



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDE ADENOKARSİNOMALARININ PRİMER VE
METASTATİK LENF DÜĞÜMÜ TÜMÖR ODAKLARINDA
HER-2/NEU ANALİZİ**

Dr. Ali Zişan GENÇ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2015



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDE ADENOKARSİNOMALARININ PRİMER VE
METASTATİK LENF DÜĞÜMÜ TÜMÖR ODAKLARINDA
HER-2/NEU ANALİZİ**

Dr. Ali Zişan GENÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU

TOKAT

2015

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde en önemli basamaklarından biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Başta çok büyük saygı ve sevgi duyduğum, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile daima yol gösterici olan, iyi bir patolog ve iyi bir insan olmam konusunda destek ve yardımlarını esirgemeyen, göstermiş olduğu hoşgörü ve sabır ile asistanlık sürecini en iyi şekilde geçirmemi sağlayan, uzmanlık tezimi hazırlama ve yazma aşamasında büyük emek veren, asistanı olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum, değerli bilim insanı ve anabilim başkanı hocam sayın Doç. Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU' na, ayrılığı ile bizi üzen, pratiklik ve hızlı düşünmenin patolojideki önemini bize öğreten, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Fatma MARKOÇ' a, zorlu asistanlık süresince bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, eğitimime büyük katkı sağlayan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Akgül ARICI' ya, kısa bir süre çalışma fırsatı elde etmeme rağmen bana patolojide farklı bir bakış açısı kazandıran, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ömer ALICI' ya, tez hazırlama sürecinde yeterli olgu bulmam hususunda değerli yardımlarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Ahmet MÜSLEHİDDİNOĞLU' na, tezimin istatistiksel analizlerini hesaplarken yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Öğr. Gör. Osman Demir' e, tezimin laboratuvar aşamalarını büyük bir dikkatle yürüten ve değerli desteklerini esirgemeyen laboratuvar sorumlumuz Hatice Ümran ERYİĞİT' e, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan, laboratuvar ekibi, personel ve sekreter arkadaşlarıma, beni yetiştirerek bu günlere gelmemi sağlayan, evlatları için hiçbir özveriden kaçınmayan, her türlü sıkıntım ve üzüntümde değerli varlıkları ile beni mutlu eden, tüm eğitim hayatım boyunca bana güvenlerini hiç kaybetmeden zorlu yolları ve zamanları aşmamı sağlayan, en büyük maddi ve manevi destekçim olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Ali Zişan GENÇ

ÖZET

MİDE ADENOKARSİNOMALARININ PRİMER VE METASTATİK LENF DÜĞÜMÜ TÜMÖR ODAKLARINDA HER-2/NEU ANALİZİ

HER-2/neu geninin meme kanserlerinden sonra mide kanserlerinde de öneminin gittikçe anlaşılması bu kanser tipinde de HER-2/neu geninin analizlerini yaygınlaştırmaya başlamıştır. Ancak meme kanserlerinden farklı olarak mide kanserlerinde HER-2/neu ekspresyonunun değerlendirilmesi daha güç ve komplike bir konudur. Bu nedenle kendi mide kanseri serimizde HER-2/neu immün-ekspresyonunu ve gen amplifikasyonunu farklı tümör doku materyallerinde değerlendirerek hem HER-2/neu ekspresyonu ve amplifikasyonunun kendi serimizdeki durumunu ortaya koymayı ve aynı zamanda HER-2/neu analizinde tecrübe kazanmayı hem de HER-2/neu gen durumunun olgularımızda sağ kalım üzerine etkisini analiz etmeyi hedefledik.

Çalışma 109 mide kanseri olgusu üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında 109 olguya ait mide adenokarsinomu rezeksiyon materyali ile olguların 43' üne ait endoskopik mukoza biyopsi örnekleri ve 91 olgunun metastatik bölgesel lenf düğümleri analiz edildi. HER-2/neu immünohistokimyasal (İHK) boyama işlemi mukoza örnekleri, rezeksiyon materyali primer tümör dokuları ve metastatik bölgesel lenf düğümü tümör dokularında uygulanırken floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi immün-ekspresyon gösteren 21 olgunun primer tümör doku örneklerinde gerçekleştirildi. Analiz sonuçları diğer konvansiyonel klinikopatolojik parametreler ile birlikte analiz edildi ve sağ kalım analizleri gerçekleştirildi. Serimizde HER-2/neu pozitiflik (skor 3+, skor 2+/FISH+ olgular) oranı %6,42 olarak saptandı. Primer tümör dokularında İHK-FISH uyumluluğumuz %90,5 idi. Mukoza-rezeksiyon materyali İHK uyumluluğumuz %95,4 olarak bulundu. Mukoza örneklerindeki analizlerimizin yanlış negatiflik oranı %4,65 olarak saptandı. İHK skor 1+ olgularımız HER-2/neu ekspresyonu açısından diğer skorlara göre daha heterojen olguları. Serimizde HER-2/neu ekspresyon ve amplifikasyonunun sağ kalım üzerinde bir etkisi saptanmadı. HER-2/neu durumu olumsuz klinikopatolojik parametreler ile de anlamlı ilişki göstermedi.

Çalışmamızın sonuçlarına göre mide kanseri serimizin HER-2/neu pozitiflik oranı literatürde rapor edilmiş olan spektrumunun alt sınırına yakındı. Burada kullanılan antikorun klonu sonucu etkilemiş olabilir. İHK ve FISH yöntemleri arasındaki uyum oranımız önerilen %90 eşik değerinin üstündeydi. Yanlış negatiflik oranımız ise literatüre göre oldukça düşük kalmaktaydı. Literatürde ağırlıklı olarak HER-2/neu pozitifliğinin olumsuz prognoza işaret ettiği bildirilmekle beraber bizim sonuçlarımız HER-2/neu pozitifliğinin sağ kalım üzerine olumsuz bir etkisini göstermemekteydi. Literatürün kapsamlı incelenmesi ve kendi serimizdeki analizlerimizin sonuçlarına göre heterojenite ve buna bağlı yanlış örnekleme nedeniyle ortaya çıkan yanlış negatifliğin önüne geçilebilmesi için İHK analizlerinin tüm tümör dokusu kesitlerinde uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: HER-2/neu, mide, mukoza, lenf düğümü, adenokarsinoma, İHK, FISH.

Destekleyen kurum: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu başkanlığı (2013/73).

ABSTRACT

HER-2/NEU GENE ANALYSIS OF TUMOR FOCI IN PRIMARY AND METASTATIC LYMPH NODES IN GASTRIC ADENOCARCINOMAS

Comprehension of the increasing importance of HER-2/neu gene in gastric cancers, after its established value in breast cancer has led to its widespread use of HER-2/neu gene analysis also in gastric cancer. However different from breast cancers, evaluation of HER-2/neu expression in gastric cancers is a more challenging, and complicated issue. Therefore, in our gastric cancer series, we evaluated immune expression, and gene amplification of HER-2/neu in different tumoral tissue materials in order to reveal the state of HER-2/neu expression, and amplification in our series. Our aim was also to acquire experience in HER-2/neu analysis, and analyze the impact of HER-2/neu gene state on survival of our cases.

The study was realized in 109 cases with gastric cancer. Within the context of the study, resection material of the gastric adenocarcinoma with 109 cases, endoscopic mucosal biopsy material of 43 cases, and metastatic regional lymph nodes of 91 cases were analyzed. HER-2/neu immunohistochemical (IHC) staining procedures were applied on mucosa samples, resection materials, primary tumor tissues, and tumor tissues of metastatic regional lymph nodes, while fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis was realized on primary tumor tissue samples of 21 cases who demonstrated immune expression. The results of analyses were evaluated in association with other conventional clinicopathological parameters, and survival analyses were realized.

In our series HER-2/neu positivity (score 3+, score 2+/FISH+ cases) rate was detected as 6,42 percent. IHC-FISH compatibility rate in primary tumor tissues was 90,5 percent. Our compatibility rate between our mucosal resection material and IHC was 95,4 percent. False negativity rate in mucosal samples was detected as 4,65 percent. Our IHC score 1+ cases were heterogenous cases with respect to HER-2/neu expression when compared with other cases. In our series any effect of HER-2/neu expression, and amplification on survival was not detected. HER-2/neu state

did not demonstrate any significant correlation with unfavourable clinopathological parameters.

According to outcomes of our study, HER-2/neu positivity rate in our gastric cancer series was near the lower limit of spectrum reported in the literature. Clone of the antibody used in this study might effect the results. Compatibility rate between IHC, and FISH methods was over the recommended threshold value of 90 percent. However our false negativity rate remained at a lower level relative to literature. Although literature studies have mostly indicated HER-2/neu positivity as an indicator of poor prognosis, our results did not demonstrate unfavourable effect of HER-2/neu positivity on survival. Based on the outcomes of comprehensive analysis of the literature, and analyses of our series, in order to preclude false negativity emerged from heterogeneity, and erroneous sampling, we think that IHC analyses should be applied on all sections of the tumor tissue.

Key words:HER-2/neu, stomach, mucosa, lymph node, adeocarcinoma, IHC, FISH.

This project was supported by The Commission of Scientific Research Projects of Gaziosmanpasa University (2013/73).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xvi
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2.ANATOMİ.....	3
2.3.HİSTOLOJİ.....	5
2.4.TÜMÖRAL LEZYONLAR.....	10
2.4.1.NONNEOPLASTİK POLİPLER.....	11
2.4.2.NEOPLASTİK POLİPLER.....	12
2.4.3.DİSPLAZİ DERECEŚİ VE MALİGNİTENİN TAYİNİ.....	13
2.4.4.HEREDİTER POLİPOZİS SENDROMLARI.....	17
2.4.5.MİDE KARSİNOMLARI.....	18
2.4.5.1.EPİDEMİYOLOJİ.....	18

2.4.5.2.ETİYOLOJİ VE ÇEVRESEL ETKENLER.....	19
2.4.5.3.GASTRİK KARSİNOGENEZİS.....	23
2.4.5.4.PREKÜRSÖR VE PREMALİGN LEZYONLAR.....	29
2.4.5.5.MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER.....	32
2.4.5.6.MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER.....	34
2.4.5.7.HİSTOLOJİK TİPLER.....	35
2.4.5.8.ERKEN MİDE KARSİNOMU.....	41
2.4.5.9.SİTOLOJİK ÖZELLİKLER.....	42
2.4.5.10.HİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER.....	42
2.4.5.11.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER.....	42
2.4.5.12.ELEKTRONMİKROSKOPİK ÖZELLİKLER.....	43
2.4.5.13.MOLEKÜLER VE GENETİK DUYARLILIK.....	43
2.4.5.14.KLİNİK ÖZELLİKLER.....	45
2.4.5.15.METASTAZ ÖZELLİKLERİ.....	45
2.4.5.16.EVRELEME VE DERECELENDİRME.....	46
2.4.5.17.TEDAVİ VE PROGNOZ.....	50
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA DEĞERLENDİRMESİ.....	51
3.2. FISH DEĞERLENDİRİLMESİ.....	56
3.3.İSTATİKSEL ANALİZ.....	57
4.BULGULAR.....	69
5.TARTIŞMA.....	110

6.SONUÇ	139
7.KAYNAKLAR	146

KISALTMALAR

AFP	:Alfa-fetoprotein
AJCC	:Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
APC	:Adenomatöz polipozis koli
CEA	:Karsinoembriyonik antijen
CEN17	:Kromozom 17 sentromeri
CISH	:Kromojenik in-situ hibridizasyon
CK	:Sitokeratin
DAPI	:Diamidino-fenil-indol
DCC	:Deleted in colon cancer
DMA	:Doku mikro-array
DNA	:Deoksi-ribonükleik-asit
DPC4	:Deleted pancreatic cancer 4
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EBV	:Epstein-Barr virüsü
EGFR	:Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EMA	:Epitelial membran antijeni
ES1	:Pepsin solüsyonu
FAP	:Ailesel adenomatöz polipozis sendromu
FDA	:Food Drug Administration
FGF	:Fibroblast büyüme faktörü
FHIT	:Fragile histidin triad

FISH	:Floresan in-situ hibridizasyon
FTS	:Fosfat tampon solüsyonu
hCG	:İnsan koryonik gonadotropini
HCl	:Hidroklorik asit
HDGC	:Hereditör diffüz gastrik kanser
HER-2/neu	:İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2
HGF	:Hepatosit büyüme faktörü
İHK	:İmmünohistokimya
İSH	:İn-situ hibridizasyon
İM	:İntestinal Metaplazi
KCl	:Potasyum Klorür
kDa	:Kilo-Dalton
LOH	:Heterozigote kaybı
MAPK	:Mitojen aktive protein kinaz
MetLap-HER-2/neu	:Metastatik lenf düğümü HER-2/neu skoru
MMP-2	:Matriks metalloproteinaz-2
MMR	:Mis-match repair
mRNA	:Haberci-ribo-nükleik-asit
MAGE	:Melanom antijen ailesi
MSI	:Mikrosatellit dengesizliği
MTI	:Antifade Solüsyonu
MUC	:Müsin

Mukoza-HER-2/neu	:Mukoza tümör odağı HER-2/neu skoru
N	:Metastatik lenf düğümü
NEC	:Nöroendokrin karsinoma
NET	:Nöroendokrin tümör
PAS	:Periyodik-asit-schiff
Primer-HER-2/neu	:Primer tümör odağı HER-2/neu skoru
PSTI	:Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü
PT1	:Sitrik asit solüsyonu
RARβ	:Retinoik asit reseptörü- β
SISH	:Gümüş in-situ hibridizasyon
SNCG	:Sinüklein- γ
SPEM	:Spazmolitik polipeptid eksprese eden metaplazi
T	:Tümör invazyon derinliği
TM	:Ticari marka
TNF	:Tümör nekrozis faktör
TNM	:DSÖ Tümör Evreleme Sistemi
ToGA	:Trastuzumab for Gastric Cancer
UICC	:Uluslararası Kanser Savaş Örgütü
u-PA	:Ürokinaz benzeri plazminojen aktivatörü
VEGF	:Vasküler endotelial büyüme faktörü
WB1	:Yıkama tampon solüsyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Midenin genel anatomik görünümü	5
Şekil 2. HER gen ailesi	27
Şekil 3. Borrmann Sınıflaması	33
Şekil 4. Erken gastrik karsinomun büyüme paterni.....	34

