



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERLERİNDE HER-2 SIKLIĞI,
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE PROGNOZ İLE
İLİŞKİSİ**

**DR. TEVFİK KIVILCIM UPRAK
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2014



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERLERİNDE HER-2 SIKLIĞI,
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE PROGNOZ İLE
İLİŞKİSİ**

DR. TEVFİK KIVILCIM UPRAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ş.Cumhur YEĞEN

İSTANBUL 2014

ÖNSÖZ

5 yıllık uzmanlık eğitim süresi boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran beni iyi bir hekim olarak yetiştirmek için her zaman destek olan başta tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Ş.Cumhur YEĞEN olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Özdemir AKTAN'a, Prof. Dr. Ömer GÜNAL'a, Prof. Dr. M. Bahadır GÜLLÜOĞLU'na, Prof. Dr. Rasim GENÇOSMANOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Asım CİNGİ' ye ve Doç. Dr. Ender DULUNDU'ya

Büyük bir özveriyle bizimle çalışan ve bize yol gösteren değerli uzmanlarımıza;

Asistanlığa başladığım günden beri her zaman yanımda olan, kader ortaklığı yaptığımız, dostluklarını ve fedakârlıklarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma;

5 yıl boyunca beraber çalıştığımız tüm hemşire ve personelimize,

Karşılıksız sevgilerini bağışlayan her zaman kendilerine minnettar kalacağım aileme,

Son olarak, zor zamanlarda hep yanımda olan sevgili eşime,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu tezin hazırlanmasında SAG-C-TUP-120613-0247 proje no'suyla Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonundan destek alınmıştır. Teşekkür ederim.

Dr. T.Kıvılcım UPRAK

ÖZET

Giriş ve amaç:

Her-2 pozitifliği meme kanserlerinde kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir. Ancak mide kanserlerinde Her-2 pozitifliğinin prognostik önemi halen tartışmalıdır. Literatürde HER-2 ekspresyonu ile ilgili farklı oranlar verilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde opere edilen mide adenokarsinomlu hastalarda HER-2 overekspresyon oranının saptanması planlandı. HER-2 overekspresyonunun klinik, patolojik parametrelerle ilişkisi ve prognoz üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve yöntem:

Ocak 2012 – Aralık 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi kliniğinde mide kanseri tanısı almış ve opere olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların bilgileri prospektif olarak toplanarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Spesmenler immünohistokimyasal (IHK) ve floresans insitu hibridizasyon (FISH) yöntemiyle değerlendirilmiştir. HER-2 overekspresyonunun tümörün diğer histopatolojik özellikleri ile ilişkisi ve sağkalıma katkısı araştırılmıştır.

Bulgular:

Çalışmaya alınan 135 hastanın 88'i (%65) erkek, 47'si (%35) kadın, ortalama yaşı 61(29-84) yıl olarak hesaplanmıştır. Yüzotuzbeş hastadan sadece 11 tanesinde (%8) HER-2 pozitif olarak bulunmuştur. HER-2 pozitif hastalar ile negatif hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, tümörün T evresi, lenf nodu metastazı, Histolojik tip, diferansiasyon, lenfovaskular invazyon, perinodal, perinöral invazyon ve evre açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sağ kalım analizlerinde HER-2 negatif ve HER-2 pozitif hasta grupları arasında 1 ve 2 yıllık genel ve hastalıksız sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç:

Çalışmamızda opere edilen mide kanserlerinde HER-2 pozitiflik oranı düşük (%8) olup literatürde bildirilen oranlarla uyumlu izlenmiştir. HER-2 pozitifliği ile klinik ve patolojik parametreler arasında ilişki bulunmamıştır. HER-2 pozitifliğinin genel ve hastalıksız sağ kalıma etkisi görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: mide kanseri, HER-2 overekspresyonu, prognoz

ABSTRACT

Introduction and aim:

Human epidermal growth factor-2(HER-2) overexpression has prognostic value in breast cancer. However the value of HER 2 pozitivity on Gastric cancer remained the issue of interest. In this study, we investigated the frequency of overexpression of HER-2 and its relationship with clinicopathological findings and impact on survival in gastric cancer.

Material and method:

Gastric cancer patients, operated in Marmara University Faculty of Medicine, Pendik Training and Research Hospital, General Surgery Department, between January 2012 - December 2013 were enrolled in this study. Medical records were prospectively collected and retrospectively evaluated. Tissue samples were stained with immunehystochemistry (IHC) method and positive ones subsequently proceeded with floreasans insitu hybridization (FISH). HER-2 expression rates and its relation with other histopathological features and survival has been analysed.

Results:

Of 135 patients enrolled, 88 (65%)were male and 47 (35%) were female, median age was 61 (29-84) years, respectively. only 11 patients (8%) were positive for HER-2. When compared the HER-2 positive patients with negative patients no difference were detected among age, gender, tumor size, tumor location, tumor T stage, lymph node metastasis, histological type, differentiation, lymphovascular invasion, perinodal and perineural invasion. No significant difference were detected on 1 and 2-year overall and disease-free survival between receptor pozitive and negative groups.

Conclusion:

HER-2 pozitivity rate in this study was around 8% were consistent with literature findings but this pozitivity has not been found to be related with clinical and pathological parameters and overall and disease-free survival.

Key Words: gastric cancer, overexpression of HER2, prognosis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO VE ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MİDE KANSERİ	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Patoloji ve Moleküler Patogenez	5
2.1.3.1. İntestinal tip mide kanseri.....	7
2.1.3.2. Diffüz tip mide kanseri	8
2.1.3.3. Genetik faktörler	8
2.1.4. Evreleme	11
2.1.5. Prognoz	12
2.1.6. Cerrahi tedavi	14
2.1.7. Kemoterapi.....	15
2.1.8. Radyoterapi	17

2.2.	HUMAN EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (HER).	17
2.2.1.	Genel Bilgiler	17
2.2.2.	HER-2 ve Mide kanseri ilişkisi	19
2.2.3.	Anti HER-2 ilaçlar	20
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1.1.	Çalışma Protokolü.....	21
3.1.2.	Dahil Edilmeme Kriterleri.....	21
3.1.3.	Her-2 Değerlendirme Yöntemleri	22
3.1.4.	İmmünohistokimya yöntemi	22
3.1.5.	Floresan <i>in situ</i> Hibridizasyon (FISH)	23
3.2.	İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	24
4.	BULGULAR.....	25
5.	TARTIŞMA	42
6.	SONUÇLAR	46
7.	KAYNAKLAR	47

TABLO VE ŞEKİLLER

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Mide kanseri sınıflandırma yöntemleri.....	6
Tablo 2. American Joint Committee on Cancer-AJCC/International Union Against TNM evrelemesi.....	11
Tablo 3. Mide kanserinde evre-özü 3 ve 5 yıllık rölatif sağ kalım oranları.....	13
Tablo 4. Mide kanserlerinde HER2 için immunhistokimyasal skorelama	23
Tablo 5. Hastaların demografik ve operatif özellikleri	26
Tablo 6. Hastaların histopatolojik özellikleri.....	27
Tablo 7. Hastaların TNM evrelerine göre dağılımı.....	28
Tablo 8. HER-2 İmmunhistokimya ve FISH oranları	31
Tablo 9. HER-2 pozitif hastaların klinik ve patolojik özellikleri.....	32
Tablo 10. HER-2 pozitif/negatif hastalarda klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişki	34
Tablo 11. HER-2 pozitif/negatif hastaların TNM evrelerine göre karşılaştırılması ..	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HER-2'nin İHK ile (1+) boyanması	29
Şekil 2. HER-2'nin İHK ile (2+) boyanması	29
Şekil 3. HER-2'nin İHK ile (3+) boyanması	30
Şekil 4. HER-2'nin FISH (+) görüntüsü	30
Şekil 5. Hastaların 1 yıllık genel sağ kalımı	37
Şekil 6. Hastaların 2 yıllık genel sağ kalımı	37
Şekil 7. HER2 negatif/pozitiflik durumuna göre 1 yıllık genel sağkalımı.....	38
Şekil 8. HER2 negatif/pozitiflik durumuna göre 2 yıllık genel sağ kalım.....	39
Şekil 9. 2 yıllık hastalıksız sağ kalımı.....	40
Şekil 10. HER2 pozitif/negatiflik durumuna göre 2 yıllık hastalıksız sağ kalımı	40

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
EBV	: Epstein Barr Virüs
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
İPK	: İntraperitoneal Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
KT	: Kemoterapi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
İHK	: İmmunhistokimya

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri dünyada en sık görülen kanserler arasındadır ve kansere bağlı ölümler arasında ön sırada yer alır (1). Birçok hasta tanı anında ileri evre ve/veya metastatik hale gelmiştir (2). Özellikle bu hastalarda kombine kemoterapötik ajanların tekli ajanlara göre genel sağ kalımı arttırdığı izlenmiştir (3). Bunlara rağmen sağ kalım oranlarının %20 seviyelerinde olması yeni efektif tedaviler gereksinimi doğurmuştur (4).

Her-2/ neu pozitifliği meme kanserlerinde kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir (5). Ancak mide kanserlerinde Her-2/neu pozitifliğinin prognostik önemi halen tartışmalıdır. Transtuzumab kullanımının primer ve metastatik HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda sağ kalımı arttırdığı bilinmektedir. Aynı şekilde ileri evre mide ve gastroözefajiyal bileşke kanserlerinde transtuzumabın kemoterapiye eklenmesinin sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (6).

Mide kanserlerinde HER-2 gen amplifikasyonu veya protein overekspresyonu primer tümörlerin %7-34'ü gibi geniş bir aralıkta pozitif olarak bulunmaktadır (7,8). Biz de kliniğimizde opere edilen mide kanseri hastalarında Her-2/neu pozitifliğinin sıklığını saptamayı ve HER-2 overekspresyonunun klinik, patolojik parametrelerle ilişkisi ile prognoz üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİDE KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

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. Hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde mide kanseri erkeklerde kadınlara göre daha sıktır(9). Her yıl Amerika Birleşik Devletleri’nde 21.320 mide kanseri tanısı konulmakta ve bunların 10.540’ının buna bağlı ölümü beklenmektedir (10).

2013 yılı Türkiye istatistiklerine bakıldığında en sık görülen kanserler arasında erkeklerde %18 oranla 5.sırada, kadınlarda ise %7,7 ile 6.sırada yer almaktadır (11). Türkiyede kansere bağlı ölümlerde mide kanseri %8,9 ile gırtlak ve soluk borusu/bronş/akciğerin kötü huylu tümörlerinden sonra 2. sırada yer almaktadır (12).

Mide kanseri insidansı farklı etnik gruplar arasında 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 (13,14).

Göç, mide kanseri riskinde değişikliklere neden olmaktadır. Göç eden kişilerde (özellikle ikinci ve üçüncü kuşakta) mide kanseri riski göç ettikleri bölgeye benzerlik göstermeye başlamaktadır. Hawaai’de yaşayan Japon’larda insidans oranları erkeklerde 24,3, kadınlarda 11,1’dir. Bu oranlar Japonya’daki oranların üçte biri kadardır ancak 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 Japon kökenlilerde mide kanseri mortalite oranları ABD’deki düşük oranlara yakın değerlere yaklaşmaya başlamıştır (13,14).

Proksimal mide ve distal özefagustan kaynaklanan adenokarsinomların insidansındaki artış son zamanlarda dikkat çekmektedir (15-17). Bu tümörler farklı etiyolojik faktörlere sahiptir; örneğin gastrik gövde lezyonları düşük asit ve *Helicobacter pylori* (H.pylori) infeksiyonlarıyla 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 saldırgan seyir gösterme eğilimindedirler. Proksimal gastrik kanserler distal gastrik kanserlere göre çevresel faktörler ya da kimyasal karsinojenlerle (sigara, alkol vb.) daha çok ilişkilidir (18).

2.1.2. Etiyoloji

Çevresel risk faktörlerinden diete baktığımızda yüksek tuz ve tuzlanmış olarak saklanan yiyecek tüketimi gastrik kanser gelişimi ile ilişkilidir(21). 2007 de tuz ve tuzlu gıdalar gastrik kanser olası risk faktörleri arasında sınıflandırılmıştır(22). Gastrik nitrit oranının Ph yüksek ortamda yükselmesi ile prekanseröz gastrik lezyon gelişmesi ile bağlantılı bulunmuştur (23).

Meyve, sebze ve fiberli beslenmenin gastrik kansere karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür(24). Ancak 17 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde yüksek oranda meyve ile beslenmenin zayıf da olsa mide kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu ancak aynı farkın sebze ağırlıklı beslenmede izlenmediği bulunmuştur(25). Yüksek fiberli diyet alımının hem intestinal hem diffüz tip gastrik kanser riskini azalttığı görülmüştür(26). Ancak başka bir prospektif çalışmada özellikle tahıl içeren fiberli diyet ile beslenmenin diffüz mide kanseri gelişimine karşı güçlü bir koruma sağladığı belirtilmiştir(27).

Obezitenin artmış mide kanseri riski ile ilişkisi mevcuttur(28). BKİ artmasıyla riskin arttığı bildirilmiştir(29). Sigara içimi ile mide kanseri gelişimi riski birçok çalışmada belirtilmiştir. Erkeklerde sigara içimi ile mide kanseri gelişimi riski yaklaşık 1,5 kat yükselir (30). Prospektif bir çalışmada benzer sonuçlarla birlikte riskin sigara içimini bıraktıktan ancak 10 yıl sonra azalmaya başladığı bildirilmiştir (31).

NSAİ düzenli kullanımının özellikle distal mide kanserlerinde koruyucu etkisi bildirilmiştir. Retrospektif çalışmada düzenli NSAİ kullanımı, mide kanser gelişmesinde bağımsız koruyucu faktör olarak belirlenmiştir (32).

