Meltem Baykara, Süleyman Büyükberber, Banu Öztürk ve ark. Lokal ileri skuamöz hücreli baş-boyun tümörlerinde radyoterapi ile eşzamanlı sisplatin dosetaksel tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği (ATOD çalışması). VIII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14-18 Eylül 2011, Muğla.
4. Meltem Baykara, Kaan Helvacı, Ayşe Gök Durnalı ve ark. Metakron bilateral meme kanserlerinde klinikopatolojik özellikler. (ATOD çalışması). VIII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14-18 Eylül 2011, Muğla.

5. Meltem Baykara, Süleyman Büyükberber, Banu Öztürk ve ark. Lokal ileri nazofarinks kanserlerinde radyoterapi ile eşzamanlı sisplatin dosetaksel tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği (ATOD çalışması). VIII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14-18 Eylül 2011, Muğla.
6. Meltem Baykara, Emin Ümit Bağrıaçık, Mustafa Benekli, ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde serum XIAP e USP8 düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkisi. VIII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14-18 Eylül 2011, Muğla.
7. Meltem Baykara, Veli Berk, Uğur Coşkun ve ark. Metastatik malign melanomda sisplatin, temozolomid ve interferon alfa-2b kombinasyonunun etkinlik ve tolerabilitesinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. (ATOD çalışması). VII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 22-26 Eylül 2010, Antalya.
8. Meltem Baykara, Veli Berk, Metin Özkan ve ark. Lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde gemsitabin + paklitaksel kemoterapisinin etkinlik ve tolerabilitesinin retrospektif olarak değerlendirilmesi (ATOD çalışması). VI.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 24-28 Eylül 2009, Antalya.