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Midenin tümöral lezyonları.....	10
Tablo 2. Padova sınıflaması	16
Tablo 3. Viyana sınıflaması	17
Tablo 4. Midededisplazi/intraepitelial neoplazi derecelendirilmesi(DSÖ 2010)....	17
Tablo 5. AJCC'ye göre mide karsinomlarında histolojik subtipler.....	37
Tablo 6. Japon sınıflamasına göre mide karsinomlarında histolojik subtipler.....	38
Tablo 7. Mide karsinomları DSÖ 2010 sınıflaması	38
Tablo 8. TNM Evrelendirme Sistemi (DSÖ 2010).....	48
Tablo 9. TNM Evreleme Sistemi Evre Grupları.....	49
Tablo 10. HER-2/neu primer antikorunun özellikleri	53
Tablo 11. Revize HER-2/neu skorlama sistemi	54
Tablo 12. Çalışma grubunun klinikopatolojik özellikleri.....	78
Tablo 13. Ortalama yaşın diğer parametreler ile ilişkisi.....	80
Tablo 14. Sınıflandırılmış yaşın diğer parametreler ile ilişkisi.....	81
Tablo 15. Ortalama tümör boyutunun diğer parametreler ile ilişkisi.....	82
Tablo 16. Sınıflandırılmış tümör boyutunun diğer parametreler ile ilişkisi.....	83
Tablo 17. Cinsiyetin diğer parametreler ile ilişkisi.....	84
Tablo18. Tümör tipinin (Lauren' e göre) diğer parametreler ile ilişkisi.....	85
Tablo 19. Grade ile diğer parametrelerin ilişkisi.....	86
Tablo 20. Tümör invazyon derinliğinin diğer parametreler ile ilişkisi.....	87
Tablo 21. Lenfatik damar invazyonunun diğer parametreler ile ilişkisi.....	88
Tablo 22. Kan damarı invazyonunun diğer parametreler ile ilişkisi.....	89
Tablo 23. Nöral/Perinöral invazyonun diğer parametreler ile ilişkisi.....	90
Tablo 24. Lenf düğümü durumuna göre İHK ve FISH sonuçlarının ilişkisi.....	91

Tablo 25. Mukoza- primer- metLap-HER-2/neu ve FISH durumunun ilişkisi.....	91
Tablo 26. Primer-metLap-HER-2/neu ve FISH durumunun ile ilişkisi.....	92
Tablo27. Metlap-HER-2/neu İHK skorlarına göre gen amplifikasyonu.....	92
Tablo 28. Lokalizasyona göre primer-HER-2/neu ve gen amplifikasyonu.....	92
Tablo 29. Araştırma grubunun sağ kalım dağılımı.....	93
Tablo 30. 109 olgunun Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım olasılıkları.....	93
Tablo 31. Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım ortalama ve ortanca değerleri.....	95
Tablo 32. 109 olgunun Yaşam Tablosu Yöntemi' ne göre sağ kalım olasılıkları.....	95
Tablo 33. Analiz edilen parametrelere göre ortalama sağ kalım süreleri.....	96
Tablo 34. Kaplan-Meier' e göre sağ kalım olasılıkları anlamlı parametreler.....	97
Tablo 35. Kaplan-Meier' e göre sağ kalım olasılıkları anlamsız parametreler.....	98

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 1. İntestinal tip adenokarsinomada skor 3+ HER-2/neu ekspresyonu.....	58
Resim 2. İntestinal tip adenokarsinomada skor 3+ HER-2/neu ekspresyonu.....	58
Resim 3. İntestinal tip adenokarsinomada skor 1+ HER-2/neu ekspresyonu.....	59
Resim 4. İntestinal tip adenokarsinomada skor 1+ HER-2/neu ekspresyonu	59
Resim 5. Skor 1+ HER-2/neu ekspresyonunun büyük büyütmeye görünümü.....	60
Resim 6. Skor 1+ HER-2/neu ekspresyonunun büyük büyütmeye görünümü	60
Resim 7. İntestinal tip adenokarsinomada skor 1+ HER-2/neu ekspresyonu	61
Resim 8. İntestinal tip adenokarsinomada skor 2+ HER-2/neu ekspresyonu	61
Resim 9. Skor 2+ HER-2/neu ekspresyonunun büyük büyütmeye görünümü.....	62
Resim 10. İntestinal tip adenokarsinomada skor 2+ HER-2/neu ekspresyonu	62
Resim 11. İntestinal tip adenokarsinomada skor 2+ HER-2/neu ekspresyonu	63
Resim 12. Küçük büyütmeye dahi seçilebilen skor 3+ HER-2/neu ekspresyonu....	63
Resim 13. Mukozada kuvvetli HER-2/neu ekspresyonunun görünümü.....	64
Resim 14. Endoskopik biyopside heterojen HER-2/neu ekspresyonu.....	64
Resim 15. Endoskopik biyopside heterojen HER-2/neu ekspresyonu	65
Resim 16. Kuvvetli HER-2/neu ekspresyonu gösteren koheziv hücre klonları.....	65
Resim 17. Diffüz karsinomada skor 1+/nonspesifik HER-2/neu boyanması.....	66
Resim 18. Az diferansiye karsinomada nonspesifik boyanma.....	66
Resim 19. Spesifik membranöz boyanma izlenimi veren tümör alanı.....	67
Resim 20. Büyük büyütmeye nonspesifik granüler boyanmanın görünümü.....	67
Resim 21. FISH' de normal sayıda HER-2/neu geni ve CEN 17 sinyalleri.....	68
Resim 22. FISH yöntemi ile HER-2/neu gen amplifikasyonu.....	68

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 1. Sınıflandırılmış tümör boyutunun cinsiyeti ile ilişkisi.....	99
Grafik 2. Histolojik tip ile ilişkili konvansiyonel patolojik parametreler.....	99
Grafik 3. Histolojik tip ve lokalizasyonunun gen amplifikasyonu ile ilişkisi.....	100
Grafik 4. Grade, invazyon, metlap-HER-2/neu skoru ve FISH ilişkisi.....	100
Grafik 5. İnvazyon derinliği ile ilişkili patolojik parametreler.....	101
Grafik 6. Mukoza-HER-2/neu ile primer-HER-2/neu ilişkisi.....	101
Grafik 7. Mukoza-HER-2/neu ile metLap-HER-2/neu ilişkisi.....	102
Grafik 8. Mukoza-HER-2/neu ile gen amplifikasyonu ilişkisi.....	102
Grafik 9. Primer-HER-2/neu ile metLap-HER-2/neu ilişkisi.....	103
Grafik 10. Primer-HER-2/neu ile gen amplifikasyonu ilişkisi	103
Grafik 11. MetLap-HER-2/neu ile gen amplifikasyonu ilişkisi	104
Grafik 12. 109 olgunun Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.....	105
Grafik 13. 109 olgunun Yaşam Tablosu Yöntemi sağ kalım eğrisi.....	105
Grafik 14. Tümör tipine göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.....	106
Grafik 15. Grade göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.....	106
Grafik 16. İnvazyon derinliğine göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.....	107
Grafik 17. Lenfatik invazyona göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.....	107
Grafik 18. Kan damarınvazyonuna göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.....	108
Grafik 19. Perinöralinvazyona göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.....	108
Grafik 20. Lenf düğümü durumuna göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi.....	109
Grafik 21. Mukoza-HER-2/neu durumuna göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi....	109

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanserleri, hem genetik hem de çevresel multifaktoriyel etiyolojilere sahip farklı yapıdaki tümör gruplarını içeren malign lezyonlardır (1). Oldukça agresif davranış gösteren mide kanserleri tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir (2). Dünya çapında yılda yaklaşık 930000 yeni vakaya tanı konmaktadır (3). Son 15 yılda mide kanseri ölüm oranı ve insidansında düzenli bir azalma izlenmektedir (1). Buna rağmen akciğer ve meme kanserinden sonra dünyada kanserden ölüme yol açan üçüncü en sık neden olarak gastrik kanserler gösterilmektedir (4). Türkiye’de ise mide kanseri 2009 yılı verilerine göre kadınlarda en sık 6. erkeklerde ise en sık 5. kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır (5).

Birçok ülkede önemli bir sağlık problemi olan mide kanserlerinde endoskopik yöntemlerin geliştirilmesi ve tarama yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla çok önemli veriler ve muazzam bir bilgi birikimi elde edilmiştir. Mide kanseri insidansı çok yüksek bir ülke olmasına rağmen Japonya’da aktif tarama yöntemlerinin uygulanması sayesinde birçok mide kanseri erken evrelerde tespit edilmiş, radikal lenf düğümü diseksiyonuyla kombine cerrahi tedavi sayesinde hastaların sağ kalım oranları önemli derecede artırılmıştır. Bu ve benzeri çalışmalar sayesinde hem erken tanı ile tedavi yöntemlerinde önemli aşama kaydedilmiş, hem de malign epitelial tümörlerin öncüsü olduğu saptanan premalign/prekanseröz lezyonların tanınma fırsatı elde edilmiştir. Başlangıçta premalign/prekanseröz lezyonlardan maligniteye giden süreç sadece morfolojik düzeyde incelenebilirken günümüzde genetik analizler ve moleküler çalışmalar sayesinde mide karsinogenezi hakkında çok daha fazla veri elde edilmiş ve bazı gen ile gen ürünlerinin mide karsinogenezindeki rolü tespit edilebilmiştir. Bu sayede kişiye özel veya hedefe yönelik tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir. Mide karsinogenezinde araştırılmış genlerden biri de kromozom 17q12’de bulunan insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 genidir (HER-2/neu). Bu gen tarafından kodlanan HER-2/neu proteini, 185 kDa ağırlığında bir transmembran protein olup hücre büyümesini ve differansiyasyonunu düzenleyen sinyal iletim yollarında görevlidir. Over, kolon, akciğer gibi birçok organ malignitelerinde HER-2/neu ekspresyonu araştırılmış ancak bu proteinin artmış ekspresyonunun önemini gösteren çalışmalar özellikle meme ve mide karsinomlarında yoğunlaşmıştır.

Özellikle HER-2/neu overekspresyonu gösteren meme karsinomlarında humanize monoklonol antikörlerin tedavide başarılı sonuçlar göstermesi, HER-2/neu ekspresyonunun mide karsinomlarında araştırılmasına vesile olmuş ve humanize monoklonol antikörlerin, HER-2/neuekspresyonu gösteren mide karsinomlarının tedavisinde ne derecede başarılı olabileceği sorusunu gündeme getirmiştir. Bu amaçla immünohistokimya (İHK), floresan in situ hibridizasyon (FİSH), kromojen in situ hibridizasyon (CİSH) ve silver in situ hibridizasyon (SİSH) gibi çok çeşitli yöntemlerle mide karsinomlarında HER-2/neu gen reseptör durumu analiz edilmiş ve farklı çalışmalarda olguların yaklaşık %8-30'unda overekspresyon saptanmıştır. Bazı araştırmalarda bu overekspresyonun özellikle intestinal tip mide karsinomlarında belirgin olduğu belirtilirken, bazı çalışmalarda ise ekspresyonun histolojik tip ayırt etmediği gösterilmiştir. Bir diğer çelişkili durum ise HER-2/neu overekspresyonu ile mide kanserinin prognozu arasındaki ilişki olmuştur. Bazı yayınlarda HER-2/neu overekspresyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilirken bazı yayınlarda ise prognoz üzerine önemli bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

Literatürdeki bilgiler ve mevcut veriler temelinde tez çalışmamızdaki amacımız, kendi mide kanseri olgularımızın mukoza biyopsi örnekleri, primer tümör dokuları ve metastatik lenf düğümü tümör odaklarında hem İHK hem de FİSH yöntemleriyle HER-2/neudurumunu analiz ederek konvansiyonel klinikopatolojik parametreler ile ilişkilerini ortaya koymak, farklı biyopsi materyalleri arasındaki HER-2/neu ekspresyonu uyumu yanında ekspresyon ile amplifikasyon arasındaki uyumu değerlendirmek ve ayrıca HER-2/neu durumunun sağ kalım üzerindeki etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Embriyoloji

Başlangıçta basit bir tüp yapısında olan ön barsağın distal kısmı, dördüncü haftanın ortalarına doğru hafif bir genişleme göstererek mide taslağının oluşumunu sağlar. Fuziform bir genişleme gösteren ve orta hat yerleşimli olan ön barsağın distal kısmı kısa bir süre sonra genişler ve ventrodorsal yönde yer değişimi gösterir. Bu süreci takiben iki hafta içerisinde midenin dorsal kenarı ventral kenarından daha hızlı büyüyerek mide büyük kurvatürünün oluşumunu gerçekleştirir (6).

Proksimali genişleyip son şeklini kazanan mide, uzun eksenini etrafında yavaşça 90 derecelik bir dönüş yapar ve bu dönüşle birlikte midenin ventral kenarı (küçük kurvatürü) sağa, dorsal kenarı (büyük kurvatürü) ise sola yerleşir. Midenin sol tarafı ventral yüzü, sağ tarafı ise dorsal yüzü meydana getirir. Yer değişiminden önce midenin kraniyal ve kaudal uçları orta hatta iken, gelişim ve rotasyon basamakları sonucunda midenin kraniyal bölgesi sola ve hafifçe aşağıya, kaudal bölgesi ise sağa ve yukarı doğru hareket eder. Rotasyon basamakları tamamlandığında midenin uzun eksenini gövdenin uzun eksenini enine keserek son halini alır (6).

Mide, karın boşluğunun posterior duvarına dorsal mezenterler (dorsal mezogastriyum) ile asılmış olup bu mezenterler başlangıçta orta hat yerleşimlidir. Ancak midenin rotasyon ve gelişim basamakları süresince ve bursa omentalisin oluşumu esnasında sola taşınır. Ventral mezogastriyum taslağı ise mideye tutunur ve duodenumu karaciğer ile karın ön duvarına bağlar (6).

2.2.Anatomi

Mide, özofagus ile duodenum arasında yer alan bir organ olup şekli kabaca "J" şeklindedir. Gastrointestinal traktın en geniş kısmı olup abdominal bölgenin epigastrik, umbilikal ve hipokondriyak bölgelerinde lokalizedir. Mide anatomik olarak incelendiğinde 4 kısma ayrılır. Bunlar proksimalden distale doğru kardiya, fundus, korpus ve pilor olarak sıralanır. En prosimaldeki kısım olan kardiya, özofagusun mideye açıldığı alanı çevreleyen bölümdür. Fundus, ostium kardiaceum

seviyesinin üstünde kalan mide kısmını temsil eder. Korpus ise midenin en geniş bölgesidir. Midenin en distal parçası olan pilor, antrum ve kanalis pilorikus olmak üzere ikiye ayrılmıştır (7).