Gastrik kanserlerin %5-10'unun EBV ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aradaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır ancak özellikle erkek hastalarda, mide kardial bölgesinde, lenf nodu tutulum sıklığı az, iyi prognozlu ve çoğunlukla diffüz tip mide kanseri ile ilişkili olarak bulunmuştur (33-38). Testiküler kanser veya hodgkin lenfoma gibi çocukluk çağı kanserlerinde abdominal RT alan hastalarda gastrik kanser gelişme riskinin arttığı rapor edilmiştir(39).

Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. Genel olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği kabul edilse de 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır. Mide adenomlarının 2 cm'den büyük olması durumunda karsinom riski taşır. Gastrik adenomlardaki malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek risk % 11'dir (40).

Mide cerrahisinden sonra yıllar içinde artan özellikle 15-20 yıllar civarında ortaya çıkan yaklaşık 1,5-3 kat risk artışı söz konusudur. Alkalen safra reflüsünün patolojide rol oynadığı düşünülmektedir (41).

A Kan grubu olan bireylerde gastrik kanser gelişiminin diğer bireylere göre %20 daha fazla olduğu bilinmektedir. Pernisöz anemi görülme sıklığı da benzer oranlardadır(42).

Gastrik ülser hastalığı da gastrik kanser artışıyla ilişkiliyken, duodenal ülser hastalığı tam tersi orta derecede bir risk azalmasıyla ilişkilidir (43).

H.pylori infeksiyonunun mide kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan toplumlarda prevalansı %80 civarındadır. Yapılan çalışmalarda, mide kanserli hastalar arasında *h.pylori* infeksiyonu sıklığının arttığı gösterilmiştir(44). Bakteriye bağlı mide mukozasındaki hasar, kronik inflamasyona neden olarak, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve neticede mide kanserine yol açabilir. Bazı *h.pylori* suşları, cytotoxin-associated gene A (cagA) tarafından kodlanan bir toksin üretir. Bu toksin bakterinin mide mukozasına yerleşmesini ve uzun dönemde kronik inflamasyon oluşumuna neden olur. Epidemiyolojik çalışmalar cagA pozitif *h.pylori* suşlarının kardial dışı mide kanseri riskini artırdığını ortaya

koymuştur(45). H. pylori ile enfekte bireylerde kardia dışı mide tümörünün enfekte olmayanlara göre 6 kat fazla görüldüğü saptanmıştır (46).

Gelişmiş ülkelerde h.pylori eradikasyonu ile beraber mide kanseri insidansı da azalmaktadır. Japonya’da birçok merkezin katıldığı bir çalışmada, h.pylori eradikasyonundan sonra veriler geriye dönük olarak incelenmiş olup, mide kanseri gelişme oranı infeksiyonu devam edenlerde %4 bulunurken, eradikasyonun başarılı olduğu vakalarda %1 bulunmuştur (47).

2.1.3. Patoloji ve Moleküler Patogenezi

Gastrik adenokarsinomların 2 ana varyantı vardır. Daha sık görülen “intestinal tip” morfolojik olarak intestinal yolda gelişen adenokarsinomlara benzer. Daha az görülen Diffüz gastrik kanserlerde, hücre adezyon molekülü olan E-cadherin genindeki mutasyon ve buna bağlı intersellüler adezyon eksikliği izlenir.

İntestinal tip gastrik kanserler kronik gastritten kronik atrofik gastrite ve sırasıyla intestinal metaplazi, displazi ve sonunda adenokarsinom ile karakterizedir (19,20)

Mide kanserlerinin %95’ten fazlası adenokarsinomlardır. Geriye kalan %5’i ise lenfomalar, leiomyosarkomlar ve daha az oranda nöroendokrin tümörler, sarkomlar ve squamoz hücreli karsinomlardan oluşmaktadır. Mide kanserlerinin histopatolojik özellikleri, makroskopik görünümleri, invazyon dereceleri, yayılım paternleri ve lokalizasyonlarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırmalar yapılmıştır (48) (Tablo 1).

Tablo 1. Mide kanseri sınıflandırma yöntemleri

Dünya Sağlık Örgütü “WHO” sınıflaması, 2000	Adenokarsinom papiller tübüler müsinöz taşlı yüzük hücreli adenoskuamöz karsinom skuamöz hücreli karsinom indiferansiye karsinom
Lauren sınıflaması, 1965 (histolojik özelliklerine göre)	İntestinal tip 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 tip İnfiltratif tip
Tümör lokalizasyonuna göre	Proksimal (gastro-özefageal ve kardiya kanserleri) Distal
İnvazyon derinliğine göre	Erken gastrik karsinom İlerlemiş (geç) gastrik karsinom
Differansiyasyon derecesine göre	İyi differansiye Orta derecede differansiye Az differansiye

Mide adenokanserinin intestinal ve diffüz olmak üzere morfolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi ve genetik özellikleri birbirinden farklı 2 tipi vardır (49). Morfolojik farklılıklar, intestinal tipte iyi korunan ve diffüz tipte ise defektif olan hücreler arası adezyon molekülleri nedeniyle ortaya çıkar. İntestinal tipte hücreler diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde olduğu gibi birlikte kalarak tübül ve gland yapıları oluşturma eğilimindeyken, diffüz tipte dağınık halde bulunan tümör hücreleri tübül veya gland yapısı oluşturmadan komşu yapılara yayılma ve büyüme eğilimindedir.

Diffüz kanserlerdeki ana karsinojenik olay E-cadherin ekspresyonunun azalmasıdır. E-cadherin; hücreler arası bağlantıların kurulması ve epitelyal dokuların organizasyonunu korumak için önemli bir hücre yüzey proteindir. E-cadherin'i kodlayan CDH1 geninin inaktivasyonu; germline veya somatik mutasyonlar, allel düzeyinde dengesizlik yaratacak olaylar (heterozigosite kaybı gibi) ve CDH1 promoter bölgesinin anormal metilasyonu sonucu transkripsiyonun yanlış olması gibi nedenlerle ortaya çıkmaktadır (50).

Bazı tümörlerde intestinal ve diffüz fenotip içeren alanlar birlikte görülebilir. Bu vakalarda CDH1 mutasyonu ve azalmış E-cadherin ekspresyonu sadece diffüz komponenti içeren alanlarda görülür. Bu durum muhtemelen diffüz tipin moleküler temel olarak intestinal tipten ayrıştığını göstermektedir (51).

2.1.3.1. 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 (52).

İntestinal tip tümörler H.pylori enfeksiyonuyla ilişkilidir. Genellikle enfeksiyon infant ya da erken çocukluk döneminde başlar, 5 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 (53).

Epidemiyolojik çalışmalar ve birçok metaanaliz H.pylori pozitifliği ve mide kanseri insidansı arasında çok güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (54). H.pylori eradikasyonu ile premalign lezyonların regrese olduğu saptanmıştır (55). Ancak invaziv kansere gidişin engellenebildiği tam olarak gösterilememiştir. Sadece bir randomize kontrollü çalışma ile atrofi ve metaplazi gibi gastrik prekürsör lezyonların oluşmasından önce eradikasyon tedavisinin verilmesinin invaziv kanserden koruduğu gösterilmiştir (56).

H.pylori'nin mide kanserini başlatmadaki rolünü açıklamak için bazı hipotezler öne sürülmüştür. H.pylori enfeksiyonuna karşı inflamatuvar hücrelerden salınan indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından oluşturulan oksidatif stres karsinogenezin başlamasına neden olmaktadır (57-59). H.pylori'nin zincirleri

arasındaki farkın da virölans ve doku hasarı ile ilişkisinin olabileceği öne sürülmektedir (60,61). Zincir farklılıkları göz önünde tutularak 7 farklı H.pylori prototipi (Avrupa, Kuzey Afrika, Batı Afrika, Güney Afrika, Asya (Hindistan, Bangladeş, Tayland, Malezya), Avustralya ve Doğu Asya) tanımlanmıştır. Afrika'dan elde edilen suşlar Asya ve Avrupa suşlarına göre çok daha az ciddi histopatolojik lezyonlara neden olurlar ve DNA hasarına neden olabilecek proteinleri daha az eksprese ederler. Afrika'daki H.pylori infeksiyonu sıklığının yüksek olmasına rağmen invaziv mide kanserinin daha az görülmesi bu şekilde açıklanabilir (62).

2.1.3.2. Diffüz tip mide kanseri

Diffüz tip kanserler de H.pylori infeksiyonu ile tetiklenebilir ancak intestinal tip ile arasında önemli farklar mevcuttur. İntestinal tip kanserde görülen preneoplastik süreç diffüz tip kanserde izlenmez. Diffüz tip kanserler karakteristik olarak yüksek derecede metastatik, hızlı hastalık progresyonu ile kötü prognozlu olma eğilimlidirler (63).

Histolojik olarak tümör hücresi aşırı miktarda müköz yüklü bir sitoplazmaya sahipse çekirdeği kenara iterek, taşlı yüzük hücreli karsinom adı verilen görüntüyü oluştururlar. Taşlı yüzük hücreli histolojinin diğer histolojilerden farklı olarak tek başına kötü prognostik faktör olduğu düşünülmüştür (64). Bazı çalışmalarda taşlı yüzük hücreli karsinomlu hastalarda hastalığın evresinde iyileştirme yapılırsa taşlı yüzük hücreli karsinomun daha kötü prognoz getirmediği belirtilmektedir (65).

Otozomal dominant olarak ortaya çıkan herediter diffüz mide kanseri sendromu CDH1 geninde mutasyonla izlenir. Multifokal kötü prognozlu diffüz tipte kanser olarak mutasyondan etkilenen bireylerde %60-80 ortaya çıkar. Bu hastalarda profilaktik gastrektomi önerilmektedir. Ayrıca etkilenen kadın hastalarda artmış meme kanseri riski de söz konusudur (66).

2.1.3.3. Genetik faktörler

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 birçok gen değişikliği tanımlanmıştır. Fakat bu değişiklikler genellikle karsinogenezdeki takip eden basamakları izlememektedir. Erken preneoplastik lezyonlarda görülen bazı değişiklikler daha ileri lezyonlarda görülmeyebilmektedir (67).

- **Onkogenler:** Gastrik karsinogenezin çeşitli basamaklarında bazı genler overeksprese olmaktadır, ancak özellikle hangi basamakta hangi genin aşırı eksprese olduğu tanımlanmış değildir. Örneğin, intestinal metaplazi, displazi ve invaziv kanserin erken oluşum basamaklarında K-ras mutasyonu saptanmaktadır (66). Hepatosit growth faktör reseptörünü kodlayan c-met'in intestinal tip gastrik kanserlerin %19'da, diffüz tip gastrik kanserlerin ise %39'da aşırı eksprese olduğu bulunmuştur. C-met transkripsiyonu özellikle daha ileri evre hastalıkla korelasyon gösterir (69). İn vitro çalışmalarda *H.pylori* suşlarının Cag A proteininin c-met reseptör sinyal transdüksiyon yollarına etki ederek kanserin başlamasında ve/veya tümör progresyonunda etkili olabileceği gösterilmiştir (70).

- **Tümör süppressör genler:** İntestinal tip gastrik kanserlerin yaklaşık %50'sinde tümör süppressör genlerde değişiklik vardır. P53, p73, APC (adenomatous polyposis coli), TFF (trefoil factor family), DCC (deleted in colon cancer) ve FHIT (fragile histidine triad)'ı içeren tümör süppressör genlerin rol oynadığı düşünülmektedir. P53 geni hücre siklusunun önemli regülatörüdür, özellikle hasarlanmış hücrelerde hücre siklus duraklaması ve apoptozise karşı onarımda rol oynar. Mutasyonel inaktivasyon ya da heterozigote kaybına bağlı p53 ekspresyon kaybı gastrik kanserlerde sık görülen genetik değişikliktir ve invaziv tümörlerin %60'dan fazlasında oluşur. *H.pylori* ilişkili kronik gastrit, intestinal metaplazi ve displazide de p53 kaybı gözlemlenebilir. P53 inaktivasyonunun, *H.pylori*'nin neden olduğu hasara apoptoz yanıtını azalttığı gösterilmiştir (71-78).

EBV ilişkili gastrik kanserlerde epigenetik mekanizmalarla (promoter metilasyonu) p73'de heterozigote ve ekspresyon kaybı olmaktadır (74,76). P73'ün aşırı ekspresyonu ve onkojenik izoformu DeltaNp73, gastrik epitelyal hücrelerde p73'ün transkripsiyon ve apoptotik aktivitesini baskılar ve intrasellüler beta-catenin düzeyi artar ve bu artış wild tip p53'ü inhibe eder (75).

Diffüz tip gastrik kanserlerde APC geninde mutasyonu intestinal tip kanserlere oranla yaklaşık 3 kat fazla izlenir (diffüz tipte APC mutasyon oranı %33, intestinal tipte %13)(79). Bu mutasyon aynı zamanda *H.pylori* ilişkili intestinal metaplazi ve displazide de görülür. APC mutasyonu Wnt/catenin sinyal yollarını düzenler (80).

- **TFF (trefoil factor family):** Mukozal epitelyumu koruyan gastrointestinal peptidleri kapsar. TFF1 normalde gastroduodenal mukozada ekspresyon olur. İntestinal metaplazi ve gastrik kanserlerde TFF1 ekspresyon kaybı gözlenmektedir (81).

- **Hücre siklus regülör molekülleri:** Cyclin E ve Cyclindependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B) hücre siklusunun G1/S fazındaki en önemli regülörlerdir. Cyclin E aşırı ekspresyonu gastrik karsinomlarda displazinin malign transformasyonu ve/veya invaziv kanser gelişimi için bir gösterge olabilir. *H.pylori* ile infekte CDKN1B-knockout farelerde CDKN1B kaybı gastrik kanser gelişimine eğilimi arttırmaktadır (82-84).