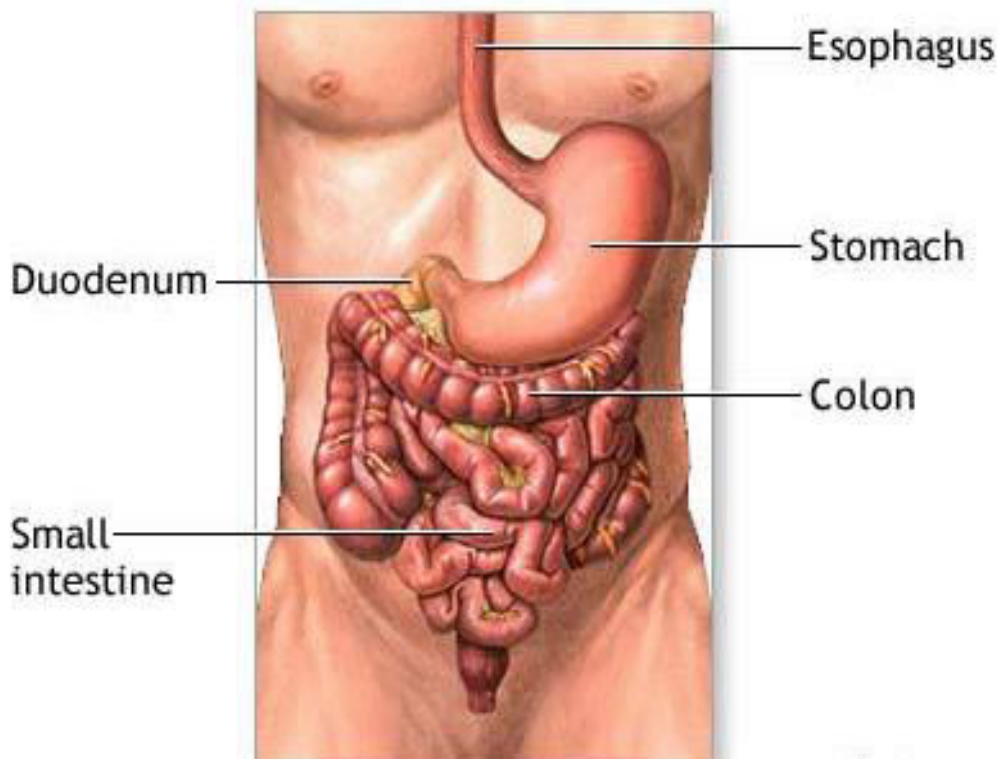
Midenin çıkışı olan ostium piloricum, organın distalindeki pilorik daralma hattını temsil eder. Bu alan m. sphincter pyloricus denen kas segmenti ile adeta kalınlaşmış bir yüzük şeklindedir ve mide sirküler kasları tarafından oluşturulur. Ostium piloricum orta hattın sağında, birinci lumbal vertebranın hemen alt kenarında yerleşimlidir. Batın içi lokalizasyonunu korumak amacıyla ligamentum gastrosplenicum ve omentum majus, midenin büyük kurvaturuna tutunurken, omentum minus ise midenin küçük kurvaturuna yapışır. Özofagus ile midenin birleşme yerinde oluşan açığa incisura cardialis, curvatura minor üzerinde oluşan kıvrıma ise incisura angularis denir (7).

Midenin kanlanması büyük kurvaturden a. gastroduodenalisin dalı olan a. gastromentalis (epiploica) dextra ile a. splenicanın dalları olan a. gastromentalis (epiploica) sinistra ve aa. gastrica breves sağlar. Küçük kurvaturden ise mideyi a. hepatica communisin dalı olan a. gastrica dextra ve truncus coeliacusun dalı olan a. gastrica sinistra besler. Midenin arterleriyle aynı isimle anılan venler v. splenica'ya, v. mezenterica superiora ve v. porta hepatis'e açılırlar. Midenin kardiya bölgesinde bulunan venler özofagus venleri ile anastomoz yaparak önemli porto-kaval anastomozları meydana getirirler. Midenin lenfatikleri kardiya özofagusun lenfatikleriyle, pillorda ise duodenumun lenfatikleriyle devamlılık gösterirler. Bu bölgedeki lenfatikler damarlara eşlik ederler (8).

Medulla spinalisin 6-9. torakal segmentlerinden n. splanchnicus'lar ile gelen midenin preganglionik sempatik lifleri, ganglion coeliacum'da sinaps meydana getirir. Burada sinaps yaptıkları postganglionik sempatik lifler vasküler yapıların çevresinde mideye gelirler. Postganglionik liflerin midenin kanlanması üzerinde vazomotor etkisi vardır. Ayrıca bu liflerde ağrı impulslarının taşınmasında rol oynayan duyu lifleri de mevcuttur. Sol n. vagustan gelen trunkus vagalis anterior ile sağ n. vagustan gelen trunkus vagalis posterior midenin parasempatik liflerini oluşturur. Trunkus vagalis anterior, midenin ön yüzüne dağılır ve küçük kurvaturde

rr. gastrici anterioresi verir. Midenin arka yüzünde dağılan trunkus vagalis posterior ise küçük kurvatürde rr. gastrici posterioresi verir (8).

Şekil 1. Midenin genel anatomik görünümü



2.3.Histoloji

Gastrointestinal sistemin en geniş bölümü olan mide besinleri sindiren ve aynı zamanda çeşitli hormonları salgılayan bir organdır. Midenin esas görevlerinden bazıları lümenindeki besinleri ürettiği asidik sıvı ile karıştırmak ve besinleri peristaltik kas hareketleriyle kimus haline getirmektir. Diğer önemli görevleri ise pepsin enzimi yardımıyla proteinlerin sindirimini başlatmak ve trigliseridleri sindirmekle görevli gastrik lipazı salgılamaktır. Boş bir midenin lümeninde mukoza ve submukozanın katlanmasıyla ruga denen yapılar meydana gelir. Ancak midenin lümeni besinle dolunca rugalar yassılaşır. Mikroskopik olarak fundus ve korpus aynı histolojik görünümüne sahiptir. Bu yüzden mide histolojik olarak kardiya, korpus-fundus ve pilor olmak üzere 3 bölümde incelenir (9).

2.3.1.Mukoza

Mide lümenini döşeyen yüzey epiteli lamina propriya içerisine uzanımlar göstererek gastrik çukurcukları meydana getirir. Bu çukurcuklara midenin dallanmalar gösteren tubüler bezleri açılır. Epitel altında gevşek bir bağ dokudan oluşan, düz kas hücrelerini ve lenfositleri içeren lamina propriya mevcuttur. Mukoza ile submukoza arasında çok ince bir kas tabakasından oluşan muskularis mukoza izlenir (9).

Mideyi ve mide çukurcuklarını döşeyen epitel, tek katlı prizmatik epitel karakterinde olup lümeneye alkali mukus salgılar. Mukus tabakanın lümeneye yakın kısmı, çözünür yapıdadır ve pepsinojenin enzimatik aktivitesiyle yıkılarak lümeneye kimusa karışır. Alkali mukus %95 oranında su, lipit ve glikoproteinlerden meydana gelir ve lümeneye hidrofobik koruyucu bir jel oluşturur. Bu jel içerisine yüzey epitel hücreleri tarafından salgılanan bikarbonat sayesinde mide yüzeyinde pH 1'den başlayarak epitel hücrelerine doğru pH 7 olacak şekilde genişçe bir iyon gradiyenti meydana getirilir. Alkali mukus üretimi ile bikarbonat üretiminin sorumluluğu iyon taşıyıcıları ve yüzey epitelindeki hücreler arası sıkı bağlantı diğer savunma mekanizmalarıdır. Bir diğer savunma mekanizması da submukozadaki zengin vasküler ağıdır. Böylece mukozanın yenilenmesi sağlanır (9).

2.3.1.1.Kardiya

Özofagus ile mide arasındaki bağlantıyı sağlayan kardiya, yaklaşık 1,5-3 cm genişliğinde dar ve halkasal bir banttandır. Kardiya mukozasında daha çok basit veya dallanmış görünümde tubüler kardiyak bezler izlenir. Kardiyak mukozal bezler geniş bir lümeneye sahip olup bu bezlerin son kısmı genellikle kıvrımlıdır. Bu bezlerdeki hücreler genelde lizozim ve mukus üretirken, nadiren bu glandlarda HCl salgılayan birkaç adet parietal hücre de izlenebilir. Özofagusun distal segmentinde izlenen kardiyak glandlar da bu glandlarla benzerlik gösterir (9).

2.3.1.2.Fundus ve korpus

Benzer histolojik özellikler gösteren fundus ve korpusun lamina propriyasında çok sayıda dallanmış görünümde tubüler bezler izlenmektedir. Her bir

mide çukuruna tubüler bezlerden birkaçı birleşerek salgılarını boşaltırlar. Bu bezler isthmus, boyun ve taban olmak üzere 3 kısımda incelenir. Korpus bezleri incelendiğinde epitel hücrelerinin dağılımında farklılıklar dikkati çekmiştir. Bezlerde mide çukurlarına yakın bölgelerde oksintik (parietal) hücreler ile mide yüzeyindeki mukus salgılayan hücrelere rezerv oluşturacak farklılaşmamış kök hücreler görülmektedir. Bezlerin boyun bölümünde parietal hücreler, kök hücreler ile müköz boyun hücreleri bulunmaktadır. Bezlerin taban bölgesinde ise parietal hücrelere ek olarak esas (zimojen) hücreler ve enteroendokrin hücreler mevcuttur (9).

Alçak prizmatik epitelle döşeli kök hücreler, yüksek mitotik aktiviteye sahip, bazal yerleşimli oval çekirdekli hücrelerdir. Kök hücreler yenilenme süresinde yüzeydeki ve çukurcuklardaki hücrelerin yerini almak üzere hareket ederler. Yüzeydeki hücrelerin ortalama yenilenme süresi 4-7 gün kadardır. Bazı hücreler ise parietal, enteroendokrin ve esas hücrelere farklılaşmak üzere bezin tabanına doğru hareket eder. Yüzey hücrelerindeki yenilenmeye göre bezlerin tabanındaki hücrelerin yenilenmesi yavaştır ve daha uzun sürer (9).

Mide bezlerinin boyun kısmında bulunan müköz boyun hücreleri tek tek veya gruplar halinde bulunabilirler. Düzensiz şekilli, bazal yerleşimli nükleuslu ve sitoplazmalarında çok sayıda salgı granülleri olan müköz boyun hücreleri, yüzey müköz epiteline göre daha fazla mukus salgılar (9).

Parietal hücreler, mide bezlerinin çoğunlukla üst yarısında bulunurken, bezlerinin tabanında çok daha az sayıdadır. Bu hücreler santral yerleşimli nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, çoğunlukla yuvarlak ya da piramidal şekilli hücre karakterindedir. Elektron mikroskopisi ile incelendiğinde bu hücrelerde apikal yerleşimli sitoplazma membranlarının yaptığı derin sirküler girintileri olan hücre içi kanalcıklar ve çok sayıda mitokondri izlenir. Uyarım olmadığında plazmalemmanın hemen altında tubüloveziküler yapılar görülür ve bu hücrelerde az sayıda mikrovillus rastlanır. Ancak HCl salgısı uyarıldığında tubüloveziküller yapıların hücre membranı ile kaynaşmasıyla çok sayıda kanalikül ve mikrovillus meydana gelir. Bu sayede hücre membranının yüzeyinde büyük bir artış sağlanır. Parietal hücreler ortalama 0,16 mol/l HCl, 0,07 mol/L KCl ve intrinsik faktör salgılar. Parietal hücrelerdeki karbonik anhidraz sayesinde H_2CO_3 ayrışarak H^+ ve HCO_3^-

oluşur. Diğer yandan hücrelerin kanaliküllerine salgılanan HCl de K^+ ve Cl^- e ayrıştırılır. Parietal hücrelerde mitokondri sayısının fazla olmasının nedeni K ve H'i yer değiştirerek HCl oluşturmak için gerekli olan H^+/K^+ pompasının enerji gereksiniminin sağlanmasıdır. Parietal hücrelerde kolinerjik uyarım (parasempatik aktivite), histaminle ve gastrin hormonuyla artar ve HCl asit yapımı güçlü biçimde uyarılmış olur. Gastrin hormonunun bir diğer özelliği de mide mukozasında büyümeyi uyarak trofik etki sağlamasıdır (9).

Esas hücreler, protein sentezi yapan ve salgılayan hücreler olup, mide tübül bezlerinin daha çok alt bölümlerinde bulunur. Bu hücrelerin sitoplazmasındaki bazofilik boyanan granüllerde inaktif pepsinojen enzimi bulunur. İnaktif olan bu enzim asit ortamda aktif bir enzim olan pepsine dönüşür. İnsanda gastrik sıvı içerisinde farklı yapıda 7 tane pepsin enzimi bulunur. Esas hücrelerin bir diğer görevi de lipaz enzimini üretmektir (9).

Mide bezlerinin alt yarısında bulunan bir diğer hücre grubu da enteroendokrin hücrelerdir. Bu hücrelerin görevi, başta 5-hidroksitriptamin (serotonin) olmak üzere kolesistokinin, VIP (vazoaktif intestinal polipeptid), glukagon, sekretin, GIP (gastrik inhibitör polipeptid), glisentin, somatostatin, motilin, substans P gibi hormonları salgılamaktır (9).

2.3.1.3.Pilor

Midenin pilor kısmı, mukozasında kardiyak bezlere göre daha uzun ancak daha az kıvrımlı dallanmalar gösteren tübül glandlar içermektedir. Lizozim enziminin etkisiyle pilorik bezlerde belirgin oranda mukus salgılanır. Gastrin hormonunu pilorik bezlerdeki müköz hücreler arasında bulunan gastrin (G) hücreleri salgılar. Parasempatik uyarımın etkisiyle gastrin salınımı uyarılır ve mide mukozasında trofik etki meydana gelir. Gastrin ayrıca bazı enteroendokrin hücrelerden (D hücreleri) somatostatin salgılanmasını baskılar (9).

2.3.2.Midenin diğer tabakaları

Midenin diğer tabakalarını incelendiğinde submukoza, muskularis propriya, subseroza ve seroza izlenir. Submukoza, bol miktarda lenfosit, makrofaj ve mast

hücrelerini, kan ve lenf damarlarını içeren bağ dokusu karakterindedir. Midenin muskularis propriya tabakası dış tabakada uzanımına, orta tabakada çevresel ve iç tabakada çarpazlanma gösteren 3 ana yönde düzenlenmiş kas liflerinden oluşmaktadır. Pilordaki musküler tabaka ileri derecede kalınlaşarak adeta bir sfinkter meydana getirir. Son olarak mide yüzeyi ince bir seroza ve subseroza tabakalarıyla örtülür (9).

2.4.Tümöral lezyonlar

Tablo 1. Midenin tümöral lezyonları(1)

EPİTELİYAL TUMÖRLER PREMALİGN LEZYONLAR

Adenoma

İntraepiteliyal neoplazi (displazi), düşük dereceli

İntraepiteliyal neoplazi (displazi), yüksek dereceli

KARSİNOMLAR

Adenokarsinoma

Papiller adenokarsinoma

Tübüler adenokarsinoma

Müsinöz adenokarsinoma

Poorly koheziv karsinoma

Mikst adenokarsinoma

Adenoskuamöz karsinoma

Lenfoid stromalı karsinoma (medüller karsinoma)

Hepatoid adenokarsinoma

Skvamöz hücreli karsinoma

Andifferansiye karsinoma

NÖROENDOKRİN NEOPLAZMLAR:

Nöroendokrin tümör (NET)

NET G1 (karsinoid tümör)

NET G2

Nöroendokrin karsinoma (NEC)

Büyük hücreli (NEC)

Küçük hücreli (NEC)

Mikst adenonöroendokrin karsinoma

EC hücreli, serotonin üreten NET

Gastrin üreten NET (gastrinoma)

MEZENKİMAL TUMÖRLER:

Glomus Tümörü

Granüler Hücreli Tümör

Leiomyoma

Pleksiform fibromiksoma

Schwannoma

İnflamatuvar miyofibroblastik tümör

Gastrointestinal stromal tümör

Kaposi sarkomu

Leiomyosarkoma

Sinoviyal sarkoma

LENFOMALAR

SEKONDER TUMÖRLER

2.4.1.Non-neoplastik polipler

Midenin non-neoplastik polipleri, hiperplastik polipleri, hamartomatöz polipleri (Peutz-Jeghers polibi, jüvenil polip, Cronkhite-Canada sendromu polibi) ve polipoid büyüme paterni olan çeşitli lezyonları kapsamaktadır (1). İnflamatuvar fibroid polip ve heterotopik doku polipleri, polipoid büyüme paterni gösteren diğer lezyonlardır (10).

2.4.1.1.Hiperplastik polipler

Gastrik poliplerin yaklaşık olarak %75-90'ını oluştururlar (11). Genellikle H. pilori gastriti veya otoimmün gastritis zemininde hasar görmüş gastrik mukozadan meydana gelirler. Nadir olmasına rağmen malign transformasyon tanımlanmıştır (1).

2.4.1.2.Hamartomatöz polipler

2.4.1.2.1.Peutz-Jeghers polipleri

Bu polipler hamartomatöz karakterde, genelde 1-4 cm boyutlarında, lobüle görünümde ve küçük bir pedünkül yapısına sahip poliplerdir (12).

2.4.1.2.2.Jüvenil polip

Midede multiple veya soliter olarak izlenen Juvenil polipler 1-2 cm boyutlarında, ince ve kısa pedünkül yapısına sahip hamartomatöz poliplerdir (12).

2.4.1.2.3.Cowden polipleri

Cowden polipleri midede çoğu zaman birkaç milimetre çapında, sésil görünümde hamartomatöz polipler olarak görülürler (10,12).

2.4.1.2.4.Cronkhite-Canada polipleri

Cronkhite-Canada sendromu, hamartomatöz karakterde gastrointestinal polipler, ciltte hiperpigmentasyon, alopesi ve tırnaklarında onikilodistrofi ile karakterli bir sendrom olup bu sendromda izlenen mide poliplerinde adenomatöz değişiklikler ve maligniteye dönüşüm olabileceği belirtilmiştir (13).

2.4.1.3.İnflamatuar fibroid polip

Sık olarak antruma yerleşen inflamatuvar fibroid polipler, vasküler ve fibroblastik proliferasyon gösteren, eozinofillerden zengin iltihabi infiltrasyon içeren, muskularis mukoza ve submukozada lokalize mezenşimal kökenli polipoid lezyonlardır. Bu poliplerin malignleşme göstermediği öne sürülmüştür (10).

2.4.2.Neoplastik polipler

Midedeki neoplastik polipoid lezyonlar, karsinomları (primer veya sekonder), nöroendokrin tümörleri, adenomatöz polipleri (intestinal tip), gastrik tip adenomları (pilorik-gland adenomları ve foveolar tip adenomlar) ve fundik gland poliplerini kapsamaktadır (1).

2.4.2.1.Adenomatöz polipler

Mide poliplerinin yaklaşık %8-25'ini oluştururlar (14). Adenomatöz polipler genellikle intestinal tip differansiyasyon gösterirler, intestinal markırları (MUC2 ve CD10) eksprese ederler ve gastrik müsinler (MUC5AC ve MUC6) için negatiftirler (1). Adenomatöz polipler tubüler, villöz (papiller) ve tubülo-villöz (tübülo-papiller) olarak sınıflanırlar (10). Tubüler adenomlarda malignite riski daha azdır. Ancak tubülo-villöz adenomlarda bu risk daha yüksek (%33) olarak bulunmuştur (15). Villöz ve tubülo-villöz adenomlar, tubüler adenomlara oranla daha büyük boyutlardadır ve sesil olma eğilimindedir. Ayrıca sesil olanlar pedünküllülere göre daha yüksek malignite riskine sahiptir. Bir diğer önemli parametre de polip boyutudur. 2 cm'den daha küçük çaplı poliplerde malignite riski %1-5 seviyelerinde iken, 2 cm'den daha büyük boyutlu poliplerde bu oran %50'nin üzerine çıkmaktadır (16). Malign transformasyon riskinde polip boyutunun yanı sıra displazinin varlığı da önemlidir (1).

2.4.2.2.Gastrik tip adenomlar

Gastrik tip adenomlar, pilorik gland adenomlarını ve foveolar tip adenomları kapsamaktadır (1). Pilorik gland adenomu ilk olarak 1990'da Jass tarafından tanımlanmıştır (17). Pilorik gland adenomu, soluk eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, tek tabakalı alçak kolumnar ve küboidal epitelle döşeli, pilorik gland

tipinde tubüllerin sıkıca bir araya gelmesiyle oluşan gastrik epiteliyal differansiyasyonla karakterize nadir bir neoplazmdır. Foveolar tip adenomlar ise nadir olarak saptanır. Özellikle familial adenomatöz polipozisli (FAP) olgularda görülürler (1).

2.4.2.3.Fundik gland polipleri

Fundik gland polipleri, boyutları 2-3 mm çapında, mide korpusunda ve fundusunda yerleşimli sesil polipoid lezyonlardır (12). Fundik gland polipleri, sporadik olarak FAP bulunan hastalarda bulunabilir veya polipozis koli olmaksızın midede sınırlı olarak görülebilir. Ayrıca uzun süre proton pompa inhibitörü tedavisi alanlarda da gelişebilir. Sporadik fundik gland polipleri, çok zayıf malign potansiyele sahiptir ve displazinin sıklığı çok düşüktür. FAP'lı hastaların fundik gland poliplerinde displazi gelişebilir fakat karsinom gelişimi son derece nadirdir. APC/ β -katenin yolağındaki genetik değişiklik, fundik gland poliplerinin neoplastik olabilmesine imkan sağlar (1).

2.4.3.Displazinin derecesi ve malignite tayini

Gastrik intraepitelyal neoplazinin (displazi) tayini ile ilgili başlıca problem, intramukozal ve invaziv karsinom arasındaki ayrımdır. Bir diğer problem ise aktif inflamasyonla ilişkili reaktif-rejeneratif değişikliklerin kategorize edilmesidir. Displazi terminolojisinin Avrupa ve Kuzey Amerika literatürlerinde yerleştiği kabul edildiğinden klinik çalışmalarda intraepitelyal neoplazi ve displazi terimlerinin kullanımı uygundur (1).

2.4.3.1.İntraepitelyal neoplazi (displazi) için negatif

Bu kategori natüründe inflamatuvar, metaplastik veya reaktif olan benign mukozal süreçleri içermektedir (1).

2.4.3.2.İntraepitelyal neoplazi (displazi) için belirsiz

İntraepitelyal neoplazi (displazi) için belirsiz teriminin kullanımı, belirsiz bir morfolojik paterne pragmatik bir çözüm gösterir. Ancak bu bir kesin tanı değildir. Bu kategori özellikle inflamasyon gösteren küçük biyopsilerde, lezyonun neoplastik olup

olmadığında şüphede kalındığında tercih edilmelidir. Böyle durumlarda ikilem genellikle seri kesitlerle incelemeye, ek biyopsilerin alınmasıyla veya muhtemel etiyojilerin düzeltilmesiyle çözülebilir. Sellüler polarite kaybı, artmış nükleus/sitoplazma oranı, epitelyal mukus oranının azalması ve irregüler kıvrıntılı tubüller içeren foveolar hiperproliferasyon görülebilir. Büyük oval/yuvarlak, hiperkromatik nükleuslar ile proliferatif bölgenin yakınında mitozlar izlenebilir. İntestinal metaplazi de intraepitelyal neoplazi için belirsiz alanlar içerebilir. Glandlar sıkıca bir araya gelmiş ve büyük hiperkromatik bazal yerleşimli nükleuslu hücrelerle döşeli olarak görülebilir. Doku yapısındaki sitomorfolojik değişimler glandın tabanından yüzeyine doğru azalma eğilimindedir (1).

2.4.3.3.İntraepitelyal neoplazi (displazi)

Bu kategori, hücresel ve mimari atipiyle karakterli ancak ikna edici derecede invazyonu bulunmayan tüm epitelyal neoplastik proliferasyonları kapsamaktadır. Japon ve Avrupalı/Kuzey Amerikan patologlar arasında intraepitelyal neoplaziyi kategorilendirme açısından belirgin farklılıklar mevcuttur. Mesela Avrupalı/Kuzey Amerikalı patologlar tarafından yüksek derecede intraepitelyal neoplazi (displazi) olarak yorumlanan lezyonlar Japon patologlar tarafından çoğunlukla 'non-invaziv intramukozal karsinoma' olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan girişimlerde, neoplastik olmayan değişimlerden erken invaziv kansere kadar çeşitlilik gösteren lezyonların morfolojik spektrumlarını kategorize etmek amacıyla farklı öneriler sunulmuştur (1). Padova sınıflandırması 1998 yılında 9 patolog tarafından geliştirilmiştir (18). Daha sonra Padova çalışmasında yer alan 9 patoloğunda içerisinde bulunduğu 31 patolog bir araya gelerek Viyana sınıflandırmasını geliştirmiştir (19).

İntraepitelyal neoplazi (gastrik epitelyal displazi) polipoid, düz veya hafif deprese görünümde olabilir. Düz veya hafif deprese paternler, konvansiyonel beyaz ışık endoskopisinde görünmezken, kromoendoskopide irregüler görünüm veya darbant görüntülemesinde mikrovasküler anomaliler şeklinde izlenebilir. Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika'da 'adenoma' terimi neoplastik proliferasyon protrüde bir lezyon şeklinde saptandığında kullanılmaktadır. Fakat Japonya'da, 'adenomlar' bütün gross tipleri (örneğin, düz, eleve ve deprese) içermektedir. Midede intraepitelyal neoplazi (displazi) vakalarının çoğu, psödostratifikasyon ve

overlapping gösteren, belirsiz nükleollü, hiperkromatik ve/veya pleomorfik nükleuslu, müsin kaybı izlenen ve yüzey matürasyonunun olmadığı atipik kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerden meydana gelen kalabalık tubüler glandlar, kolonik adenomlara benzeyen intestinal fenotipe (adenomatöz; tip I) sahiptir. Diğer varyant ise oval/yuvarlak nükleuslu, berrak veya eozinofilik sitoplazmalı, küboidal veya düşük-kolumnar hücreli gastrik fenotip (foveolar veya pilorik fenotip; tip II) gösterir. Bu iki tip, gastrik mukoza zeminindeki değişikliklerin yanı sıra, müsin, CD10 ve CDX2 ekspresyonuna göre de ayırt edilebilir. İntestinal/adenomatöz varyant MUC2, CD10 ve CDX2 eksprese ederken gastrik/foveolar varyant MUC5AC, CD10 eksprese etmez ve CDX2'yi düşük oranlarda eksprese eder. Hibrid differansiyasyonlu vakalar da görülebilir. İntraepitelyal neoplazi (displazi) düşük ve yüksek olarak iki sınıfa ayrılır (1).

2.4.3.3.1.Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi (displazi)

Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi, mimaride minimal düzensizlik ve hafif/orta derecede sitolojik atipi gösterir. Nükleuslar elonge ve bazal yerleşimlidir. Mitotik aktivite hafif/orta seviyededir. Polipoid lezyonlar için 'düşük dereceli adenoma' terimi kullanılabilir (1).

2.4.3.3.2.Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (displazi)

Bu lezyonlar, bazıları atipik olmak üzere artmış mitoz ve belirgin mimari düzensizlik göstermekte olup, belirgin amfofilik nükleollü, yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip, kolumnardan ziyade küboidal hücrelerle döşelidir. Nükleuslar sıklıkla hücrenin lümenine doğru uzanır ve nükleer polarite kaybedilmiştir. Polipoid lezyonları için 'yüksek dereceli adenoma' terimi kullanılmaktadır (1).

2.4.3.4.İntramukozal invaziv neoplazi/İntramukozal karsinoma

Bu terim lamina propriyayı invaze eden ve intraepitelyal neoplaziden sadece minimal dezmoplastik reaksiyon yapıp yapmamasıyla değil, artmış glandüler kalabalıklaşma, aşırı dallanma ve tomurcuklanma gibi farklı yapısal anomalileri içermesiyle de ayrılan karsinomları tanımlar. Lümen içi nekrotik debrid yaygındır.

Dezmoplazi olmaksızın lamina propriyada tek hücre infiltrasyonu görülebilir. İntramukozal invaziv neoplazideki hücreler, genellikle yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip küboidal hücrelerdir. Belirgin nükleollü yuvarlak nükleuslu olan bu hücrelerde polarite genellikle kaybolmuştur. Mitozlar genellikle artmıştır ve atipik mitozlar izlenebilir. İntramukozal karsinom tanısı konduğunda lenfatik invazyon ve lenf düğümü metastazı riski ortaya çıkmaktadır. Yeni endoskopik teknikler, 2 cm'den küçük ve iyi differansiye olgularda hastanın açık ameliyat olmadan tedavisine imkân sağlamaktadır (1).

2.4.3.5.İnvaziv neoplazi

Bu terminoloji lamina propriyanın ötesine invazyon gösteren karsinomları tanımlamaktadır. İnvazin neoplazinin tedavisinde neoadjuvan tedaviyle birlikte bazen cerrahi rezeksiyon önerilmektedir (1).

Tablo 2. Padova sınıflandırması (18).

1- Displazi negatif
1-0- Normal
1-1- Reaktif foveolar hiperplazi
1-2- İntestinal metaplazi
1-2-1- Komplet tip intestinal metaplazi
1-2-2- İnkomples tip intestinal metaplazi
2- Displazi belirsiz
2-1- Foveolar hiperproliferasyon
2-2- Hiperprolifereatif intestinal metaplazi
3- Noninvaziv neoplazi
3-1- Düşük dereceli displazi
3-2- Yüksek dereceli displazi
3-2-1- İnvazyon şüphesi olmaksızın karsinom şüphesi dâhil(intraglandüler)
3-2-2- İnvazyon olmaksızın karsinom dâhil (intraglandüler)
4- İnvaziv karsinom şüpheli
5- İnvaziv adenokarsinom

Tablo 3. Viyana sınıflandırması (19).