- **Epigenetik olaylar:** Bazı çalışmalarda aberran promotor metilasyonunun *H.pylori* enfeksiyonuyla ilişkili olduğu ve yüksek metilasyon düzeylerinin invaziv kanser gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (79-82). Öte yandan kronik enfeksiyonlar gibi malign olmayan durumlarda ve normal yaşlanma sürecinde aberran metilasyonlar artış gösterir. Multipl kanseri olanlarda aberran metilasyon daha fazla gözlenmektedir (81). Reprimogeninin hipermetilasyonu sadece dokularda değil aynı zamanda gastrik kanserli hastaların serumlarında da saptanır ve erken gastrik kanserin teşhisi için bir biyomarker olabilir (84).

- **Beta-catenin/Wnt sinyal yolağı:** Normal mukoza ve iyi diferansiye tümör hücrelerinde beta-catenin hücre membranındaki protein kompleksine bağlanır ve normal intersellüler adezyonu sağlar. Bu kompleksler hücre hücre adezyonunu ve sellüler polariteyi sürdürür ve bu tubuloglandüler formasyonu sağlar. Gastrik kanserlerde, Wnt yolağının aktivasyonunun en sık nedeni beta-catenin mutasyonudur (85). Wnt sinyalleri inaktif olursa sitoplazmik beta-catenin ya APC/axin/conductin kompleksine bağlanır ya da degrade olur. Wnt yolağının komponentinde bir mutasyon olduğunda beta-catenin regülasyonu bozulur ve bunun sonucunda sitoplazmaya beta-catenin akümüasyonu, nükleer translokasyon ve beta-catenin/T-

cell factor (Tcf) kompleksin transkripsiyonu aktive olur. Betacatenin/T-cell factor (Tcf) kompleksi; proliferasyon, anjiyogenez, tümör invazyonu ve metastazı artıran hedef genlerin aktivasyonunu sağlar(86,87). Gastrik atrofi ile başlayıp intestinal metaplazi ile devam eden süreç, *H.pylori* infeksiyonun (özellikle CagA üreten suşlar) beta-catenin üzerindeki etkisi aracılığıyla olur (88).

2.1.4. Evreleme

Cerrahi olarak tedavi edilmiş gastrik adenokarsinomlu hastalar için evreleme sistemi olarak American Joint Committee on Cancer-AJCC sık kullanılır. TNM evreleme sistemi en uygun tedavi modalitesi seçimi için rehberlik yapar. Bununla beraber, hem doktorlar hem de hastalar için prognoz hakkında bilgi verir. Farklı bölgelerdeki hastaneler arasında tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında yardımcı olur. Buna ek olarak histopatolojik derece ve tip ve mümkünse peritoneal lavaj sitoloji durumu da saptanmalıdır. Peritoneal sitolojide kanser hücrelerinin varlığı, prognoz açısından visseral metastatik hastalık kadar önemlidir.

Tablo 2. American Joint Committee on Cancer-AJCC/International Union Against TNM evrelemesi

Primer Tümör (T): Kanserın mide duvarına penetrasyonunderecesini gösterir.

TX: Primer tümör değerlendirilemedi.	
T0: Primer tümör mevcut değildir.	
Tis: İnsitu Karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyaltümör.	
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 yapıların invazyon yok)	
T4: Tümör serozayı aşmış (visseral periton ve komşu yapılara invazyon mevcut)	
T4a: Visseral peritona invazyon mevcut.	
T4b: Komşu yapılara invazyon mevcut.	
Nodal Tutulum (N): (Regional lenf nodları) Büyük ve küçük kurvatur boyuncabulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyuncauzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.	
Nx: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.	
N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir.	
N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 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
Evre 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

2.1.5. Prognoz

Gastrik kanserlerde en anlamlı prognostik faktör tümörün yaygınlığıdır. Peritoneal ya da hemotojen yayılımı prognoz oldukça kötüdür. Tümörün invazyon derecesi arttıkça sağ kalım azalmaktadır. Lenf nodu (LN) tutulumu da sağ kalımı etkilemektedir. 5-yıllık sağ kalım LN (-) olgularda ortalama % 50 iken, LN (+) olgularda % 10' a düşer (89). Primer lezyona en yakın lenf nodlarının minimal tutulumunda prognoz daha iyi iken regional lenf nodlarında metastaz varlığı prognozu kötü olarak etkilemektedir.

Yüksek grade'li tümörlerde, diffüz tip karsinomlarda prognoz genellikle daha kötüdür. Borrmann Tip I ve II karsinomların prognozu tip IV (linitis plastica) karsinomlara göre rölatif olarak daha iyidir. Tip IV karsinomlarda prognoz oldukça kötüdür.

Evre, en önemli prognostik ölçüttür. İnvazyon derinliği artıkça metastaz oranı artmaktadır (89).

Tablo 3.Mide kanserinde evre-ölgül 3 ve 5 yıllık rölatif sağ kalım oranları(90)

Evre	3 yıllık sağ kalım(%)	5 yıllık sağ kalım (%)
IA	79.8	70.8
IB	69.9	57.4
IIA	57.2	45.5
IIB	46.0	32.8
IIIA	29.3	19.5
IIIB	22.9	14.0
IIIC	14.2	9.2
IV	5.6	4.0

Gastrik kardiya tümörleri distal gastrik kanserlere göre farklı tümör biyolojisine sahiptir ve daha kötü prognozludur (91).

Flowsitometri gastrik kanserlerde bağımsız prognostik faktörler hakkında önemli bilgiler verir. 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 (92,93).

Östrojen reseptörü, EGFR, plazminojen aktivatör inhibitör tip I'i içeren çeşitli peptidlerin varlığı da prognozu olumsuz etkiliyor gibi görünmektedir (94,95,96).

Gastrik kanserlerde klass II major histokompatibilite kompleks antigen ekspresyonu (human leukocyte antigen, HLA-DR) iyi prognozla ilişkiliyken bu antijenin ekspresyonunun kaybı kötü prognozla ilişkili değildir (97).

2.1.6. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi, mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemidir. Tümörün komplet rezeksiyonu önerilmekte, ancak hangi operasyon tipinin (geniş lenfadenektomi ile birlikte subtotal veya total gastrektomi) uygulanacağı halen tartışma konusudur. Cerrahinin primer amacı; cerrahi sınırlarda tümör saptanmayacak şekilde, tümörün tamamen çıkarılmasıdır.

R klasifikasyon sistemi tümör rezeksiyonundan sonra geride kalan rezidüel hastalığın miktarını belirtir. R0 makroskopik ya da mikroskopik rezidü olmadığını, R1 mikroskopik rezidüel hastalığı, R2 ise makroskopik rezidüel hastalığı belirtir. R klasifikasyonu hastanın tedavisi ve araştırmalar açısından önemlidir. Cerrahinin primer amacı; cerrahi sınırlarda tümör saptanmayacak şekilde, tümörün tamamen çıkarılmasıdır (R0 rezeksiyon) (98).

Günümüzde mukozaya sınırlı erken gastrik kanserlerde endoskopik rezeksiyonun kullanılması giderek artmaktadır. Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) yapılabilmesi için gerekli kriterler: karsinoma in situ (Tis), T1a olan iyi ve orta derece diferansiye olarak yorumlanan mukozaya sınırlı lezyonlar, ülserasyon olmaması, LN metastazı olmaması, lenfovasküler invazyon olmaması olarak bilinmektedir (99).

Distal bölge mide kanserlerinde subtotal gastrektomi tercih edilir. Distal gastrektomi ile total gastrektominin benzer sonuçları olmasına rağmen distal gastrektomi sonrası daha az komplikasyon görülür (100).

Proksimal gastrektomi ile total gastrektominin her ikisi de proksimal tip gastrik kanserlerde önerilen cerrahi prosedürdür. Operasyondan önce mutlaka BT

(EUS ile birlikte veya değil) ile hastalığın yaygınlığını saptamak için mutlaka evreleme yapılmalıdır. Tümörün proksimal ve distalinden en az 4 cm rezeksiyonu önerilmektedir (101). T1b-T3 tümörlerde distal, subtotal veya total gastrektomi önerilmektedir. T4 tümörlerde ise bunlara ilaveten, en blok rezeksiyon önerilmektedir. Splenektomi rutin veya profilaktik olarak yapılmamalıdır. Yapılan bir randomize çalışmada, total gastrektomi ile birlikte splenektomi yapılanlarda, yapılmayanlara göre postop mortalite ve morbidite oranlarını biraz daha yüksek izlenmiş ancak sağ kalım analizinde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma sonuçları profilaktik splenektomiyi desteklememektedir (102).

Eğer peritoneal yayılım, uzak metastaz, lokal ileri hastalık (invazyon veya büyük damar tutulumu) varsa tümör inoperabl kabul edilmektedir. inoperabl tümörlerde kanama mevcutsa, semptomatik palyasyonu amacıyla cerrahi sınır pozitif olmasına rağmen, sınırlı rezeksiyon önerilebilmektedir. Palyatif gastrik rezeksiyon hasta semptomatikse yapılmalıdır. Palyatif rezeksiyon sırasında LN diseksiyonuna gerek yoktur. Obstrüktif semptomları olan hastalarda proksimal mideye gastrojejunostomi ile birlikte gastrik bypass uygulanması faydalı bir yaklaşımdır (103).

Lenf nodu diseksiyonunun yaygınlığı oldukça tartışılan bir konu olmuştur. Günümüzde önerilen en az 15 adet lenf nodunun çıkarılmasıdır (101,102,104). 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 sağ kalım sonuçları elde edildiği bildirilmiştir (105). JCOG 9501 çalışmasındaysa D2 ve D3 diseksiyon arasında sağ kalım 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 (105). Dutch çalışmasında uzun dönem takiplerde D2 diseksiyonla daha iyi sağ kalım sonuçları bildirilmiştir (106).

2.1.7. Kemoterapi

Küratif cerrahi sonrası %50'den fazla hastada lokal nüks gelişmektedir. Lokal nüks ve uzak metastaz oranını azaltmak amacıyla en uygun cerrahi sonrası tamamlayıcı tedaviler için hastalar değerlendirilir.

Mide kanseri tedavisinde tanımlanmış bir standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimlerinde en sık kullanılan ajan 5-fluorourasil (5-FU)'dir. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, DCF (dosetaksel, sisplatin, fluorourasil) ve ECF (epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyonel fluorourasil) kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilir. Mide kanserinde objektif yanıt oranına sahip en yaygın KT ajanları, 5-FU, doksorubisin, sisplatin, metotreksat, mitomisin ve etoposidi içermektedir. Tek ajanlarla yapılan monoterapi ile % 15-20 civarında yanıt oranı elde edilmektedir. 5-FU yaklaşık % 20'lik bir yanıt oranı sağlamaktadır (107). Kombinasyon tedavilerinin, ileri evre mide kanserli hastalarda yanıt oranını iyileştirdiği bildirilmiştir (% 30-60). Günümüzde en sık kullanılan kombinasyon rejimlerini 5-FU-sisplatin, ECF ve DCF oluşturmaktadır. İrinotekan, gemsitabin, oksoliplatin ve taksoterden oluşan yeni ajanlar umut vermektedir (108,109).

Preoperatif kemoradyoterapinin amacı tümör dokusunun küçültülerek R0 rezeksiyon yapılmasının kolaylaştırılması ve cerrahi manuplasyonlarla tümör hücrelerinin yayılımını engellemek ve büyüme yetilerini etkilemektir. Bir çalışmada potansiyel rezektabl mide kanseri olan hastalara fluorourasil ve 45 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Postoperatif sistemik kemoterapi verilmemiş ve hastaların % 11 'inde tam, % 41 'inde kısmi yanıt alınmış, ancak %20'sinde ise uzak metastaz geliştiği için inoperabl kabul edilmişlerdir (110).

Mide kanserlerinde nükslerin yaklaşık yarısı mide yatağında ya da çevresindeki lenf nodlarından gelişmektedir. Bu nedenle mide kanserlerinde intraperitoneal kemoterapi (İPK) tedavi modalitesi araştırılmaktadır. İPK'nin amacı kemoterapötik ajanların intraperitoneal yol ile verilerek bu bölgede yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılmasıdır. Mide kanseri tedavisinde İPK uygulamalarında en sık kullanılan ajanlar mitomisin-C, sisplatin ve fluorourasildir (111).

İleri evre mide kanserlerinde palyatif kemoterapisi ile, destek tedavisine göre sağ kalım 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(112).

Birinci sıra kemoterapiden sonra 6 ay içerisinde progresyon gösteren ileri evre gastrik kanserli hastalarda irinotekan tedavisi en iyi destek tedavisiyle karşılaştırıldığında sağ kalımı uzatmaktadır. 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 (108).

2.1.8. Radyoterapi

Radyoterapi, rezektabl mide kanseri olan hastaların tedavisinde post-operatif ve preoperatif şekillerde olmak üzere birçok randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir

Kemoradyoterapi uygulaması ile cerrahiyle radyoterapinin lokal kontrolünün daha iyi sağlanması amaçlanmıştır. Kemoterapi bir kaç mekanizma ile radyasyonun etkisini arttırabilmektedir. DNA tamirini inhibe eden ilaçlar radyasyon etkisini arttırabilmektedir. Radyoterapi ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasildir. İnoperabl mide adenokarsinomlu hastalarda kombine tedavinin tek başına RT veya KT den daha üstün olduğu gösterilmiştir (113). Randomize bir çalışmada preoperatif RT ile yüksek rezeksiyon oranları sağlanabildiği gösterilmiştir (114). Rezektabl mide kanseri olan hastalarda preoperatif kemoradyoterapinin değerini araştıran randomize prospektif faz 3 çalışma yürütülmektedir (115). Çalışmalarda, cerrahi sonrası radyoterapi verilen hastalarda sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalara göre daha düşük lokal nüks oranları tespit edilmiştir (116).

2.2. HUMAN EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (HER)

2.2.1. Genel Bilgiler

Human epidermal growth factor reseptör 2 (HER-2, ERBB2, eski adıylaHER2/neu ya da c-erbB2) bundan yaklaşık 25 yıl önce ilk defa insan meme kanseri hücre kültürlerinde amplifikasyonu, 2 yıl sonra meme kanseri patogenezi ve progresyonundaki rolü gösterilen bir membran tirozin kinazdır. Human epidermal growth faktör reseptör-2 geni, 17q12- q21 kromozomu üzerinde yerleşmiştir. Bu gen, 185 KD ağırlığında, intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran glikoproteinini kodlar. Bu protein, epidermal growth faktör reseptör ailesinin bir üyesidir. Bu aile içerisinde HER-1, HER-2, HER-3 ve HER-4 olmak üzere dört molekül bulunmaktadır. HER-2 proteininin ekstraselüler parçasına ligandın bağlanması sonucunda homodimerler veya diğer HER üyeleri ile heterodimerler oluşturarak sinyal üretimi sağlanır. İntraselüler bölge ise, hücre büyüme ve diferansiyasyonunun önemli bir düzenleyicisidir. HER-2 heterodimerleri daha stabil bir yapıya sahiptir ve oluşturdukları hücre büyüme sinyalleri HER-2 içermeyen reseptör kombinasyonlarından daha kuvvetlidir. HER-2 geni amplifikasyonu ile hücre membranındaki reseptörlerin overekspresyonu, tirozin kinaz aktivitesinde artışa yol açar. Bunun sonucunda hücre proliferasyonu ve angiogenez artar ve apoptoz baskılanır (117).

HER-3 reseptörünün tirozin kinaz aktivitesiyoktur fakat fosfatidil inozitol 3-kinazı (PI3K) bağlayan 6 farklı bağlanma bölgesine sahiptir; EGFR ve HER-2 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 (118,119).

Farklı ligandlar hücre yüzeyindeki farklı HER üyelerinin dimerizasyonu ve hücre içi farklı yolların aktivasyonunu ve çok sayıda hücrel yanıt olayını aktive eder. EGFR, HER-3 ve HER-4 için çok sayıda ligand tanımlanmıştır ancak HER-2 için tanımlanmış bir ligand yoktur. HER-2 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 (120).

HER-2, başta meme olmak üzere birçok tümörde patogenezi ve progresyonda rol oynamaktadır. Meme kanserinde yaklaşık %10-34 oranında olup HER-2 pozitif (amplifikasyon ve/veya aşırı ekspresyon) tümörler, daha agresif, nüks riski yüksek ve

kötü prognozludur (121). HER-2 gen amplifikasyonu ve/veya reseptörünün aşırı ekspresyonu, over, mide, kolon ve akciğer kanserlerinde de yüksek oranda bildirilmiştir (122).

HER-2 pozitifliğinin tespiti, HER-2 geninin gösterilmesi, HER-2 proteinin hücre yüzeyindeki ekspresyonu veya HER-2 ile ilişkili antikorların serumda varlığının belirlenmesi ile yapılabilir. HER-2 gen amplifikasyonunu değerlendirmek için FISH (Fluoresan in situ hibridizasyon), SISH (Silver in situ hibridizasyon) ve CISH (Kromojenik in situ hibridizasyon) gibi teknikler kullanılmaktadır. Protein ekspresyonu ise immunohistokimyasal (IHK) yöntem ile belirlenir (123). İHK meme kanserinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve HER-2 pozitifliğinin tespiti için immunohistokimyasal boyanma durumuna göre skorelama sistemi belirlenmiştir. Ancak, midenin biyolojik, morfolojik ve klinik davranış olarak memeden farklı özellikleri olması nedeniyle yeni bir skorelama sistemi geliştirilmiştir (124).

2.2.2. HER-2 ve Mide kanseri ilişkisi

HER-2'nin çeşitli bölgelerine karşı olan poliklonal antikorlar kullanılarak yapılan immunhistokimyasal değerlendirmelerde HER-2 overekspresyonunun mide kanserlerinde %9-38 oranında olduğu saptanmıştır. Monoklonal antikorlar ve/veya floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analiziyle de benzer oranlar saptanmıştır (125-127). Gastrik kanserlerde HER-2 ekspresyonu Lauren histolojik tipine, tümörün lokalizasyonuna göre farklılık göstermektedir. Diffüz veya mixt tiplere göre İntestinal tip gastrik kanserlerde, gastro-özefageal bileşke kanserlerinde diğer yerleşim yerlerine göre daha yüksek oranda HER-2 ekspresyonu görülmüştür (7).HER-2'nin gastrik kanserlerdeki potansiyel prognostik rolü henüz net değildir. Bazı otörler HER-2 ekspresyonuyla sağ kalım arasında ilişki bulamamışlarken bazı otörler ise çalışmalarında artmış HER-2 ekspresyonu olan gastrik kanserlerin daha kötü prognozlu olduğunu saptamışlardır (122,128). ToGA çalışmasında tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında kemoterapiyle birlikte anti-HER-2 tedavi (trastuzumab) alan gruptaki hastaların sağ kalımı daha uzun bulunmuştur (6). 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. HER-2'nin gastrik kanser ve gastro-

özefageal bileşke kanserlerindeki prognostik rolü hakkında henüz kesin cevaplar yoktur.

2.2.3. Anti HER-2 ilaçlar

Trastuzumab, HER-2 molekülüne karşı geliştirilmiş humanize monoklonal bir antikordur. Trastuzumab, HER-2 proteinine bağlanarak apoptoz kapasitesini iyileştirir, intraselüler büyüme sinyalini bloke eder. Ayrıca antianjiojenik faktör salınımını engeller ve KT-RT sonrası hücre tamir kapasitesini azaltır (129). HER-2 pozitif meme kanseri hastalarında Trastuzumab tedavisi sonrası tedaviye cevap oranları ve sağ kalım süresi artmıştır (130).

Daha önce tedavi almamış metastatik meme kanserinde, HER-2(+) olan hastalarda monoterapi trastuzumab ile tedaviye yanıt oranı %20-35, daha önce kemoterapi almış hastalarda %11-18'dir (131,132).

Trastuzumabı kemoterapi ile kombine eden faz III çalışmada; HER-2(+) metastatik meme kanserinde tedaviye trastuzumab eklenmesinin tedaviye yanıt oranı ile beraber hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımı da artırdığı gösterilmiştir. Sadece kemoterapi alan grupla kıyaslandığında trastuzumab ilavesiyle tedaviye yanıt oranı %32'den %50'ye yükselmiş, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım uzamıştır (133).

Tirozin kinaz inhibitörleri, HER-2 reseptörünün bloke edilmesi ve reseptörün sinyal iletiminin engellenmesinde etkilidirler. Lapatinib, HER-1 ve HER-2'ye karşı geliştirilen küçük molekül ağırlıklı bir tirozin kinaz inhibitörüdür. HER-2 aracılığıyla aktiflenen PI3K/Akt ve MAPK yollarının inhibisyonuna yol açarak hücrel büyüme ve proliferasyonu durdurur, apoptozisin artmasına neden olur. HER-2'ye karşı geliştirilen monoklonal antikorlardan farklı olarak dual inhibisyon yapar ve p95 HER-2 olarak adlandırılan, ekstraselüler kısmını kaybetmiş reseptörlerin aktivasyonunu önler (134). Trastuzumab sonrası progresyon gösteren meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (135). Lapatinip'in sitotoksik ajanlarla birlikte kullanıldığında mide kanseri kültürlerinde antiproliferatif etkiyi artırdığı gösterilmiştir (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ocak 2012 – Aralık 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi kliniğinde mide kanseri tanısı almış ve opere olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Preoperatif dönemde hastaların tanısı endoskopik biopsi ile konulmuş ve evreleme için tüm batın oral/IV batın tomografisi ve gereklilik halinde PET/CT çekilmiştir. Hastaların bilgilerine hastane kayıtları taranarak ulaşılmış ve veriler prospektif olarak toplanmış, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Üniversitemiz girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından çalışmaya onay verilmiştir.

3.1.1. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı tarihi, tümörün lokalizasyonu, yapılan tedavi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) kayıt edilmiştir. Olgulara ait patoloji raporlarından histolojik tip ve diferansiasyon derecesi, tümör invazyon derinliği, lenfovasküler, perinöral ve perinodal invazyon varlığı, lenf nodu metastazı durumu, Lauren ve Ming tipi kaydedilmiştir. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji laboratuvarı arşivinden hastalara ait cerrahi preparatlarında HER2 ekspresyon varlığı immunohistokimyasal (IHK) yöntemle ve floresans insitu hibridizasyon (FISH) yöntemiyle değerlendirilmiştir. HER-2 ekspresyon düzeylerinin tümörün histopatolojisi, grade'i, seroza invazyonu, lenfovasküler, perinöral ve perinodal invazyon, Lauren tipi, tümörün lokalizasyonu, TNM evresi, izlemde nüks ve metastaz gelişimi ilişkisi, sağkalım süresi üzerine etkisi araştırılmıştır.

3.1.2. Dâhil Edilmeme Kriterleri

Acil olarak operasyona alınan hastalar, nöroendokrin diferansiasyon gösteren mide adenokarsinomlu hastalar, preoperatif metastatik hastalığı olanlar ve neoadjuvan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1.3. Her 2 Değerlendirme Yöntemleri

Mide karsinomu örneklerinde HER-2 değerlendirilmesi literatürde bulunan kaynaklara uygun olarak yapılmıştır (6,124). Buna göre immünohistokimya yöntemi ile 0, +1, +2 ve +3 olarak skorlar verilmiştir (Tablo 4). FISH değerlendirilmesinde HER2 sinyalleri ve kromozom 17 sinyalleri en az yirmi hücrede sayılarak oranlanmıştır. IHK skoru +2 ve +3 olan örnekler FISH uygulanmıştır. FISH yöntemiyle HER2/CEP17 oranı ≥ 2 bulunan örnekler HER2 pozitif kabul edilmiştir. IHK skoru 0 ve +1 olanlar HER2 negatif kabul edilerek bunlara FISH yapılmamıştır.

3.1.4. İmmünohistokimya yöntemi

Formalin fiske dokularda, c-erb-B2 (HER-2) immünoekspresyonunu göstermek amacıyla streptavidin biotin peroksidaz immünohistokimya boyama yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemde, parafine gömülü dokulardan, pozitif şarjlı lamlara 3µm kalınlığında kesitler alınmış ve 37°C’ de 1 gece deparafinize edilmiş, ardından üç ayrı ksilende beşer dakika bekletilerek deparafinizasyon tamamlanmıştır. Kesitler iki ayrı %96’lık etanolden 10’ar dakikalık sürelerle geçirilerek ve dokudaki endojen peroksidaz aktivitesi 20 dakika %3’lük hidrojen peroksit (metanolde) ile baskılanmıştır. Distile su ile yıkanan kesitlere, maskelenen antijenleri açığa çıkarmak amacıyla, mikrodalga fırında 200 W güçte pH 6 Sitrat tampon çözeltisi ile antijen geri kazanım işlemi uygulanmıştır. Oda ısısında 20 dakika soğutulan lamalar iki ayrı fosfat tampon solüsyonu (PBS) ile 5’er dakika yıkanarak, non spesifik boyanmayı engellemek için dokulara 10 dakikalık protein blokajı (Histostain Bulk Kit, İnvitrogen LAB-SA Detection System, UK) yapılmıştır. Blokajın ardından 1:40 dilüsyon oranında HER-2 (klon CB11; NCL-L-CB11, Leica, Newcastle-upon-Tyne, United Kingdom), damlatılarak oda ısısında 60 inkübe edilmiştir. Süre sonunda kesitler iki ayrı PBS ile 5’er dakika yıkanarak, biotinlenmiş sekonder antikorda (Histostain Bulk Kit, İnvitrogen LAB-SA Detection System, UK) 10 dakika bekletilmiştir. Tekrar PBS ile yıkamanın ardından streptavidin peroksidaz (Histostain Bulk Kit, İnvitrogen LAB-SA Detection System, UK) damlatılarak 10 dakika inkübe edilmiştir. 5'er dakikalık iki ayrı PBS ile yıkanan kesitlere 3,3'-diaminobenzidin (DAB) kromojeni damlatılmış ve 5 dakikalık inkübasyon sonrasında boyanma

kontrol edilmiştir. Distile su ile yıkanan kesitlere Mayer Hematoksilen ile zıt boyama yapılarak, etanolden geçirilerek dehidrate edilmiştir. Ksilene alınarak uygun kapama maddesi ile kapatılan dokular ışık mikroskopunda (BX51 Olympus, Japan) semikantitatif olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Mide kanserlerinde HER2 için immunhistokimyasal skorelama

IHK skoru	Cerrahi spesimende boyanma paterni	Biyopsi spesimeninde boyanma paterni	HER2 overekspresyon değerlendirmesi
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 $\geq$ %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 $\geq$ %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 $\geq$ %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

3.1.5. Floresan *in situ* Hibridizasyon (FISH)

Formalin fiske parafine gömülü dokulardan pozitif şarjlı lamlara 3 µm kalınlığında kesitler alınarak, 56°C’de 1 gece deparafinize edilmiştir. Deparafinizasyonu tamamlamak için 3 ayrı ksilende 10’ar dakika bekletilmiş ve kesitler 3 ayrı absolü alkolde 5’er dakika bekletilerek oda ısısında kurumaya bırakılmıştır. Distile su ile yıkamanın ardından, kesitler su banyosunda, önceden 80°C’de ısıtılmış Pretreatment