Kategori I:	Neoplazi/Displazi negatif
Kategori II:	Neoplazi/Displazi belirsiz
Kategori III:	Noninvaziv düşük dereceli displazi (Düşük dereceli adenom/displazi)
Kategori IV:	Noninvaziv yüksek dereceli neoplazi
	IV-I: Yüksek dereceli adenom/displazi
	IV-II: Noninvaziv karsinom (karsinoma in situ)
	IV-III: İnvaziv karsinom şüphesi
Kategori V:	İnvaziv neoplazi
	V-I: İntramukozal karsinom
	V-II: Submukozal karsinom ya da daha derin yerleşimli karsinom

Tablo 4. Midededisplazi/intraepitelyal neoplazi derecelendirilmesi (DSÖ 2010) (1).

İntraepitelyal Neoplazi (Displazi) için Negatif
İntraepitelyal Neoplazi (Displazi) için Belirsiz
İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)
Düşük Dereceli İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)
Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)
İntramukozal İnvaziv Neoplazi/İntramukozal Karsinoma
İnvaziv Neoplazi

2.4.4. Polipozis sendromları

Peutz-Jeghers polipleri, Juvenil polipler ve Cowden polipleri genellikle sporadik değillerdir ve daha çok herediter polipozis sendromlarının bir parçası olarak görürlür. Juvenil polipli bazı olgularda sadece mide etkilenmektedir. Gastrik Peutz-Jeghers polipleri muskularis mukoza kökenli dallanan düz kas şeritleri ve foveolar epitelin hiperplazi, elongasyonu ve kistik değişimiyle karakterli olup daha derin glandüler komponentler atrofi gösterme eğilimindedir. Sendromik gastrik poliplerin hiperplastik poliplerden ayrımı güç olabilir (1).

2.4.5.Mide karsinomları

2.4.5.1.Epidemiyoloji

Dünya çapında son 15 yılda, mide kanseri ölüm oranı ve insidansında düzenli bir azalma görülmektedir. Ancak muhtemelen global nüfusun yükselen yaşından dolayı, mutlak insidans artmaya devam etmektedir. Bazı alt türlerin oranlarında değişim meydana gelmektedir. Örneğin tubüler adenokarsinoma insidansı çoğunlukla genç hastalarda azalmıştır. Diğer yandan mide kanserinin azalan oranlarına rağmen midenin proksimalinde izlenen diffüz karsinom insidansı artmaktadır (1).

Mide kanserleri dünyadaki kanserlerin %7,8' ini oluşturur. Hastalığın görülüş oranı Japonya ve Kore cumhuriyeti gibi Doğu Asya ülkelerinde, Doğu Avrupa'da, Orta ve Latin Amerika'da yüksek olup bu yerlerde yıllık tümör insidansı 100,000 de 60'tan fazladır. Hastalığın görülüş oranının düşük olduğu yerler ise Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika ve Güneydoğu Asya olup bu yerlerde tümörün insidansı yıllık 100,000 de 15'ten azdır. İntestinal tip adenokarsinomlar dünyada hastalığın görülüş oranının yüksek olduğu bölgelerde baskın iken midenin diffüz tip karsinomu nisbeten hastalığın görülüş oranının düşük olduğu yerlerde daha yaygındır. Yüksek insidanslı coğrafik bölgelerde antrum ve pilor kanserleri yaygın iken, kardiya kanserleri daha çok düşük insidanslı bölgelerde görülür. Mide kanserinin görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelerde mukozaya ve submukozaya sınırlı erken mide karsinomuna ve sınırlı invaziv karsinoma daha sık rastlanır. Ancak Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde erken mide karsinomu daha seyrek olarak izlenir (1). Türkiye'de ise mide kanseri 2009 yılı verilerine göre kadınlarda en sık 6. erkeklerde ise en sık 5. kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır (5).

Mide kanseri 30 yaş altı kişilerde nadirdir. Genellikle mide kanserinin insidansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ile birlikte artış gösterir. Genç insanlarda ise tümörler büyük bir olasılıkla kalıtsaldır, diffüz tiptedir ve kadınlarda erkeklerden daha sık izlenir (1).

2.4.5.2.Etiyoloji ve çevresel etkenler

2.4.5.2.1.Sigara

Sigara içmek cagA-pozitif Helicobacter pylori infeksiyonlarının kanserojen etkisini aktif hale getirebilmektedir (1).

2.4.5.2.2.Alkol

Mide kanseri riski alkol alan bireylerde almayanlara göre 2 kat daha fazladır (20).

2.4.5.2.3.A kan grubu

Mide karsinomu A kan grubuna sahip bireylerde diğer kan grubuna sahip bireylere göre daha sık görülür. Bu özellik daha çok diffüz tipte mide karsinomunda saptanmıştır (21).

2.4.5.2.4.İyonize radyasyon

İyonize radyasyonun gastrik kanser riskini 2- 4 kat arttırabileceği vurgulanmıştır (20). Bir çalışmada ise Hodgkin hastalığı sebebiyle radyoterapi alan çocukluk çağındaki bireylerde 12-14 yıl sonra mide kanseri gelişebileceği gösterilmiştir (22).

2.4.5.2.5.Meslek

Asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponentleri gibi karsinojenlere maruziyet nedeniyle maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimyasal madde, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerde mide kanseri riski daha yüksektir (23).

2.4.5.2.6.Hiperplastik gastropati

Epitelde ve mukozada hiperplazi sonucunda oluşan hiperplastik gastropatilerden Menetrier hastalığında mide kanseri gelişme riskinde artış izlenirken Zollinger-Ellison Sendromu'na sekonder oluşan hiperplastik gastropati de mide karsinomu riskinde artış görülmemiştir (24).

2.4.5.2.7.Lynch (Hereditör non-polipozis kolorektal kanser) sendromu

Tip II Lynch sendromunda mide kanseri 2. en sık görülen ekstrakolonik kanser olup bu sendromda mide kanseri riskinin sendromlu olmayanlara göre 2.1 kat arttığı bildirilmiştir (25).

2.4.5.2.8.Pernisiyöz anemi

Megaloblastik aneminin en önemli nedeni olan pernisiyöz anemide mide kanseri riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır (20).

2.4.5.2.9.Barrett özofagusu

Özofagusun distalinde ve midenin proksimal kısmı ile kardiya bölgesindeki kanser insidansı ile Barrett özofagusu insidansı arasındaki ilişki mevcut olup Barrett özofagusu olan bireylerde yıllık mide kanser insidansı %0.8 olarak tespit edilmiştir (25).

2.4.5.2.10.Safra geri akımı

Mide ameliyatlarından 5-10 yıl sonra mide kanseri riskinde artış izlenmiş olup bu özellik safra geri akımını artıran Billroth II operasyonundan sonra belirgindir. Fakat bu mekanizmada safra asitlerinin rolü iyi anlaşılamamıştır. H. pilori'nin mide güdük kanserleri için önemli bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (1).

2.4.5.2.11.Diyet

Özellikle intestinal tip mide kanseriyle bazı beslenme alışkanlıkları arasında ilişki tespit edilmiştir. H. pilori infeksiyonu ile kombine halde yüksek miktarda alınan tuz tüketimi, tütülenmiş yemekler ile düşük miktarda taze meyve ve sebze tüketiminin mide karsinom riskini artırdığı gösterilmiştir. Kırmızı ve işlem görmüş et yüksek miktarda et tüketimi, non-kardiya mide kanseri riskinde artışa neden olmaktadır (1).

2.4.5.2.12. Antioksidan suplemanı denemeleri

Mide kanserine karşı taze meyve ve sebzelerin yüksek miktarda tüketiminin koruyucu olduğu iddialarına rağmen, antioksidan suplemanlarını (Örneğin, β -karoten, A,C,E vitaminleri, selenyum) kullanan ve kullanmayanları karşılaştıran çalışmaların sonucunda mide kanseri insidansı üzerine önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (1).

2.4.5.2.13. EBV (Epstein-Barr virüsü)

Mide adenokarsinomlarının bir kısmının patogeneğinde EBV'nin rolü olduğu düşünülmektedir (26). Ayrıca EBV antikoru pozitif bireylerde EBV antikoru negatif bireylere göre mide kanseri riskinin 4 kat fazla olduğu belirtilmiştir (27). Bazen EBV pozitif kanserlerdeki T-hücre infiltrasyonunun lenfomadan ayırımında güçlük yaşanabilir (28).

2.4.5.2.14. H. pilori infeksiyonu

Genellikle erken çocukluk çağında yakalanan ve yok edilmediği takdirde yaşam boyunca sürebilen H. pilori infeksiyonu distal mide kanserinin en önemli sebebidir. Devamlı takip edilen bir hasta serisinde H. pilori infeksiyonu ile intestinal tipteki adenokarsinomun gelişmesinden önce meydana gelen bir dizi fenotipik değişiklik saptanmıştır. Vaka kontrol ve prospektif kohort çalışmaları, H. pilori infeksiyonu ile artmış kanser riskini vurgulamaktadır. İmmüno blot gibi hassas deney işlemleri kullanıldığında göreceli kanser riski artmaktadır. Taban hattında atrofi veya metaplazi olmayan hastalarda antibiyotik tedavisinin kanser önleyici rolü belirlenmiştir. Prekanseroz lezyonlar uç nokta olarak dikkate alınırsa, H. pilori'nin tamamen ortadan kaldırılmasının önemli ve faydalı bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Erken mide kanseri bulunan 544 H. Pilori taşıyıcısı Japon hastanın seçildiği bir araştırmada, endoskopik rezeksiyondan sonra eradikasyon tedavisi alan grupta kanserin rekürens oranı %4'ten %1,4'e düşerek kayda değer bir azalma tespit edilmiştir. Kolonizasyon ve H. pilori patojenliği ile ilgili dış zar proteinleri, BabA, SabA, OipA, AlpA/B, homB ile cag patojenlik adasındaki cagA virulans faktörleri ve vakuolizasyon yapan sitotoksin vacA'dan oluşmaktadır. VacA sitotoksininin ekspresyonunu etkileyen polimorfik belirleyiciler, sinyal bölgesini (s1 ve s2), orta

bölgeyi (m1 ve m2), aracı bölgeyi (i1 ve i2) ve d bölgesini (d1 ve d2) içerir. Daha büyük derecede inflamasyona sebep olan cagA proteinini üreten H. pilori infeksiyonları, prekanseröz lezyonların ve non-kardiya karsinomların gelişme riskini artırmaktadır. “Bazı Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika’da mide kanseri riski vacA genotipi ile ilişkilendirilirken, bu bağlantı Doğu Asya ülkelerinde gözlenmemektedir” görünüşe göre vakuolizasyon aktivitesindeki çeşitlilik coğrafi bölgeye göre değişir. Hücre çoğalmasını uyarıcı amonyak, H. pilori bakterisinin güçlü üreaz aktivitesi sayesinde bol miktarda üretilmektedir. Ayrıca H. pilori, nitrik oksit sentaz izoformlarını uyararak nitrik oksit dâhil oksidan ve reaktif nitrojen ara ürünlerinin devamlı üretimine neden olur. Nitrözlenmiş bileşimler deneysel çalışmalarda mide kanserojeni olarak tanımlanmıştır. Serbest radikaller, oksidanlar ve reaktif nitrojen türleri, hep beraber DNA hasarına (genellikle nokta mutasyonu oluşturarak) sebep olurlar veya DNA onarımını ya da apoptozu provoke ederler. İn vivo olarak H. pilori ile infekte olmuş bireylerde, periferik kan lenfositlerinde mikronükleol oluşumunda artış, DNA hasarı ve DNA-eklentisi formasyonu oluşumu kaydedilmiştir. Ayrıca H. Pilori infeksiyonu, spesifik onkogenlerin ekspresyonu veya tümör-supresör genlerle (Ör. CTNNB1 (β -catenin), CTND1 (cyclin D1), TP73 (p73), ve CDKN1B (p27)) ilişkilendirilmiştir. H. pilori ile infekte olmuş bireylerin yaklaşık %1’inde korpus bölgesinde belirgin gastritis ile birlikte multifokal atrofik gastritis ve mide öz suyunda HCl azlığı/yokluğu görülmektedir. Mide pH’sinin yükselmesinin direkt sonucu olarak mide florasında kanserojen nitrözaminlerin oluşumundan sorumlu anaerobik bakterilerin kolonizasyonu meydana gelir. Sonuç olarak mukozanın yeniden çoğalmasına yardımcı olmakla görevli kök hücreler, mukozal hasar çerçevesinde metaplazi ve neoplazi gelişmesine neden olur. H. pilori’nin sebep olduğu gastritin şiddeti ve derecesi sitokinlere bağlıdır. İnflamatuar cevabın başlaması ve kuvvetlenmesinden sorumlu İnterlökin 1 β (IL1B) geni ile inflamasyonun modülasyonundan sorumlu interlökin 1 (IL1RN) reseptör antagonistinin polimorfizmleri, H. pilori ile ilişkili karsinogeneze karşı duyarlılıkla ilişkilidir. H. pilori infeksiyonu, inflamasyona yatkınlık kazandıran alellere sahip bireylerde gastrik interlökin 1 β ’nin üretimini arttırabilmektedir. Bu da mide kanserinin gelişme riskini arttıran şiddetli ve devamlı inflamasyona yol açar (1).

2.4.5.3.Gastrik karsinogenezis

Diğer birçok kanserde olduğu gibi mide kanserinde de bir dizi genetik anomalilerin sırasıyla birikimi söz konusudur. Belirlenen genetik değişiklikler şöyle sıralanabilir;

1-Telomeraz reaktivasyonu

2-Genetik instabilite

3-Onkogenlerin ortaya çıkışı

4-Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu

5-Hücre döngüsü düzenleyici genlerdeki değişiklikler

6-DNA onarıcı genlerdeki değişiklikler.

Bu genetik değişikliklerin farklı sinyal aktarım mekanizmalarını tetiklemesi sonucunda hücrelerin differansiyasyonları, fonksiyonları ve gelişimleri etkilenebilir. Hangi değişimin hangi mekanizmaları kullandığı kesin olarak bilinmemesine rağmen çeşitli çevresel faktörlerin rol oynadığına dair bir takım bilgiler mevcuttur. Bazı değişimlerin ve faktörlerin etkisiyle başlangıçta prekanseröz lezyonlar meydana gelmekte ve başka faktörlerin devreye girmesiyle de prekanseröz lezyon kansere dönüşmektedir. Mide kanseri, kolon kanserine benzer şekilde prekanseröz lezyonlar, erken ve geç kanser basamakları şeklinde incelenebilir. Fakat bazı değişiklikler farklı basamaklarda izlenmekte ve hangi basamakta hangi değişikliğin olduğu tam olarak belirlenememektedir (25).