Solüsyonunda (Paraffin Pretreatment Reagent Kit I, Abbott, IL, USA) 30 dak bekletilmiş. İki ayrı Wash Buffer (Paraffin Pretreatment Reagent Kit I, Abbott, IL, USA) ile 5'er dakikalık yıkama sonrasında 37 °C' de önceden ısıtılmış Protease (Paraffin Pretreatment Reagent Kit I, Abbott, IL, USA) solüsyonunda 20 dak bekletilmiştir. Süre sonunda tekrar 5'er dakikalık iki ayrı Wash Buffer ile yıkanan kesitler oda ısısında kurumaya bırakılmış ve kesitlere HER-2 (PathVysion HER-2 DNA Probe Kit, Abbott, IL, USA) probu damlatılarak hybridizer cihazında (ThermoBrite StatSpin, Abbott, IL, USA) önce 73C' de 5 dakika denatürasyon ve ardından 370C' de 1 gece hibridizasyon uygulanmıştır. SSC Wash Buffer (PathVysion HER-2 DNA Probe Kit, Abbott, IL, USA) ile yıkanan kesitlere DAPI (PathVysion HER-2 DNA Probe Kit, Abbott, IL, USA) damlatılarak floresan ataçmanlı ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Japan) en az 80 hücrede gen ve kromozom sinyalleri sayılarak değerlendirme yapılmıştır. En az 2 patolog tarafından değerlendirilmiştir. Ortalama Her2 sinyal/cep17 kromozom sinyal sayısı $> 2,2$ olması amplifikasyon vardır olarak yorumlanmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistik analizi SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler için student-t test veya Mann Whitney U tesiti kullanılmıştır. Kategorik değerlendirmeler için Fisher's exact test veya Ki-kare testi uygulanmıştır. Non parametrik değerler için ortanca değer verilmiştir. HER2ekspresyon varlığı ile diğer parametreler arasındaki ilişki Ki-kare testi uygulanarak değerlendirilmiştir. Sağ kalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirilmiştir. HER-2 ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi logranktestiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde "p" değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 135 hastanın 88'i (%65) erkek, 47'si (%35) kadın, ortalama yaşı 61(29-84) yıl olarak hesaplanmıştır. Yirmiyedi hastanın birinci derece akrabasında mide kanseri hikâyesi olduğu saptanmıştır. Hastaların 64'üne total gastrektomi, 61 tanesine subtotal gastrektomi, 10 hastaya proksimal gastrektomi operasyonu yapılmıştır. 7 hastaya da 5 tanesi invazyon nedeniyle olmak üzere multiorgan rezeksiyon uygulanmıştır. Peroperatif 7 hastada karaciğer metastazı, 7 hastada karsinamatozis saptanmıştır. Ortanca tümör çapı 6 cm (1-25 cm) olarak bulunmuştur (tablo 5).

Hastalarda saptanan tümörlerin 37'si (%27) kardiada, 25'i korpusta (%19), 70(%52) hastanın ise antrumda saptanmıştır. Üç (%2) hastada ise linitis plastica izlenmiştir. WHO sınıflamasına göre değerlendirmede hastaların 66'sı (%49) Tubuler tip izlenirken, taşlı yüzük hücreli 12 (%9), papiller tip 12 hasta (%1.5), müsinöz 12 (%9), mikst 24 (%18), 17 zayıf koheziv (%13) olarak belirlenmiştir.

Çıkarılan ortalama lenf nodu ortalama olarak 17(4-55), Metastatik lenf nodu sayısı ortalama 4 (0-37) olarak bulunmuştur. Lauren'e göre hastaların 41'inde (%31) diffüz tip karsinom, 76'sında(%56) intestinal tip karsinom, 15'inde (%11) mikst tip karsinom izlenmiş, 3 (%2) hastada tiplendirme yapılmamıştır. Ming'e göre sınıflamada 118 hasta (%87) infiltratif, 12 hasta (%9) ekspansif 2 hasta (%1,5) mikst olarak değerlendirilmiştir. Üç hastada (%2) ise tiplendirme yapılmamıştır. Hastaların 57'sinde (%42) anjiyoinvazyon, 101'inde (%75) lenfatik invazyon saptanmıştır. Hastaların 66'sında (%49) perinöral invazyon, 83 hastada (%62) ise perinodal yayılım izlenmiştir. Otuzbeş hastada (%26) cerrahi sınır pozitifliği izlenmiştir (Tablo 6).

Patoloji sonuçlarına göre hastaların 73'ü(%54) evre 3 olarak bulunmuştur. TNM evrelerine bakıldığında 57 hasta (%42) T4 tümör iken, 35 (%26) pN0, 100 hasta (%64) lenf nodu pozitifliği saptanmıştır (Tablo 7).

52 hastaya (%38) postoperatif kemoradyoterapi verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların demografik ve operatif özellikleri

	N(%)
Yaş (ortanca)	61yıl (29-84)
Cinsiyet	
Erkek	88(65)
Kadın	47(35)
Tümör lokalizasyonu	
Kardiya	37(27)
Korpus	25(19)
Antrum	70(52)
Tüm mide	3(2)
Aile Öyküsü	
Var	27 (20)
Yok	108(80)
Komorbid hastalık	
DM	15 (11)
KOA H	12 (9)
Koroner	21 (16)
HT	36 (27)
Yapılan Operasyon	
Total gastrektomi	64(47.4)
Subtotal gastrektomi	61(45.2)
Proksimal gastrektomi	10(7.4)

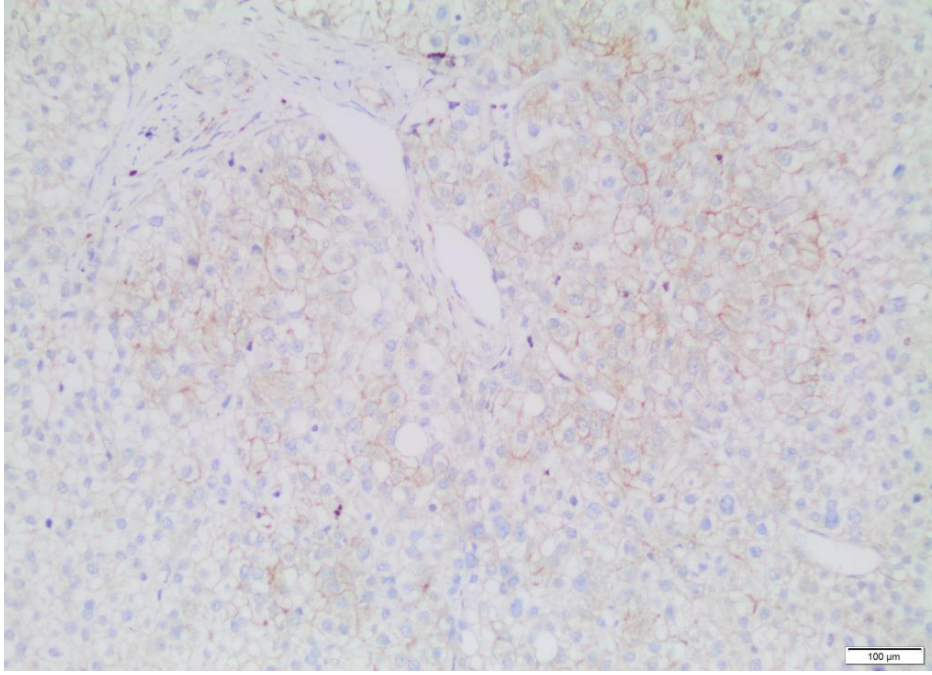
Tablo 6. Hastaların histopatolojik özellikleri

Grade	
G1	18(13.3)
G2	53(39.3)
G3	34(25.2)
Diğer	30(22.2)
Çıkarılan lenf nodu (ortalanca)	17 (4-55)
Metastatik lenf nodu (ortalanca)	4 (0-37)
Lauren sınıflaması	
İntestinal	76(56)
Diffüz	41(31)
Mikst	15(11)
Bilinmiyor	3(2)
Ming sınıflaması	
İnfiltratif	118(87)
Ekspansif	12(9)
Mikst	2(1.5)
Bilinmiyor	3(2)
Tümör çapı (ortalanca, cm)	6(1-25)
Anjiyoinvazyon	
Var	57(42)
Yok	78(58)
Lenfatik invazyon	
Var	101(75)
Yok	34(25)
Perinöral invazyon	
Var	66 (49)
Yok	69(51)
Ekstranodal yayılım	
Var	83(62)
Yok	52(38)
Cerrahi sınır pozitifliği	35(26)

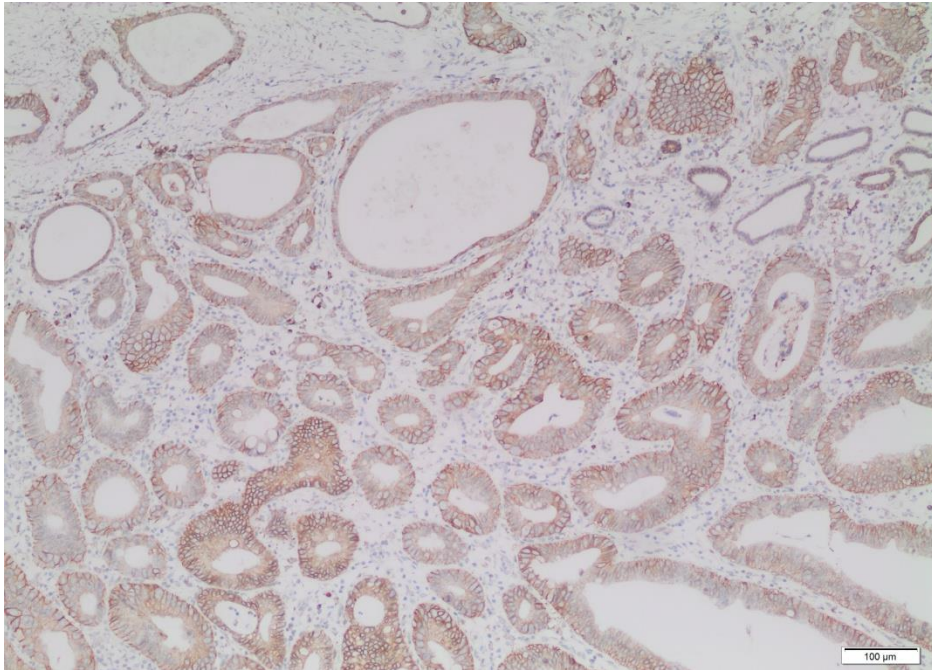
Tablo 7. Hastaların TNM evrelerine göre dağılımı

	N(%)
Evre	
IA	15(11)
IB	11(8)
IIA	11(8)
IIB	12(9)
IIIA	20(15)
IIIB	23(17)
IIIC	30(22)
IV	13(10)
T evresi	
T1	19(14)
T2	14(10)
T3	45(33)
T4	57(42)
N evresi	
N0	35(26)
N1	23(17)
N2	27(20)
N3	50(37)

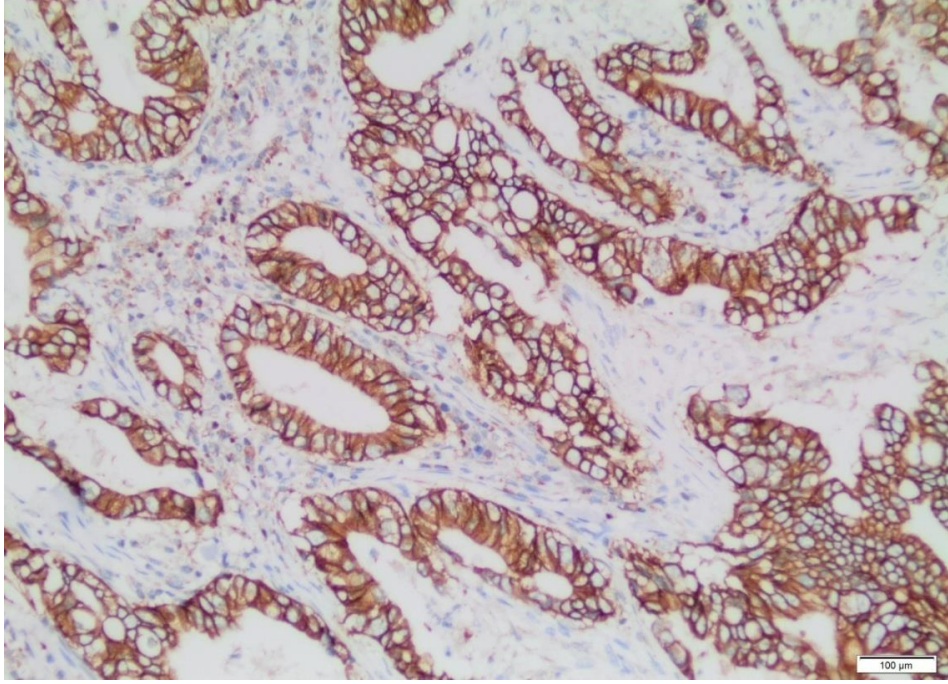
HER-2 ekspresyonu açısından preparatlar incelendiğinde 115 (%85) hasta negatif (İHK 0, +1) (Şekil 1), 7 (%5) hasta İHK +2 şüpheli (Şekil 2), 12 (%9) hasta ise pozitif (İHK +3) (Şekil 3) saptanmıştır. İmmunhistokimya skoru +2 olan hastaların tamamında FISH negatif olarak saptanırken, İHK +3 olan 12 hastanın onbirinde HER-2 amplifikasyon varlığı FISH yöntemiyle bakıldığında 11(%92) hastada HER-2 amplifikasyonu saptanmıştır (Şekil 4).