2.4.5.3.1.MSI

DNA onarımındaki eksiklik veya yanlışlık sonucunda genetik mutasyonların gende tekrarlayan nükleotid dizilerinde birikmesi neticesinde gende fonksiyon kaybı olmasına MSI denir. Farklı çalışmalarda mide karsinomlarında %13-44 seviyelerinde MSI tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda MSI'nin daha çok intestinal tip kanserlerde karsinogenezden sorumlu olduğu belirtilirken bazı çalışmalarda hem intestinal hem diffüz tip mide karsinomlarında MSI'nin saptandığı gösterilmiştir. Bir çalışmada

iseintestinal metaplazide %33 oranında ve adenomlarda %42 seviyesinde MSI bulunmuştur. Burdan yola çıkılarak MSI'nın tümör gelişiminin erken evrelerinde rol olabileceği öne sürülmüştür. Özgeçmişinde mide kanseri olanlarda da MSI tespit edilmiş olup ailesinde en az iki kişide mide kanseri olan olgularda %50 oranında MSI saptanmıştır (25).

2.4.5.3.2.Telomer reaktivasyonu

Normalde hücrelerde telomer uzunluğu her siklustan sonra kısalmaktadır. Midede intestinal metaplazide telomer uzunluğu normalde kısa olup bu, kısa telomer varlığı gastrik karsinogenezisin erken aşamalarından sorumlu olabilir. Telomer kısalması telomer reaktivasyonuna zemin hazırlamaktadır. Yapılan çalışmalarda tümörün histolojik tipinden ve evresinden bağımsız olarak mide kanserlerinin %85'inde telomer reaktivasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca intestinal metaplazilerde %23 ve adenomlarda %50 oranında telomer reaktivasyonu saptanmıştır. Telomer aktivasyonunun mide kanserlerinde özellikle geç evrelerde kötü prognoz göstergesi olabileceği de belirtilmiştir (25).

2.4.5.3.3.LOH (Loss of heterozigosity)

Tümör supresör genlerdeki en önemli mutasyonlar LOH'tur. 5q kromozomunda lokalize olan APC genindeki somatik missens mutasyonlar iyi differansiye mide karsinomlarında %50 oranında izlenirken kötü differansiye mide karsinomlarında görülmemiştir. 18q kromozomunda lokalize olan DCC (Deleted Colon Carcinoma gene)'de meydana gelen heterozigozite kaybı mide kanserlerinde karaciğer metastazlarına sebep olabilmektedir. Apoptozu başlatan ve 17. kromozomda yer alan p53 geni ise mide karsinomlarının önemli bir kısmında tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda erken mide kanserlerinde % 25 oranında ve ileri evre mide kanserlerinde %42 seviyelerinde p53'te heterozigote kaybı ve diğer mutasyonlar saptanmıştır. Ayrıca p53 mutasyonlarının saptandığı ve mutant p53 ekspresyonunun görüldüğü mide kanserlerinde, bu mutasyonları ve değişiklikleri taşımayan mide kanserli olgulara göre 5 yıllık sağ kalımın daha düşük olduğu bildirilmiştir (25).

2.4.5.3.4.Metalloproteinazlar

Bir metalloproteinaz olan kollajenaz IV'ün ekspresyonu iyi differansiye olan ileri evre tümörlerde, erken evre tümörlere göre daha fazla olarak saptanmıştır. Ancak kötü differansiye erken evre tümörlerde, ileri evre tümörlere göre daha fazla ekspresyon tespit edilmiştir. Bir diğer metalloproteinaz olan MMP-2 tüm mide tümörlerinde eksprese edilirken MMP-2 mRNA'nın aşırı ekspresyonu özellikle kötü differansiye mide kanserlerinde gösterilmiştir (25).

2.4.5.3.4.Mide karsinogenezinde görevli diğer genler ve gen ürünleri

Kolon kanserlerine göre mide kanserlerinde daha az ras mutasyonu saptanmasına karşın ileri evre ve intestinal tipte mide kanserlerinde diğer tiplere göre daha fazla ras mutasyonu tespit edilmiştir. RAS ve TNF-alfa'nın fazla ekspresyonunun birlikte saptandığı mide kanserlerinin derecesinin ve invazyon derinliğinin daha ileri düzeyde olduğu, lenf düğümü metastazının fazla ve prognozun daha kötü olduğu belirtilmiştir. Özellikle ileri evre mide kanserlerinde c-myc geninin fazla ekspresyonu ve amplifikasyonu ile mide kanserinin peritoneal yayılımı ve invazyon derinliği arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Hücre siklusunda düzenleyici rol oynayan siklin-D-1'in aşırı ekspresyonu mide kanserlerinin %50'inde saptanmış olup bu özellik intestinal tip mide kanserlerinde daha belirgindir. Siklin-E-1'in aşırı amplifikasyonu ise ileri evre mide kanserlerinde daha sık görülür ve invazyon derinliği ile korelasyon gösterir. C-met geni Hepatosit büyüme faktörünü (HGF) kodlar ve özellikle diffüz tipte ileri evre mide kanserlerinde amplifiye edilir. Bu genin aşırı ekspresyonunun invazyon derinliği ve lenf düğümü metastazından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) reseptörünü kodlayan K-sam geninin amplifikasyonu ileri evre ve kötü differansiye mide kanserlerinde siktir. Mide kanserli hastalarda artmış VEGF ekspresyonu karaciğer ve lenf düğümü metastazı ile ilişkili olup kötü prognoz göstergesidir. 16q kromozomundaki CDH1 geni tarafından kodlanan bir adhezyon molekülü olan E-cadherin, stabil değilse veya ekspresyonunda azalma varsa mide kanseri invaziv yetenek kazanır ve metastaz yapabilme riski artar. Bu gende oluşan şiddetli germ-line mutasyonlar herediter tip mide kanseriyle (HDGC) ilişkilidir. Beta-kateninin düzenlenmesi degradasyon yoluyla APC geni tarafından kontrol edilir

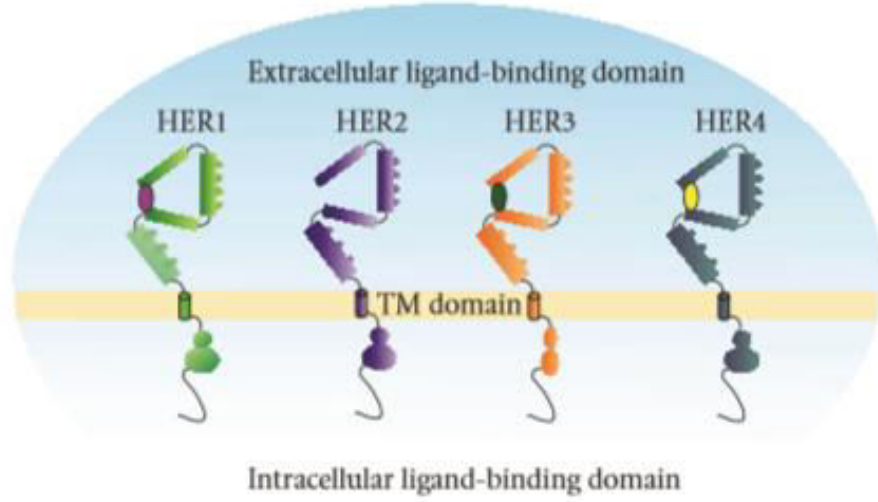
ve hem APC'nin hem de kateninin NH2 ucunda oluşan missens mutasyonlar hücrenin kontrolsüz çoğalmasına neden olurlar. Beta-katenin mutasyonu olan mide kanserli olguların hemen tamamı intestinal tipte olup diffüz tip mide kanserlilerde bu mutasyon tespit edilememiştir. Hücre adezyonunda görev alan CD44 geni 20 tane exon içerir ve bunlardan 12 tanesi transkripsiyon işlemi sırasında farklı şekilde kesilmeleri sonucunda molekülde çeşitlilik oluşur. İşte bu çeşitliliklerin aşırı ekspresyonunun hemen tüm mide kanserli dokularda ve metastazlarında saptanabildiği belirtilmiştir. Tümör supresör geni olan Nm23 geninin ekspresyonunun primer tümörlerde artarken metastazlarda azaldığı tespit edilmiştir. Serin proteaz ailesinden olan ürokinaz benzeri plazminojen aktivatörü (u-PA) ile mide tümör invazyonu ve metastazı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca tümör dokularında yüksek u-PA aktivitesiyle damar invazyonu arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p27 (KIP1)'in azalmış ekspresyonu saptanan mide tümürlü olgularda daha fazla invazyon yeteneği ve daha kötü prognoz izlenmiştir. FHIT (Fragile histidin triad) geni 3p kromozomunda lokalize olup bir tümör supresör genidir. Mide kanserlerinin yarısından fazlasında bu gende delesyona uğramış exonlar sonucunda meydana gelen anormal transkriptler saptanmıştır. TTF-1, 21q kromozomunda lokalize bir genidir ve mide kanserlerinin yaklaşık %50'sinde bu peptidin kaybı tespit edilmiştir. 18q kromozomunda izlenen DPC4 (deleted pancreatic cancer 4) ise bir tümör supresör genidir ve bu genin mutasyonları mide kanserlerinin çok azında (%2) saptanmıştır. COX2'nin mide karsinogenezindeki rolü aspirin kullanan kişilerin incelenmesiyle ortaya çıkmıştır. Aspirin kullananlarda mide kanseri riski kullanmayanlara göre %50 daha az oranda bulunmuştur. Yapılan bir diğer çalışmada ise COX2 ekspresyonu ile tümör invazyonu ve metastaz arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (25).

2.4.5.3.6.HER-2/neu/c-erbB2

HER-2 geni ilk olarak 1984 yılında bulunmuştur (29). 17 kromozomun q kolunda yerleşmiştir ve HER ailesinin bir üyesi olan bir transmembran tirozin kinaze reseptör proteinini kodlar (30). HER reseptör grubu 4 üyeden meydana gelmektedir. Bunlar HER-1(EGFR), HER-2, HER-3 ve HER-4'tür. HER reseptör ailesi bu dört epidermal büyüme faktörü reseptörünü kodlayan genlerden meydana gelmektedir. Bu

genler ilk olarak rat nöroblastomundan izole edildiğinden rat neu geni olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra bu gen tavukta eritroblastomaya homolog geni ve insanlarda büyüme faktörlerini kodlayan gen olarak tanımlanmıştır. Buna rağmen sıklıkla HER terimi kullanılmaktadır (31,32). HER-2 geni bir protoonkogen olup epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin üyesidir. Bu gen 185 kDA ağırlığında, tirozin kinaz aktivitesi gösteren bir transmembran glikoproteinini kodlar (33). HER-2 transmembran proteini 1255 aminoasit içermektedir ve p185 olarak da isimlendirilmektedir (30).

Şekil 2. HER gen ailesi



Reseptör aktivasyonu, bir ligand, bir reseptör ve bir dimerizasyon ortağı olmak üzere üç değişken gerektirir. Bir ligand bir reseptöre bağlandıktan sonra bu reseptör, fosforilasyonu tetiklemek ve sinyal akımını etkinleştirmek için dimerizasyon olarak bilinen bir süreçte, aynı veya ilgili yapının diğer bir reseptörüyle birbirini etkilemelidir. Bu nedenle reseptör, bir EGFR ailesi üyesine ligandın bağlanmasından sonra ailenin çeşitli üyeleri ile (EGFR, HER-2, HER-3, ya da, HER-4) dimerize edilebilir. Ailenin aynı üyesi ile (homodimerizasyon) veya ailenin farklı bir üyesi ile (heterodimerizasyon) dimerize olabilir. Fosforile edilmiş HER-2 reseptörünün hücre içi kısmındaki spesifik tirozin tortuları ve dolayısıyla aktive edilmiş sinyal yolları, ligand ve dimerizasyon ortaklığına bağlıdır. Çok çeşitli ligandlar ve hücre içinin diğer yollarla karışması sinyalde önemli farklılığa izin verir.

HER-2 sistematik bir şekilde diğer HER proteinleriyle etkileşir. Ancak en potent dimerizasyon partnerinin HER3 olduğu bilinmektedir. Bu nedenle HER2'nin artmış ekspresyonu HER-2-HER-3 heterodimer sayısında artışa neden olur. Bu artışta HER sinyalinde direk artışa yol açar. HER-2 heterodimerlerinin sinyalleşmesi MAPK yolu gibi sinyalleşme yollarını aktifleyerek mitojenik etki göstermesini sağlar. Aktifleşen HER-2 sinyalleşmesi ligandlar ve büyüme faktörleri gibi etkilerle başlar, reseptörler, proteinler ve transkripsiyon faktörleri bilgi süreçleme işlemiyle devam eder ve hücre büyümesi, differansiasyonu veya migrasyonu gibi süreçlerle tamamlanmış olur. Bütün bu işlemlerin koordinasyonu HER-2 tarafından yapılır. Dimerizasyon HER proteininin sitoplazmik bölgesinde tirozin kinaz aktivitesine neden olur. Bir sonraki süreçte intrasellüler reseptör sahalarında tirozin rezidülerinin fosforilasyonu sinyal iletimini meydana getirir. HER kompleksine plazma membranında 10 farklı reseptör kombinasyonu mevcuttur ve HER-2 proteinine sahip heterodimerlere bivalent bağlanması, bu 10 farklı kombinasyonun uzun bir süreç için ligand bağlanmasına işaret eder ki bu da artmış potensini açıklayabilir. HER-2'nin lizozomal sindirimi yani HER-2'nin degradasyonu sırasında HER-2'nin resikluse olması sinyal iletim süresinin uzamasına neden olan bir diğer unsurdur. İşte bunların malign progresyonu meydana getirebileceği öne sürülmüştür. Reseptöre bağlı ligandlar çoğunlukla endositoza uğrarlar ve erken endozomları oluştururlar. Erken endozomda reseptör ve ligand birbirinden ayrılır. Reseptör hücre yüzeyinde resikluse olur veya ligandla birlikte lizozomda sindirime uğrar. Birincil olarak HER-1 homodimeri lizozomda sindirime gider. Ancak HER-1 HER-2 ile heterodimerize olursa HER-2'yle birlikte HER-1 resikluse ve hücre yüzeyinden sinyal yolağında görev almaya devam eder. Böylece HER-1 sinyalleşmeyi uzatmış olur. Bu da HER proteinlerinin onkogenezdaki olası rollerinden biri olabilir. HER 2'nin artmış ekspresyonu ile sinyalleşme HER-2 ile diğer HER proteinleri arasında heterodimerler ile iletilir. HER-2 heterodimerler proliferasyon gösteren nükleuslara güçlü ve etkili sinyal gönderen ligandları bağlarlar. Ayrıca HER-2 heterodimerleri endositoz işlemi sonrası yüksek oranda resikluse olurlar. Tüm bu işlemler sinyalleşme zamanlarında uzamaya neden olur ve hücre çoğalmasını tetikler. Böylece malign dönüşüm meydana gelir (31,32). Sonuç olarak HER-2 sinyal iletiminde rol oynayan ras/mitojen-aktive kinaz yolunu, fosfatidil inozitol 3' kinaz (PI3K)/Aktivasyon yolunu, Janus kinaz/signal

transducer ile transkripsiyon aktivatör yolunu ve fosfolipaz C γ yolunu içeren major pathwayler aracılığı ile hücre proliferasyonunu, surveyi, motiliteyi ve adhezyonu etkiler (34). Aktive HER reseptörleri diğer biyolojik yolların üyelerinin sinyal akışında situmulasyonun ve inhibisyonun her ikisini birden engelleyebilir. HER-2 aracılı sinyalizasyon, angiogenez, invazivlik, apoptoza direnç, motilite ve hücre proliferasyonu ile ilişkilidir (35).

2.4.5.4. Prekürsör-premalign lezyonlar

2.4.5.4.1. Kronik atrofik gastritis

Yüksek insidanslı bölgelerinde, H. pilorili kronik gastritisi bulunan bazı hastalarda zamanla intestinal metaplazi ve takiben atrofi gelişimi izlenmektedir. Bu özellikle intestinal tip adenokarsinomlarda neoplazi ile sonuçlanan bir dizi olayların başlangıcıdır. Sidney sistemi gibi sınıflama planları, gastritin derecelendirme ve evrelemesini içermekte olup bir bilgilendirme sistemi içerisinde topografik, morfolojik ve etiyolojik bilgileri kombine etmeyi amaçlamaktadır. Otoimmün gastritis, parietal ve şef hücrelerine karşı gelişen otoantikörlere sekonder olarak gelişmektedir ve böylece fundik mukozayı etkilemektedir. H. pilori ile otoimmün gastritin patogenezinin sorumlu olan veya en azından patogenezinin katılmış olabileceği belirtilen gastrik epiteliyal antijenler arasında bir çapraz reaktif mekanizma olduğu öne sürülmüştür (1). Mide kanserli vakalarda %80-90 oranlarında atrofik gastritis gelişimi izlenirken atrofik gastritis nedeniyle 10-20 yıl takip edilen hastaların yaklaşık %10'unda mide karsinomu geliştiği tespit edilmiştir (36).

2.4.5.4.2. İntestinal metaplazi

Mide mukoza epitelinin ince barsak veya kolon epiteline benzer şekilde kolumnar epitele değişmesine intestinal metaplazi denir. Bu değişimin sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. İntestinal metaplazi sıklıkla antrumda izlenir. Çoğu zaman intestinal metaplaziye atrofik gastritis eşlik etmektedir. İntestinal metaplazi mukozanın boyun bölgesinden başlayarak yüzeye doğru ilerleme gösterir. İntestinal metaplazi gelişimi tamamlandığında mide mukozası artık barsak mukozası görünümü alır. Ayrıca bu alanlarda metaplastik epitel biyokimyasal olarak da ince barsak epitel özelliklerini kazanır. Metaplastik karakter kazanmış mukozal alanlar

sekretuar görevlerinden ziyade lipid gibi bazı maddeleri absorbe etme özelliği kazanırlar (25).

Yeni geliştirilmiş antikolar kullanılarak intestinal metaplazinin immünohistokimyasal olarak sınıflandırılması mümkündür. İntestinal metaplazinin iki ana türü olup bunlar komplet (ince barsak tipi veya Tip I) ile inkomplet (tip IIA /II ve tip IIB/III) tip'tir (1).

Komplet (Tip 1) İM'de epitel ince barsak epiteli görünümündedir ve bazen villus yapısı gözlenebilir. Glandların alt kısımlarında paneth hücrelerinin varlığı Tip 1 İM'nin karakteristik özelliğidir. Komplet tip İM'de asit sialomüsin salgılayan goblet hücreleri ile fırçamsı kenarlı olarak izlenen matür absortif hücreler mevcuttur (25). Komplet tip metaplazilerde "gastrik" müsin ekspresyonunda (MUC1, MUC5AC ve MUC6) ve intestinal bir müsin olan MUC2 ekspresyonunda azalma izlenir (1).

İnkomplet İM'de mukozada kolonik gland yapıları belirgindir (25). İnkomplet İM, Tip IIA /II ve Tip IIB/III olmak üzere ikiye ayrılır (1). Tip IIA/II'de paneth hücreleri ve absortif hücreler izlenmez. Nötral müsin veya nötral müsin/sialomüsin salgılayan kolumnar hücreler ile asit sialomüsin salgılayan goblet hücreleri mevcuttur. Tip IIB/III'de ise sülfomüsin salgılayan az differansiye kolumnar hücreler ile sialomüsin, sülfomüsin veya her ikisini birlikte sekrete edebilen goblet hücreleri izlenir. Bazı araştırmacılar Tip IIB/III İM'i gastrik kanserle en ilişkili metaplazi olarak tanımlamışlardır (25).

Komplet İM'in aksine inkomplet tip intestinal metaplazilerde gastrik müsinler MUC2 ekspresse ederler. Bu ekspresyon paterni inkomplet intestinal metaplazilerin anormal bir differansiyasyon durumunu yansıtarak gastrik ve intestinal fenotipin karışımına sahip olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar inkomplet intestinal metaplazinin derecesi ve intestinal metaplazinin boyutu ile karsinoma progresyon riski arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir. Bazı yazarlar ise intestinal metaplazinin prekanseröz değil de parakanseröz bir lezyon olduğunu savunmaktadır (1).

Yeni tanımlanan ve spazmolitik polipeptid eksprese eden metaplazi (SPEM) olarak adlandırılan bir diğer metaplazi paterninde TFF2 spazmolitik polipeptidinin ekspresyonu oksintik atrofiyle ilişkilidir. Karakteristik olarak midenin korpus ve fundusunda gelişen SPEM'in psödopilorik metaplaziyle bazı nitelikleri paylaştığı düşünülmektedir. SPEM'in H. pilori kronik infeksiyonu ve gastrik adenokarsinomla kuvvetli ilişkisi vardır ve gastrik neoplaziye giden bir diğer yolu temsil edebilir (1).

2.4.5.4.3.Mide ülseri

Mide asidinin ve pepsinin zararlı etkileri nedeniyle mide ve duodenum mukozasında meydana gelen ve muskularis mukozayı geçen derin doku kaybına peptik ülser denir. Bunun nedeni mide mukozasını koruyucu faktörler ile mide asit ve pepsin salgısının bozulmasıdır (37). Özellikle antrum-korpus bileşkesindeki ülserlerin daha fazla kanser riski taşıdığı belirtilmiştir. Bununla birlikte ülserin kanser kaynaklı mı olduğu yoksa kanserin mi ülser yatağından geliştiğini tespit etmek mümkün olmayabilir (38). Bazı araştırmacılar H. pilori kolonizasyonu mevcut olmayan ülserlerde mide kanseri gelişme riskinin minimal olduğunu öne sürmektedir (20). Mide ülseri tanısı alan hastaların 9 yıllık takip sürecinde mide kanseri gelişme risk oranı 1,8 olarak hesaplanmıştır (25).

2.4.5.4.4.Gastrik epiteliyal displazi

Displazi midenin kanserinin gelişimi ile en ilişkili lezyon gastrik epiteliyal displazi olup bu lezyonun tanısı mide kanseri nedeniyle yapılan gastrektomi spesmeninde tümör çevresi mukozal alanların araştırılmasıyla ortaya çıkmıştır (39). İntestinal tip mide karsinomlarının % 23,3'ünde ve diffüz tip mide karsinomların % 3'ünde tümöre gastrik displazinin eşlik ettiği gösterilmiştir (40). Gastrik epiteliyal displazinin mide kanseri için gerçek prekanseröz bir durum olduğu belirtilmiştir (41). Erken mide kanseri ile şiddetli gastrik displazi arasında %40-100 arasında oranlarda ilişki saptanmışken ilerlemiş mide kanserlerinde bu ilişki %5-80 arasındadır (42).

2.4.5.4.5.Gastrik polipler

Malignleşen polipler genellikle adenomatöz poliplerdir (25). Adenomatöz poliplerde %6-75 oranlarında malignleşme tespit edilmiştir (14). Bu poliplerde

malignite riski polibin boyutuyla ilişkilidir olup boyutu 2 cm'den büyük poliplerde malignleşme oranı artmaktadır (25). Boyutu 2 cm'den büyük olan polipler %30-60 oranında kanser odakları içerebilmektedir (14). Bunun dışında hiperplastik poliplerde de %0,6-6,6 arası oranlarda malignleşme riski tespit edilmiş bu yüzden de bu poliplerin tamamen çıkarılması gerektiği bildirilmiştir (43). Sporadik fundik gland polipleri çok zayıf malign potansiyele sahiptir ve displazinin sıklığı çok düşüktür (1).

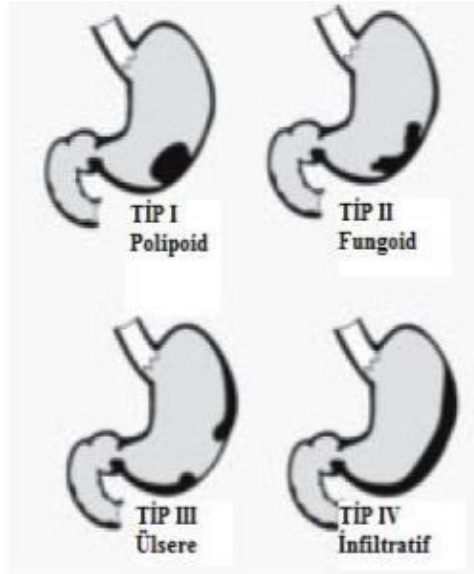
2.4.5.5.Makroskopik özellikleri

Midedeki lokalizasyonlarına göre gastrik karsinomlar ikiye ayrılır. Korpus ve antrumda yerleşen gastrik kanserler distal gastrik karsinoma olarak isimlendirilirken, kardiya ve gastro-özofagial bileşke yerleşimli tümörler proksimal mide karsinomu olarak isimlendirilir (44). Kardiya dışı mide kanseri en sık antro-piloric bölgede görülür. Kardiya karsinomlarının en sık Kuzey Amerika ve Avrupa topluluklarında rapor edilmesine rağmen bu bilgi özefagogastrik kavşağın adenokarsinomlarının sınıflandırması ve TNM sınıflandırmasının gözden geçirilmesiyle değişebileceği belirtilmiştir. TNM sınıflandırmasına göre, bir tümörün merkezi özefagogastrik ilişkeye 5 cm'den daha yakın mesafedeyse ve distal özefagusa uzanım gösteriyorsa, tümör özofagial karsinoma olarak kabul edilmelidir. Bu bilgiye dayanarak mide antrum bölgesinin, Kuzey Amerikan ve Avrupalı gruplarda, dünyanın geri kalanıyla uyumlu olacak şekilde, mide karsinomunun en sık lokalizasyonu olacağı söylenebilir. Midenin korpusundaki karsinomlar karakteristik olarak büyük veya küçük kurvatur üzerinde yerleşim gösterirler (1).

Makroskopik görünümüne göre gastrik karsinomlar ilk olarak Borrmann tarafından 1926'da sınıflandırılmıştır (45). Halen ilerlemiş gastrik karsinomlar, Borrmann sınıflandırmasına göre sınıflandırılır (1). Borrmann gastrik karsinomları ekzofitik ve endofitik komponentlerin derecesine göre makroskopik olarak 4 gruba ayırır. Bunlar polipoid tip, fungiform tip (ülserovejetan), ülser ve infiltratif tiptir (45). Mantar gibi büyüyen ve ülser tip yaygındır. Diffüz (infiltratif) tümörler (tip 4) yüzeysel yayılarak, ülserleşme gösteren veya göstermeyen, düz, plak-benzeri lezyonlar şeklinde izlenebilir. Bu tümörlerin yaygın infiltrasyonu ile linitis plastica gelişebilir. Müsinöz adenokarsinomların kesit yüzeyi parlak ve jelatinimsi görünümündedir (1).

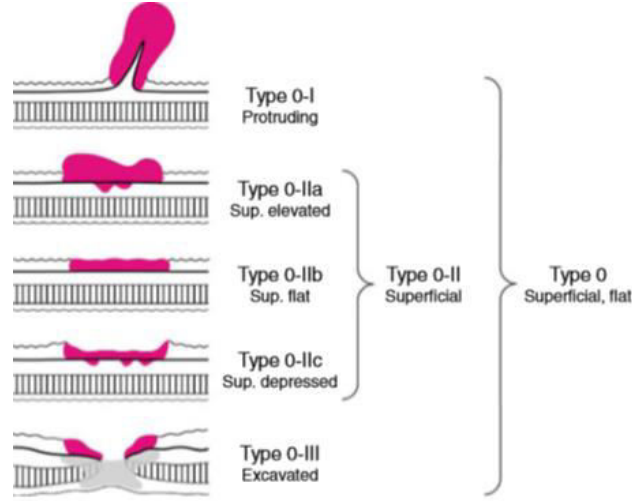
Makroskopik görünümüne göre yapılan bir diğer sınıflama ise 1953 yılında Stout tarafından yapılmış olup bu sınıflamada gastrik karsinomlar makroskopik görünümüne göre ülsero-vejetan, penetran yayılan, yüzeysel yayılan, linitis plastica ve özgü olmayan tip olarak guruplandırılmıştır (46).

Şekil 3.Borrmann Sınıflandırması (1).



Ayrı bir antite olarak değerlendirilen erken mide karsinomlarının makroskopik sınıflandırmasında ise farklı bir sınıflama yöntemi kullanılmaktadır (1). Buna göre erken mide karsinomunun makroskopik olarak Tip I-Protrude tip, Tip II-Superfisyal tip ve Tip III-Ekskavaze tip olmak üzere üçe ayrılır. Tip II- Superfisyal tip de kendi içerisinde Tip Ila-Superfisyal eleve tip, Tip Iİb-Superfisyal flat tip ve Tip Iİc-Superfisyal deprese tip olmak üzere üç alt gruba ayrılır (1).

Şekil 4. Erken gastrik karsinomun büyüme paterni (47).



2.4.5.6. Mikroskopik özellikleri

Mide karsinomlarının mikroskopik özellikleri intestinal tip ve diffüz tip karsinomlarda farklılıklar göstermektedir. İntestinal tip mide karsinomu, intestinal glandları taklid eden tubüler yapıların meydana getirdiği kitlesel lezyon görünümündedir. İntestinal tip karsinomlarda tümör hücreleri az müsin salgırlar ve bu müsin genellikle hücre sınırları dâhilindedir. Bu tipte tümörler çevre yapılardan düzgün sınırlanma gösterirler. Diffüz tip mide kanseri ise glandüler veya tubüler organizasyon göstermeyen, genellikle ayrı ayrı duran malign hücrelerden oluşmaktadır. Diffüz tipte intestinal tipin aksine müsin daha sık görülür. Tümör çevre yapıları infiltre eder. Taşlı yüzük hücreleri de diffüz tipte mide kanserlerinde izlenmektedir (48).

İnvaziv gastrik karsinoma karşı yaygın olarak dezmozoplazi, lenfositik infiltrasyon, stromal eozinofili ve granümatöz yanıt olmak üzere dört stromal reaksiyon belirlenmiştir. Özellikle peritümöral regülatör T lenfositlerin sıklığının bölgesel lenf nodu metastazı açısından prediktif olduğu gösterilmiştir. Skirröz stromal reaksiyon, agresif davranışın ve peritoneal tomurcuklanmanın göstergesi olarak kabul edilir (1).