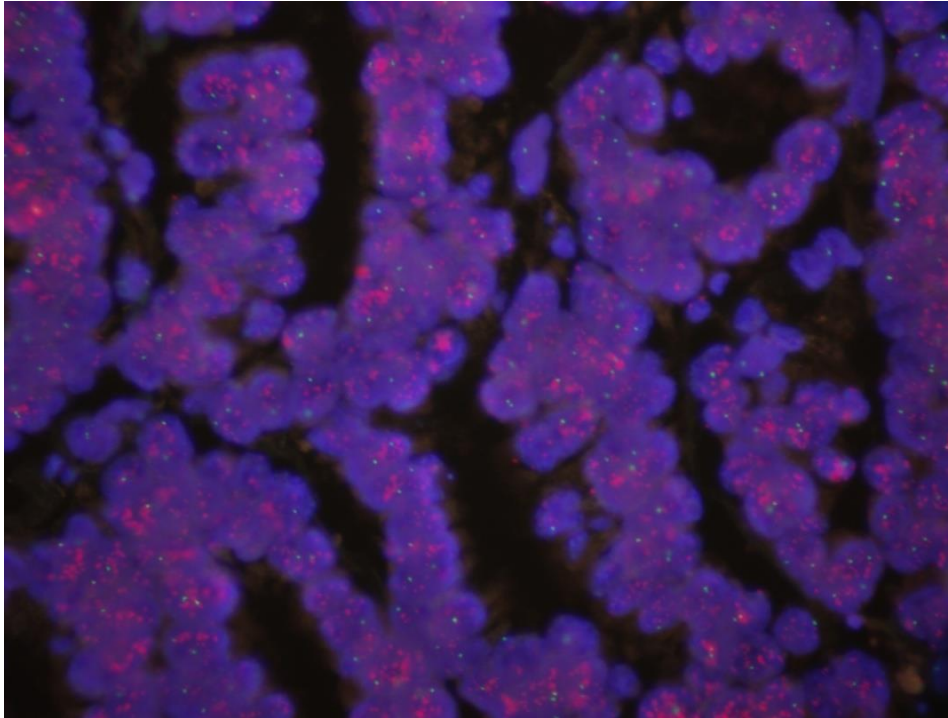
Şekil 1. HER-2'nin İHK ile (1+) boyanması



Şekil 2. HER-2'nin İHK ile (2+) boyanması



Şekil 3. HER-2'nin İHK ile (3+) boyanması



Şekil 4. HER-2'nin FISH (+) görüntüsü

Sonuçta 135 hastanın sadece 11 tanesinde (%8) HER-2 pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 8). HER-2 pozitif saptanan onbir hastanın klinik ve histopatolojik özellikleri incelendiğinde çoğu erkek (%73) ve ortalama yaşı 60 olarak bulunmuştur. Grade 3 bir hasta, grade 2 dokuz hasta, 1 hastanın grade ise bilinmiyordu. WHO sınıflamasına göre tubuler tip 8 hasta (% 73) papiller 1 hasta (%9) mikst 2 hasta (% 18) izlenmiştir.

Tablo 8. HER-2 İmmunhistokimya ve FISH oranları

HER-2	N(%)
İmmunhistokimya	
0	105(78)
1+	11(8)
2+	7(5)
3+	12(9)
FISH	
Pozitif	11(8)
Negatif	8(6)

HER-2 pozitif olan 11 hastanın 8'ine total gastrektomi uygulanmıştır. İki hastaya peroperatif karaciğer metastazı saptanırken, hiçbirinde karsinomatozis izlenmemiştir. HER-2 pozitif olan hastaların yedisinde (%64) tümör yeri antrum yerleşimli olarak bulunmuştur. Lauren'e göre 9 hasta intestinal tip, Ming'e göre 10 hasta infiltratif tip olarak değerlendirilmiştir. Ortanca tümör çapı 5cm (3-11) hesaplanmıştır. 7 hastada (%64) anjiyoinvazyon, 10 hastada (%91) lenfatik invazyon, 8 hastada (%82) perinodal ve 6 hastada (%55) perinöral invazyon izlenmiştir. Üç hastada ise (%27) cerrahi sınır pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 9). Dokuz (%82) hastada grade 1 ve 2 diferansiye tümör izlenmektedir. HER-2 pozitif 11 hastanın 10 tanesi T3 ve T4 tümör olarak evrelendirilmiştir (%91). Lenf nodu tutulumu 10 hastada (% 91), evre 1 ve 2 iki hasta (%18) evre 3 ve 4 toplam 9 hasta (%82) izlenmiştir.

Tablo 9. HER-2 pozitif hastaların klinik ve patolojik özellikleri

	N (%)
Yaş	60yıl(47-77)
Cinsiyet	
Erkek	8(73)
Kadın	3(27)
Aile hikâyesi	
Var	3(27)
Yok	8(73)
Yapılan operasyon	
Total gastrektomi	8(73)
Subtotal gastrektomi	2(18)
Proksimal gastrektomi	1(9)
Peroperatif Karaciğer metastazı	2(18)
Peroperatif karsinomatozis	0
Multiorgan rezeksiyonu	1(9)
Tümör yeri	
Kardia	4(36)
antrum	7(64)
H. pylori	
Pozitif	4(36)
Negatif	7(64)
Çıkarılan total lenf nodu(ortanca)	22(5-40)
Metastatik lenf nodu(ortanca)	6(0-21)
Grade	
G1	1(9)
G2	8(72)
G3	1(9)
Diğer	1(9)

Lauren İntestinal diffüz	9 (82) 2 (18)
Ming İnfiltratif ekspansif	10(91) 1 (9)
Tümör çapı (ortanca, cm)	5 (3-11)
anjiyoinvazyon	7(63)
Lenfatik invazyon	10(91)
Perinodal invazyon	8 (82)
Perinöral invazyon	6 (55)
Cerrahi sınır pozitifliği	3 (27)

HER-2 pozitif hastalar ile negatif hastalar karşılaştırıldığında hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, tümörün T evresi, lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Histolojik tip ve diferansiasyon derecelerine göre karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Anjiyoinvazyon, lenfatik invazyon, perinodal ve perinöral invazyon her iki grupta değerlendirildiğinde HER-2 pozitif ve negatif grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. HER-2 pozitif olan hastalarda, Evre I-II tümör%18, Evre III-IV tümör %82 saptanmıştır ve HER-2 negatif hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak bulunmamıştır (Tablo 10,11).

Tablo 10. HER-2 pozitif/negatif hastalarda klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişki

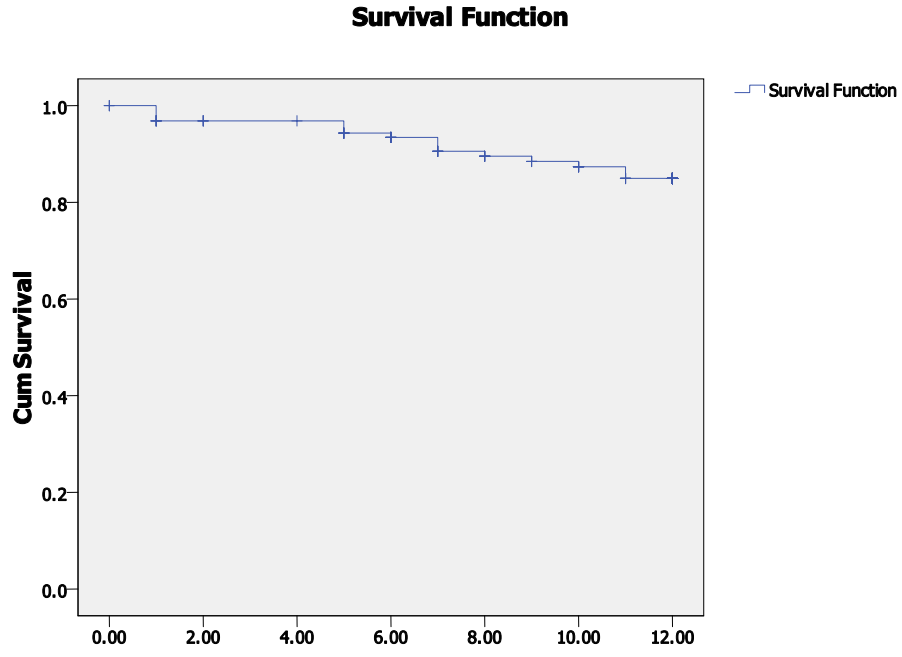
	HER-2 (+) N:11 (%)	HER-2 (-) N:124 (%)	P değeri
Yaş (ortalama)	60±10	61±12	0.5
Cinsiyet			
Kadın	3(27)	44(35)	0.7
Erkek	8(73)	80(65)	
Aile Hikâyesi	3(27)	24(19)	0.5
Yapılan operasyon			
Total gastrektomi	8 (73)	56	0.08
Subtotal gastrektomi	2 (18)	59	
Proksimal gastrektomi	1(9)	9	
Peroperatif Karaciğer metastazı	2(18)	5(4)	0.1
Peroperatif karsinomatozis	0	7(5)	1
Multiorgan rezeksiyonu	1(9)	6(4)	1
Tümör lokalizasyonu			
Kardiya	4(36)	33(27)	0.5
Korpus	0	24(19)	
Antrum	7(64)	63(51)	
Tüm mide	0	4(3)	
H. pylori			
Pozitif	4(36)	37(30)	0.75
Negatif	7(64)	87(70)	
Grade			
G1,G2	9(82)	62(50)	0.13
G3	1(9)	33(27)	
Diğer	1(9)	29(23)	
Çıkarılan total lenf nodu(ortalama)	18±10	22±10	0.18
Metastatik lenf nodu(ortanca)	6(0-21)	4(0-37)	0.3
Lauren sınıflaması			
İntestinal	9(82)	67(54)	0.11
Diffüz-mikst	2(18)	57(46)	

Tümör çapı (cm) (ortalama)	6±2	7±4	0.24
Anjiyoinvazyon Var Yok	7(64) 4(36)	50(40) 74(60)	0.2
Lenfatik invazyon Var Yok	10(91) 1(9)	91(73) 33(37)	0.3
Perinodal invazyon Var Yok	9(82) 2(18)	74(60) 50(40)	0.2
Perinöral invazyon Var Yok	6(55) 5(45)	60(48) 64(52)	0.7
Kemoterapi Alan Almayan Bilinmeyen	8(73) 3(27) 0	76(61) 45(36) 3(3)	0.8
Radyoterapi Alan Almayan Bilinmeyen	6(55) 5(45) 0	46(37) 75(60) 3(3)	0.5

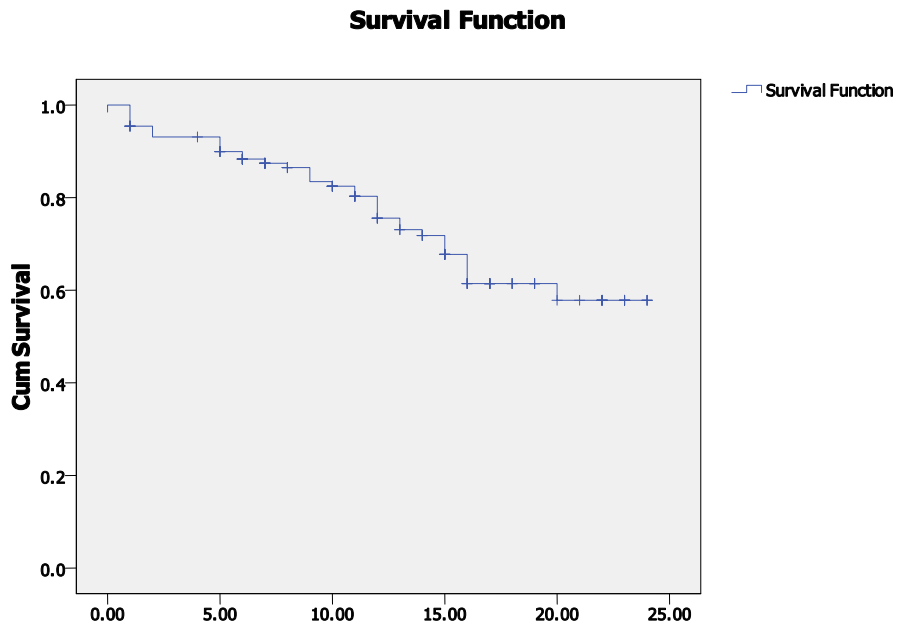
Tablo 11. HER-2 pozitif/negatif hastaların TNM evrelerine göre karşılaştırılması

	HER-2 (+) N:11 (%)	HER-2 (-) N:124 (%)	P değeri
T evresi T1/T2 T3/T4	1(9) 10(91)	32(26) 92(74)	0.3
N evresi N 0 N pozitifliği	1(9) 10(91)	33(27) 91(73)	0.29
Evre Evre I-II Evre III-IV	2(18) 9(82)	46(37) 78(63)	0.33

Takipte 135 hastadan üçüne ulaşılammıştır. Kalan 132 hasta ortanca süre olarak 12 ay (1-28ay) takip edilmiştir. Bir yılsonunda ölen hasta sayısı 27 olarak saptanmış ve 1 yıllık genel sağ kalım oranı %80 olarak bulunmuştur (Şekil 1). Bir yılsonunda bu hastaların ortalama genel sağ kalım süreleri $11 \pm 0,3$ ay olarak bulunmuştur. İki yıllık takip süresi için genel sağ kalım %71 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2). Ortalama sağ kalım süresi $18 \pm 0,7$ ay olarak bulunmuştur.

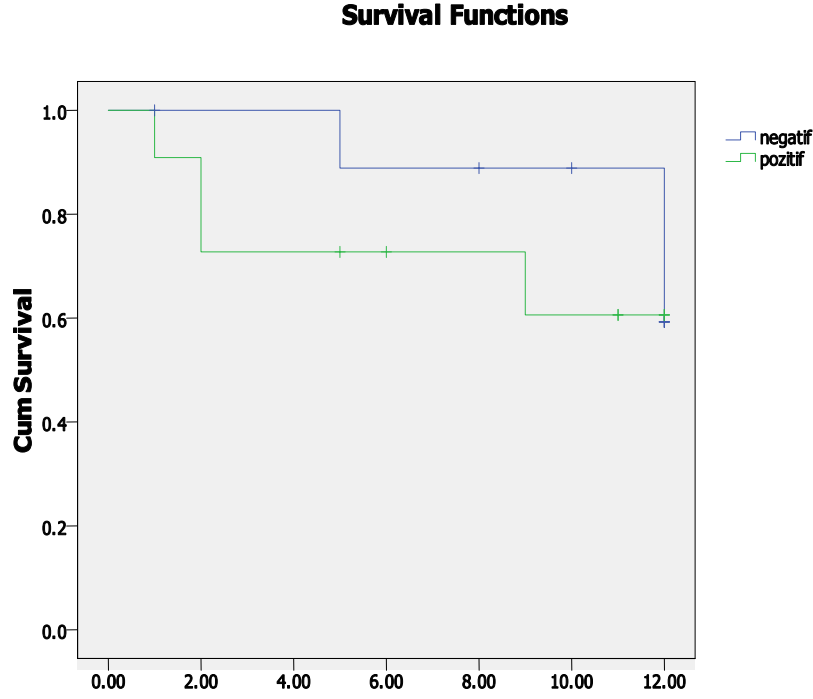


Şekil 5. Hastaların 1 yıllık genel sağ kalımı

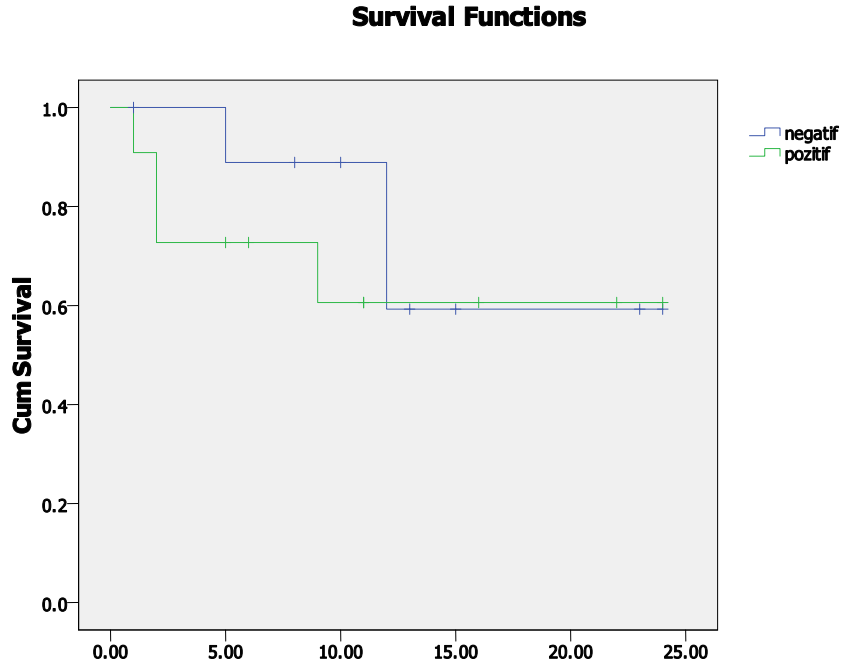


Şekil 6.Hastaların 2 yıllık genel sağ kalımı

1 yıllık sağ kalım analizlerinde HER-2 negatif (%70) ve HER-2 pozitif (%64) hasta grupları arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla 11 ± 0.9 ay ve 9 ± 1.3 ay; $p=0.52$) (şekil 3). 2 yıllık sağ kalım analizlerinde HER-2 negatif ve HER-2 pozitif hastalar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla 18 ± 3 ay ve 16 ± 3 ay; $p=0.5$) (şekil 4).

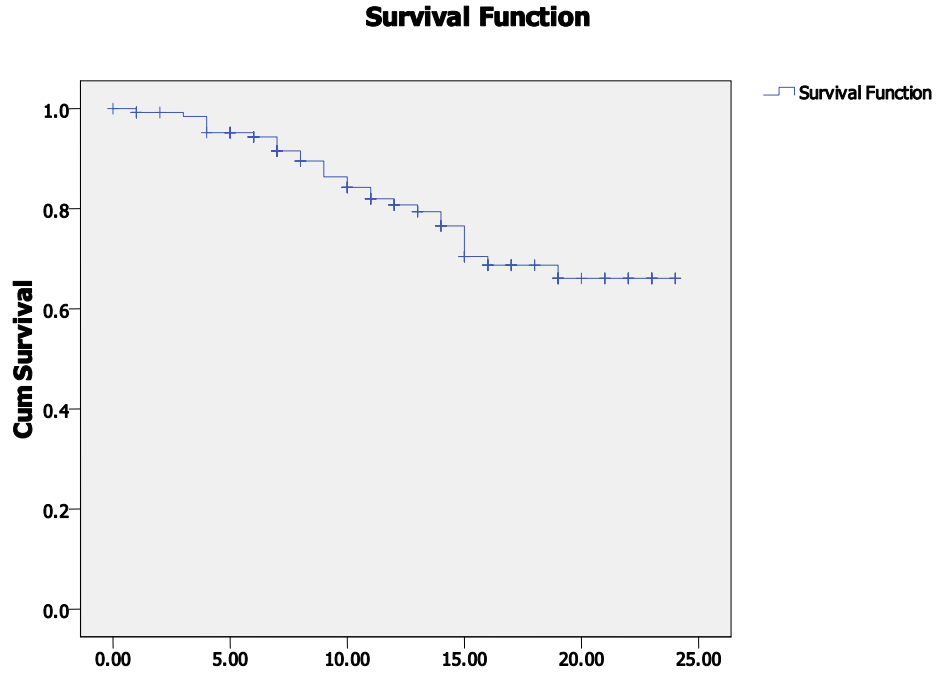


Şekil 7. HER2 negatif/pozitiflik durumuna göre 1 yıllık genel sağkalımı

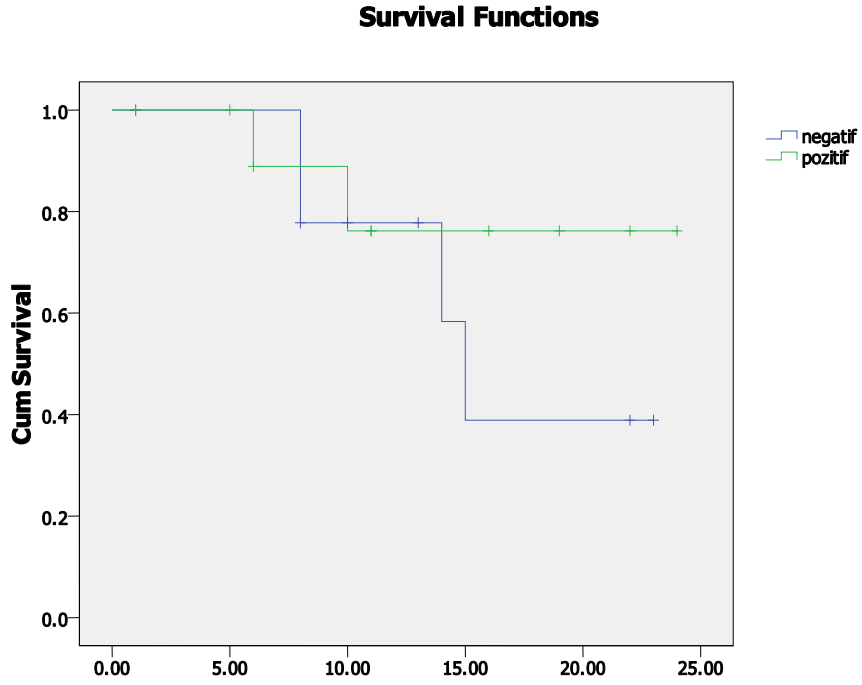


Şekil 8. HER2 negatif/pozitiflik durumuna göre 2 yıllık genel sağ kalım

132 hastanın bir yıllık takiplerde hastalıksız sağ kalımı %85 olarak bulunmuştur. İki grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.9$). İki yıllık hastalıksız sağ kalımı %78 olarak bulunmuştur (Şekil 5). 2 yıllık takiplerinde hastalıksız sağ kalım açısından HER-2 negatif hastalarda %60 iken HER-2 pozitif hastalarda %82 bulunmuş ve anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0.4$) (şekil 6).



Şekil 9. 2 yıllık hastalıksız sağ kalımı



Şekil 10. HER2 pozitif/negatiflik durumuna göre 2 yıllık hastalıksız sağ kalımı

Cerrahi sınır pozitif olan hastalar (n=35) çıkarıldığında yapılan survi analizinde 2 grup arasında bir yıllık ve iki yıllık hastalıksız sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.8).

Peroperatif karaciğer metastatik hastalığı ve karsinomatozisi olanlar (n=8) çıkarıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.9). Subgrup analizlerinde antrum tümörü olan hastalar (n=69) kendi içinde HER-2 durumuna göre karşılaştırıldığında 1 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım açısından 2 grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile p=0.2 ve p=0.7). Aynı şekilde evre 1-2 ve evre 3-4 hastalar kendi içinde karşılaştırıldığında hastalıksız sağ kalım analizinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.6, p =0.7).

5. TARTIŞMA

Gastrik ve gastroözefageal bileşke kanserlerinde tedavilerdeki yeni gelişmelere rağmen prognoz hala kötüdür. Erken tanı oranlarının artmasına rağmen hastaların birçoğu ileri veya metastatik evrede tanı almaktadır. Tedaviye rağmen ilerlemiş hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranları %15'in altındadır (90). Sağ kalımın iyileştirilmesi için moleküler hedefe yönelik yeni ajanların etkinliği araştırılmaktadır. Bunlardan HER-2 son günlerin araştırma gündemini oluşturmaktadır (137). Mide kanseri çalışmalarında, HER-2 ekspresyonu oranı, immünohistokimyasal yöntem ile % 4-44 oranında bildirilmiştir. Bu aralık; örnek büyüklüğünün, hasta popülasyonundaki farklılıkların, çalışmalarda kullanılan metod ve skorlamanın farklı oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir (124).

Yu ve ark.'nın 1143 hastayı içeren çalışmasında immunhistokimya ve western blott kullanılarak HER-2 ekspresyonu %28 olarak bulunmuş ve iyi/orta derece diferansiye, proksimal yerleşimli mide kanserlerinde, HER-2 pozitifliğinin daha sık olduğu görülmüştür (138). 1414 dokunun incelendiği bir çalışmada İHK ve FISH kullanılarak HER-2 ekspresyonu %9 olarak bulunmuştur (134). Bizim çalışmamızda HER-2 pozitiflik oranı literatürle uyumlu olarak %8 bulunmuştur. Çalışmalar arasında HER-2 pozitifliği açısından fark olması coğrafik farklılıklara, tümör heterojenitesine, farklı skorlama sistemleri ve inceleyen patoloğa bağlı olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmalar intestinal tip gastrik kanserlerin diffüz tip gastrik kanserlere göre daha yüksek oranda HER-2 pozitifliği gösterdiğini bildirmektedir. HER-2 pozitiflik oranının intestinal tip gastrik kanserlerde %16-34, diffüz tip gastrik kanserlerde %2-7, mikst tipte ise %5-20 arasında olduğu bildirilmektedir (6,8). Bu çalışmada İntestinal tip mide kanserlerinde (n=67) 9 hastada (%12) HER-2 pozitifliği saptanmıştır. Ancak HER-2 pozitif ve negatif hastaları histolojik tip açısından karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.11). ToGA çalışmasında HER-2 ekspresyonunun tümör lokalizasyonuna göre farklılık gösterdiği izlenmiştir. Proksimal tümörlerde HER-2 pozitifliği %34 iken distal gastrik kanserlerde %20 bulunmuştur (p=0.001) (6). Bizim çalışmamızda kardiya yerleşik tümörlerin %11

inde, distalde yerleşik tümörlerin %7 inde HER-2 pozitifliği bulunmuştur. Proksimal ve distal kanserler arasında HER2 pozitifliği açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Kim ve ark.'ı HER-2 protein ekspresyonunun ileri yaşta (> 60 yaş), erkek cinsiyette, iyi-orta diferansiye ve intestinal tip tümörlerde artmış olarak bulmuştur (139).

Ancak literatürdeki diğer birçok çalışmada HER-2 ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet ile HER-2 arasında bir ilişki bulunmamıştır. HER-2 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. 226 hastayla yaptıkları çalışmada HER-2 overekspresyonuyla invazyon derinliği, histolojik tip, büyüme paterni, karaciğer metastazı arasında ilişki bulunmuştur. İleri evre, papiller nonskiröz tip karsinomlarda, iyi diferansiye karsinomlarda, lenf nodu ve karaciğer metastazı olanlarda HER-2 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (140). Ancak gene yaklaşık 231 hastanın alındığı bir çalışmada klinik evre ile HER-2 arasında ilişki bulunamamıştır (7).Yonemura ve ark.'nın yaptıkları çalışmada HER-2 ile tümör çapı, seroza invazyonu, lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ilişkili bulunmuştur (141). Motojima'nın çalışmasında HER-2 overekspresyonu evre ve invazyon derinliğiyle ilişkili bulunmuştur (142).

Bizim çalışmamızda ise tümör çapı, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör evresi ile HER-2 pozitifliği arasında ilişki bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda iyi diferansiye tümörlerde HER-2 ekspresyonu daha yüksek oranda bulunmuştur (143,144). Bizim çalışmamızda ise iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerde HER-2 pozitifliği 9 hastada (%12) kötü diferansiye tümörlerde 1 hastada (%2) oranında izlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.13).

HER-2 pozitifliğinin prognoza etkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Kore'de yapılan çalışmada, 182 hastada cerrahi sonrası elde edilen tümör dokusunda HER- 2 pozitif vakaların ortalama genel sağ kalım süreleri daha kısa olup (31 ay ve 108 ay) 5 yıllık sağ kalım oranları pozitif vakalarda %21, negatif vakalarda ise % 63 olarak belirlenmiş (145).

Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada genel sağ kalım açısından 2 grup arasında fark gözlenmezken hastalıksız sağ kalım açısından anlamlı fark raporlanmıştır. Multivaryant analizlerde HER-2 pozitifliği hastalıksız sağ kalımda bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (139). Motojima ve ark.'nın küratif rezeksiyon uygulanan 120 gastrik kanserli hastayla yaptıkları çalışmada HER-2 pozitiflik oranı %27.5 olup bu hastaların sağ kalım süreleri HER-2 negatif hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Ayrıca iyi diferansiye tümörlerde HER-2 pozitif olan hastaların iyi diferansiye HER-2 negatif hastalara göre sağ kalımlarının anlamlı olarak daha kısa olduğu ancak kötü diferansiye tümörlerde HER-2 pozitifliğinin sağ kalımı etkilemediği saptanmıştır. Aynı çalışmada HER ekspresyonu sağ kalımı etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (142). 260 gastrik kanserli hastayla yapılan çalışmada HER-2 pozitif hastaların relatif ölüm riskinin HER2 negatiflere göre 5 kat arttığı ve HER-2 ekspresyonunun bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (141). Tanner ve ark.'nın 231 gastrik ve GEJC'li hastayla yaptıkları çalışmada HER-2 amplifikasyon varlığının kısa sağ kalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (7). Shitara ve ark. retrospektif çalışmasında 364 hastanın genel sağ kalımına bakıldığında HER-2 pozitif hasta grubunda transtuzumab alan hastaların almayan hastalara göre genel sağ kalımını daha yüksek bulmuştur (146).

Ancak HER-2 pozitifliğinin prognostik açıdan anlamlı olmadığını belirten de birçok çalışma mevcuttur. Tateishi ve ark.'nın çalışmasında HER-2 pozitif ve negatif hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (143). Lee ve ark.'nın lokal ileri küratif gastrik rezeksiyon yapılan 225 hastayla yaptıkları çalışmada hastaların %27.4'ünde HER-2 overekspresyonu saptanmış; HER-2 pozitif ve negatif grup arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (147). Sasano ve ark.'nın yaptığı çalışmada HER-2 overekspresyon oranı %27 bulunmuş ancak prognozla ilişki saptanmamıştır (148). Oghuri ve ark. çalışmada primer gastrik karsinom örneklerinde %25.7, metastatik lenf nodlarında %44 oranında HER-2 ekspresyonu saptamışlar ancak 5 yıllık sağ kalım oranları karşılaştırıldığında HER-2 pozitif ve negatif hastalar arasında sağ kalım farkı bulamamışlardır (149). 120 hasta ile 1036 arasında değişen hasta sayıları ile yapılan 3 retrospektif çalışmada HER-2 pozitifliği bağımsız prognostik faktör olarak izlenmemiştir (150,151,152).

Bizim çalışmamızda 12 aylık ortanca takip süresinde sağ kalım analizlerinde HER-2 pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. İki yıllık genel sağ kalım %71 olarak hesaplandı. Ortalama sağ kalım süresi 18 ± 0.7 ay olarak bulundu. HER-2 pozitifliğinin genel sağ kalım ile ilişkisi bulunmadı. Hastalıksız sağ kalıma bakıldığında çalışmamızda gene HER-2 pozitif ve negatif grup arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak hasta sayımızın az, takip süremizin kısa olması ve hasta grupları heterojen olduğundan HER-2 pozitifliğinin prognostik önemini değerlendirmek zorlaştırmaktır. Bunun hakkında yorum yapabilmek için daha fazla hasta sayısı ile prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda opere edilen mide kanserlerinde HER-2pozitiflik oranı düşük (%8)olup literatürde bildirilen oranlarla uyumludur.
2. HER-2 pozitifliği ile klinik ve patolojik parametreler ile ilişkisi bulunmamıştır.
3. HER-2 pozitifliğinin genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi görülmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.
2. Grávalos, C., Gómez-Martín, C., Rivera, F., Alés, I., Queralt, B., Márquez, A., ... & Jimeno, A. (2011). Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 13(3), 179-184.
3. Wagner, A. D., Grothe, W., Haerting, J., Kleber, G., Grothey, A., & Fleig, W. E. (2006). Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), 2903-2909.
4. Cunningham, S. C., Kamangar, F., Kim, M. P., Hammoud, S., Haque, R., Maitra, A., ... & Schulick, R. D. (2005). Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *Journal of gastrointestinal surgery*, 9(5), 718-725.
5. Ross, J. S., Fletcher, J. A., Linette, G. P., Stec, J., Clark, E., Ayers, M., ... & Bloom, K. J. (2003). The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *The Oncologist*, 8(4), 307-325.
6. Bang, Y. J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., ... & Kang, Y. K. (2010). 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. *The Lancet*, 376(9742), 687-697.
7. Tanner, M., Hollmen, M., Junttila, T. T., Kapanen, A. I., Tammola, S., Soini, Y., ... & Isola, J. (2005). Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II α gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Annals of Oncology*, 16(2), 273-278.

8. Jørgensen, J. T. (2010). Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology*, 78(1), 26-33
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90
10. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al: Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10
11. http://www.kanser.gov.tr/Dosya/Sunular/Kanser_Kontrol_faaliyetleri_2013.pdf
12. Türkiye İstatistik Kurumu , Ölüm nedeni istatistikleri 2013 , sayı:1616
13. 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.
14. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49: 969-988
15. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 1978; 41: 941.
16. Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989; 76: 914.,
17. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62: 440.
18. 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.
19. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 1983; 2:437.
20. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554.
21. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011; 104:198.
22. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A

Global Perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Washington DC.

23. You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47.
24. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75.
25. Wang Q, Chen Y, Wang X, et al. Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: Results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2014; 50:1498.
26. Zhang Z, Xu G, Ma M, et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145:113.
27. M A M, Pera G, Agudo A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121:1618.
28. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867.
29. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24:609.
30. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689.
31. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107:629.
32. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:2952.
33. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 101:530.

34. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res* 2006; 12:2995.
35. Sakuma K, Chong JM, Sudo M, et al. High-density methylation of p14ARF and p16INK4A in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 112:273.
36. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22:664.
37. Wu MS, Shun CT, Wu CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000; 118:1031.
38. Lee JH, Kim SH, Han SH, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;
39. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
40. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1524-32.
41. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990 ;50:6486-89.
42. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1280.
43. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:111-127.

44. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1175 – 1181.
45. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the Relationship Between *cagA* Seropositivity and Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1636 – 1644.
46. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined Analysis of 12 Case Control Studies Nested within Prospective Cohorts. *Gut* 2001; 49(3): 347 – 353.
47. Kato M, Asaka M, Nakamura T, et al. Helicobacter Pylori Eradication Prevents the Development of Gastric Cancer—Results of a Long-Term Retrospective Study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(4): 203 – 206.
48. Fenoglio-Preiser C, Carnerio P, Correa P, et al. In: Hamilton R, Aaltonen LA eds. *Tumours of the Digestive System*. 1st ed. Lyon: IARCP, 2000:37-52.
49. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta pathol microbiol scand* 1965; 64:31
50. Kumar: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition, 8th ed. Chapter 17 part: gastric adenocarcinoma
51. 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; 79:459-65.
52. 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
53. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
54. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2373-79.

55. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54:1536-40
56. 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; 291:187-94.
57. 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; 56:3238-43.
58. Pignatelli B, Bancel B, Estève J, et al. Inducible nitric oxide synthase, antioxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7:439-47.
59. Asim A, Chaturvedi R, Piazuelo MB, et al. *Helicobacter pylori* strains from regions at high gastric cancer risk exhibit increased ability to activate iNOS and SMO. *Gastroenterology* 2008; 134(suppl 1):A78-85.
60. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2S-9S
61. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, et al. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* 2001; 108:929-37.
62. De Sablet T, Piazuelo MB, Shaffer CL, et al. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. *Gut* 2011; 60:1189-95.
63. Kunz PL, Gubens M, Fisher GA, et al. Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study. *J Clin Oncol* 2012; 30:3507.
64. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009; 250:878
65. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3493-98
66. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47:436-44.

67. Yasui W, Sentani K, Motoshita J, Nakayama H. Molecular pathobiology of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95:225-231.
68. 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.
69. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2979-2990.
70. 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.
71. Morgan C, Jenkins GJ, Ashton T, et al. Detection of p53 mutations in precancerous gastric tissue. *Br J Cancer* 2003; 89:1314-1319.
72. Shiao YH, Rugge M, Correa P, Lehmann HP, Scheer WD. p53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol* 1994; 144:511-517.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.

79. 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
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.

88. 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.
89. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer*, 1993;72: 2089-97.
90. Edge SB. AJCC Cancer Staging Handbook, American Joint Committee On Cancer. (7th Ed) 2010, pp 144 – 149.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, et al: Expression of e-erbB-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.
97. Hiton DA, West KP. An evaluation of the prognostic significance of HLA-DR expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1990; 66:1154-1157.
98. Hermanek P. Prognostic factors in stomach cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:241-246.
99. Ono H, Kondo H et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001 ;48:225-229.

100. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus gastrectomy for gastric cancer: five year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*, 1999; 230:170-178.
101. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. What is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg*, 2004; 199: 880-86
102. 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.
103. Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient groups? *J. Surg. Oncol* 2007; 95: 118-22.
104. 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.
105. 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.
106. 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 D1 D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439-49.
107. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *NCCN Guidelines Version 1.2013*.
108. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. 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;47:2306-2314.131.
109. Ueda S, Hironaka S, Yasui H, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30:4002-15.

110. Mansfield PF, Lowy AM, Feig BW, et al. Preoperative chemoradiation for potentially resectable gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 246a)
111. Los G, MeVie JG. Experimental and clinical. status of intraperitoneal chemotherapy *Eur J Cancer*, 1990; 26: 55-62.
112. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3: CD004064.
113. Abraham J, Allegra CJ, Gulley J. Bethesda handbook of clinical oncology. Second edition, 2009
114. Zhan ZX, Gu XZ, Huang GJ, et al. Randomized clinical trial on the kombination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric kardia (AGC)-- report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42:929-934.
115. Leong T, Smithers M et al. TOPGEAR : An international randomised phase 3 trial of preoperative chemoradiotherapy versus preoperative chemotherapy. *J. Clinical Oncol.* 2012;30:25-33.
116. Oditura M, Martinelli E, Galizia G. Chemoradiotherapy as Adjuvant Treatment Of Gastric Cancer. *Ann Oncol* 2007 18: 133 – 135.
117. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev MolCell Biol* 2001; 2:127–137.
118. 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.
119. Rowinsky EK. Signal events: cell signal transduction and its inhibition in cancer. *Oncologist* 2003; 8 Suppl 3:5-17.
120. Park JW, Neve RM, Szollosi J, Benz CC. Unraveling the biologic and clinical complexities of HER2. *Clin Breast Cancer.* 2008;8:392-401.
121. Lohrisch C, Piccart M. HER2/neu as a predictive factor in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2001; 2: 129–135.
122. Gravalos C & Jimeno A. HER2 _n Gastric Cancer: A New Prognostic Factor and A Novel Therapeutic Target. *Ann Oncol* 2008; 19: 1523–1529.

123. Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 Testing in Gastric Cancer. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 53–9.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Tokunaga A, Onda M, Okuda T, et al. Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor and c-erbB-2 in humangastric cancer. *Cancer* 1995;75:1418-1425.
128. 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.
129. Pegram MD, Lopez A, Konecny G, Slamon DJ. Trastuzumab and Chemotherapeutics: Drug Interactions and Synergies. *Semin Oncol* 2000; 27: 21– 25.
130. Harries M, Smith I. The Development And Clinical Use of Trastuzumab (Herceptin). *Endocr Relat Cancer* 2002; 9: 75 – 85.
131. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 719-26.
132. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2639-48.

133. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783-92.
134. Giampaglia M, Chiuri VE, Tinelli A, De Laurentiis M, Silvestris N, Lorusso V. Lapatinib in breast cancer: clinical experiences and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 Suppl 3: 72-9.
135. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib Plus Capecitabine for HER-2 Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733 – 43.
136. Kim JW, Kim HP, Im SA. The Growth Inhibitory Effect of Lapatinib, a Dual Inhibitor of EGFR and HER-2 Tyrosine Kinase in Gastric Cancer Cell Lines. *Cancer Letters* 2008; 272: 296–306.
137. Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN, Offerhaus GJ. Her-2/neutesting and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. *Patholog ResInt.* 2010 Dec 6;2011:674182.
138. Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of HER-2 Signaling In Chinese Gastric Cancer: Their Relationship with Clinicopathological Parameters And Prognostic Significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1331-1339.
139. Kim KC, Koh YW, Chang HM, et al. Evaluation of HER2 Protein Expression in Gastric Carcinomas: Comparative Analysis of 1414 Cases of Whole-Tissue Sections and 595 Cases of Tissue Microarrays. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(10):2833-40.
140. 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.
141. 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.

142. Motojima K, Furui J, Kohora N, Izawa K, Kanematsu T, Shikun H. C-erbB-2 expression in well differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery* 1994;115: 349-354.
143. 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.
144. 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.
145. Park DI, Yun JW, Park JH, et al. HER-2/neu Amplification is an independent Prognostic Factor in Gastric Cancer. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51:1371 – 1379.
146. Shitara, K., Yatabe, Y., Matsuo, K., Sugano, M., Kondo, C., Takahari, D., ... & Muro, K. (2013). Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer*, 16(2), 261-267.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. Hsu, J. T., Chen, T. C., Tseng, J. H., Chiu, C. T., Liu, K. H., Yeh, C. N., ... & Yeh, T. S. (2011). Impact of HER-2 overexpression/amplification on the

prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *The oncologist*, 16(12), 1706-1713.

152. Zhou, F., Li, N., Jiang, W., Hua, Z., Xia, L., Wei, Q., & Wang, L. (2012). Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World J Surg Oncol*, 10, 274.