2.4.5.7.Histolojik tipler

Mide karsinomlarının heterojenliği, yapılan çeşitli histopatolojik sınıflandırma planları tarafından kısmen yansıtılmaktadır. En sık kullanılanların sınıflamalar DSÖ ve Lauren sınıflamaları olmasına rağmen, Ming, Nakamura, Mulligan, Goseki ve Carneiro sınıflamaları da farklı planlar önermektedir (1).

2.4.5.7.1.Lauren Sınıflandırması

Lauren sınıflandırmasında tümörler diffüz, intestinal, mikst ve belirsiz tipler olarak ayrılmıştır. Diffüz karsinomlar az bez yapısı oluşturan veya hiç oluşturmayan kohezivitesini kaybetmiş hücrelerden oluşmaktadır. İntestinal karsinomlar değişkenlik gösteren bezlerden oluşur. İntestinal ve diffüz komponentlerden nerdeyse eşit miktarda bulunduran tümörler ‘mikst’ olarak adlandırılır. Andifferansiye tümörler belirsiz olarak sınıflandırılır (1).

2.4.5.7.2.Ming Sınıflandırması

Ming sınıflandırması mide karsinomlarını büyüme paternine göre diffüz olarak gelişim gösteren ve infiltratif bir sınıra sahip infiltratif tümör ile koheziv hücre grupları gibi büyüyen ekspansif tümör olmak üzere ikiye ayırır (49).

2.4.5.7.3.Nakamura sınıflandırması

Bu sınıflama tüm tümörleri differansiye ve andifferansiye olarak kategorize eder (50).

2.4.5.7.4.Mulligan Sınıflandırması

Mulligan sınıflandırması mide karsinomlarını mukus hücreli tip, pilokardiak bez hücreli tip ve intestinal tip olmak üzere üç gruba ayırır (51).

2.4.5.7.5.Adachi sınıflandırması

Mide karsinomlarını iyi ve kötü differansiye tipler olarak sınıflamıştır. İyi diferansiye tipler, papiller ve tubüler adenokarsinomlar, meduller karsinoma ve iyi differansiye müsinöz karsinomları içerir. Kötü differansiye adenokarsinomlar ise az

differentiye skirroz karsinomu, taşlı yüzük hücreli karsinomu ve az differentiye müsinöz karsinomu içerir (52).

2.4.5.7.6.Carneiro sınıflandırması

Bu sınıflama mide karsinomlarını izole hücreli karsinoma, glandüler karsinoma, solid karsinoma ve mikst karsinoma olarak sınıflamıştır (53).

2.4.5.7.7.Goseki sınıflandırması

Goseki sınıflandırması mide karsinomlarını 4 gruba ayırır ve sitoplazmadaki mukus miktarı ile glandüler tubüllerin differansiyasyon dereceleri olmak üzere gastrik kanserlerin morfolojik karakterlerinin ikisinin kombinasyonu temel alır. Grup I'deki tümörler iyi tubüler differansiyasyon gösterir. Tümör hücreleri seyrek mukus içerir veya içermez. Grup II iyi tubüler differansiyasyon gösterir. Tümör hücreleri bol mukus içerir. Grup III tümörler tubüler differansiyasyon göstermez. Tümör hücreleri sitoplazmalarında mukus içermez. Grup IV tümörler ise tubüler differansiyasyon göstermez. Tümör hücreleri sitoplazmalarında bol mukus içerir (54).

2.4.5.7.8.Jass sınıflandırması

Jass sınıflandırması mide karsinomlarını gastrik tip ve intestinal tip olmak üzere ikiye ayırır. Tümörün histolojik özelliklerine tümöre -3'ten +3'e kadar puan verilir ve bu değerler toplanır. Toplam değer +4 ile +8 arasında ise intestinal tip, -9 ile +3 arasında olduğunda ise gastrik tip mide karsinomu diye isimlendirilir(55).

2.4.5.7.9.AJCC evreleme sistemi histolojik sınıflandırması

AJCC evreleme sistemine göre adenokarsinomlar subtiplerine ayrılabilceği gibi intestinal, diffüz ve mikst şeklinde de sınıflanabilir (56).

2.4.5.7.10.Japon mide kanseri sınıflandırması

Japon mide kanseri sınıflandırmasında malign epiteliyal tümörler yaygın tipler ve özel tipler olarak ayrılmıştır (47).

2.4.5.7.11.DSÖ 2010 sınıflandırması

Bu sınıflandırma beş ana mide adenokarsinom türünü ve diğer nadir türleri tam olarak tanımlayan bir sınıflamadır. DSÖsınıflandırmasının başlıca avantajı ince barsak ve kolon gibi gastrointestinal sistemin diğer bölümlerindeki neoplazmlar tarafından sergilenen morfolojik özelliklerin kullanılmasıdır. Bu da intestinal karsinomlarının histolojik olarak sınıflandırılmasına katkıda bulunmaktadır. Başlıca tubüler, papiller, müsinöz, poorly koheziv (taş yüzük tipi hücre dâhil) ve mikst karsinomlar olarak subtiplendirilir (1).

Tablo 5. AJCC'ye göre mide karsinomlarında histolojik subtipler (56).

Adenokarsinoma,
Papiller adenokarsinoma
Tubüler adenokarsinoma
Müsinöz adenokarsinoma
Taşlı yüzük hücreli karsinoma
Adenoskamöz karsinoma
Skvamöz hücreli karsinoma
Küçük hücreli karsinoma
Andifferansiye karsinoma

Tablo 6. Japon sınıflandırmasına göre mide karsinomlarında histolojik subtipler (47).

<i>Yaygın tipler</i>
Papiller adenokarsinoma
Tübular adenokarsinoma
İyi differansiye
Orta differansiye
Az differansiye adenokarsinoma
Solid tip
Non-solid tip
Taşlı yüzük hücreli karsinoma
Müsinöz karsinoma
<i>Özel tipler</i>
Karsinoid tümör
Endokrin karsinoma
Lenfoid stromalı karsinoma
Hepatoid adenokarsinoma
Adenoskuamöz karsinoma
Skvamöz Hücreli Karsinoma
Andifferansiye karsinoma
Miskollajenöz karsinoma

Tablo 7. Mide karsinomlarının DSÖ 2010 sınıflandırması (1).

Adenokarsinoma
Papiller adenokarsinoma
Tübüler adenokarsinoma
Müsinöz adenokarsinoma
Poorly koheziv karsinoma (taşlı yüzük hücreli karsinoma ve diğer varyantları içerir.)
Mikst adenokarsinoma
Adenoskuamöz karsinoma
Lenfoid stromalı karsinoma (medüller karsinoma)
Hepatoid adenokarsinoma
Skvamöz hücreli karsinoma
Andifferansiye karsinoma

2.4.5.7.11.1.Tubüler adenokarsinoma

Bu tip değişen çaplarda, genişlemiş, yarıklanma gösteren veya dallanan tubllerden oluşmaktadır. Asiner yapılar da görülebilir. Tümörü oluşturan hücreler kolumnar ve küboidal olabilir veya intraluminal müsin nedeniyle yassılaşabilir. Ayrıca berrak hücreli varyantı da tanımlanmıştır. Nükleer atipi derecesi değişkenlik gösterir. Bazen solid karsinom denen az differansiye varyantı da görülür. Belirgin lenfoid stromalı tümörler bazen lenfoid stromalı karsinoma, medüller karsinoma veya lenfoepiteliyoma benzeri karsinoma olarak adlandırılabilir. Dezmoplazinin derecesi değişkendir ve belirgin olabilir (1).

2.4.5.7.11.2.Papiller adenokarsinoma

Papiller adenokarsinoma, fibrovasküler bağ doku korlarıyla desteklenen, kolumnar veya küboidal hücrelerle döşeli, parmak-benzeri projeksiyonlardan oluşan iyi differansiye ekzofitik bir karsinomdur. Hücreler polaritelerini korumaya eğilimlidir. Bazı tümörler tubüler (papillotubler) farklılaşma gösterebilir. Nadiren mikropapiller yapılar görülür. Hücresel atipinin derecesi ve mitotik aktivite değişkenlik gösterir. Bazen şiddetli nükleer atipi olabilir. Tümörün invaziv kenarı genellikle keskin sınırla ayrılır. Tümör, akut veya kronik inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edilebilir (1).

2.4.5.7.11.3.Müsinöz adenokarsinoma

Bu tümör malign epiteliyal doku ve ekstraselüler müsin glcklerinden oluşmaktadır. Kriterlere göre ekstrasellüler müsin miktarı tümöral dokunun %50 sinden fazlasını oluşturmalıdır. Müsinöz adenokarsinomlarda taşlı yüzük hücre komponenti izlenebilir (1).

2.4.5.7.11.4.Poorly koheziv karsinoma (taşlı yüzük hücreli karsinoma ve diğer türler dâhil)

Poorly koheziv karsinomlar küçük agregatlar halinde dizelenmiş veya diğerlerinden ayrılmış neoplastik hücrelerden oluşurlar. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, tamamen veya çoğunlukla eksantrik yerleşimli nükleuslu, santrali optik olarak temiz, küresel bir sitoplazmik müsin damlacığı içeren hücrelerden oluşan

tümörler şeklinde tanımlanır. Malign taşlı yüzük hücreleri mukozada kordon benzeri yapılar veya ince mikrotrabeküler patern meydana getirebilir ya da mide duvarının daha derin seviyelerinde belirgin dezmozoplazi oluşturabilir. Bazı durumlarda, mide duvarının daha derin seviyelerinde poorly koheziv hücreli diğer varyantlara kombine olarak sınırlı sayıda taşlı yüzük hücreleri izlenebilir. Poorly koheziv karsinomlarının diğer sellüler varyantları histiyositlere veya lenfositlere benzeyen neoplastik hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin eozinofilik sitoplazması vardır ve bazı poorly koheziv hücreler düzensiz bizar nükleuslar içerebilir. Taşlı yüzük hücrelerini de içeren farklı hücre tiplerinin karışımı bulunabilir (1).

2.4.5.7.11.5.Mikst karsinoma

Bu karsinomlar farklı morfolojide tanımlanan glandüler (tübüler/glandüler) ve poorly koheziv/taşlı yüzük hücreli histolojik komponentin karışımını göstermektedir. Herhangi bir farklı histolojik komponent varsa tanıda bildirilmelidir (1).

2.4.5.7.11.6.Nadir histolojik varyantlar

Nadir histolojik varyantlar mide kanserlerinin %5'ini oluşturur. Bunlar, adenoskuamöz karsinoma, skuamöz hücreli karsinoma, hepatoid adenokarsinoma, lenfoid stromalı karsinoma, koryokarsinoma, karsinosarkoma, parietal hücreli karsinoma, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinoma, Paneth hücreli karsinoma, andifferansiye karsinoma, mikst adeno-nöroendokrin karsinomlar, endodermal sinüs tümörü, embriyonal karsinoma, pür mide yol-sac tümörü ve onkositik adenokarsinomu içermektedir (1).

2.4.5.7.11.6.1.Hepatoid adenokarsinoma

Hepatoid adenokarsinoma, büyük poligonal eozinofilik sitoplazmalı hepatosit benzeri neoplastik hücrelerden oluşmaktadır. α -Fetoprotein (AFP) in situ saptanabilir ya da serumda bulunabilir. Safra ile periyodik asit Schiff (PAS) pozitif olabilir ve diastaza dayanıklı intrasitoplazmik eozinofilik globüller gözlemlenebilir. AFP üreten diğer nadir karsinomlar şeffaf sitoplazmalı papiller veya tübüler tip karsinomlar ile yol-sac benzeri karsinomlardır (1).

2.4.5.7.11.6.2.Lenfoid stromalı gastrik karsinoma

Lenfo-epitelyoma benzeri karsinoma veya medüller karsinoma olarak da bildirilen bu tümör, az gelişmiş tubüler yapılar ile stromada belirgin lenfoid infiltrasyon ile karakterizedir. Bu tip tümörler sıklıkla proksimal mideyi veya gastrik güdüğü etkilemekte olup Epstein-Barr virüsü infeksiyonlarıyla ilişkilendirilir. Erkeklerde bu tip daha sık görülmektedir. EBV nin karsinogenezdeki rolü tartışmalıdır ancak tümöre komşu displazi alanlarında EBV bulunması karsinogenezdeki rolünün erken dönemde olduğu düşündürmektedir. Bu tümörleri bulduran hastaların prognozlarının tipik mide kanseri bulunan hastalardan daha iyi olduğu bildirilmiştir (1).

2.4.5.7.11.6.3.Gastrik Koryokarsinoma

Gastrik koryokarsinomlar genellikle adenokarsinomla karışık halde sinsityotroblast ve sitotroblastik elemanları içerirler. Yolk-sac ve hepatoid komponentler de görülebilir. Human chorionic gonadotropinleri (hCG) serumda ve in situ olarak saptanabilir. Bu tümörler sıklıkla hematojen yayılım ve lenf düğümüne metastaz yaparlar (1).

2.4.5.8.Erken mide karsinomu

Lenf düğümü tutulup tutulmamasına bakılmaksızın mukozaya ve submukozaya sınırlı mide karsinomları erken mide karsinomu olarak isimlendirilir. Erken mide karsinomu ilk olarak mide karsinomlarını tespit etmek için yapılan tarama programları esnasında Japonlar tarafından tanımlanmıştır (57). Erken mide kanserleri iyi prognoza sahip olup düşük insidanda damar invazyonu ve lenf düğümü metastazı gösterirler. Hastaların 10 yıllık sağ kalım oranları %90 seviyesindedir. Bazı çalışmalar submukozal invazyonu, tümör çapının 3.0-3.5 cm'den büyük olmasını, vasküler invazyonu, lenfatik yayılımı, deprese ve ülser lezyonlar ile andifferansiye histolojik varyantları lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamışlardır. Bu kriterlere uyan hastalar için endoskopik rezeksiyon, etkisiz olması muhtemel bir tedavi yaklaşımıdır ve ameliyat düşünülmelidir. Bunun yanında bazı otörler lenfovasküler invazyon göstermeyen ve boyutu 20 mm'den daha küçük olan andifferansiye intramukozal gastrik

karsinomların lenf düğümü metastazı açısından ihmal edilebilir olduğunu ve endoskopik rezeksiyonun düşünülebileceğini iddia etmektedir (1).

2.4.5.9.Sitolojik özellikler

Geleneksel olarak midenin sitolojik incelenmesi için kullanılan teknik, boş midede salin veya Ringer çözeltisi ile güçlü lavaj olmuştur. Bu yöntem, semptomatik hastalarda mukolitik faktörler veya aşındırıcı yöntemlerin kullanımına göre daha iyi ve kesin sonuçlar sağlamıştır. Ancak karmaşık prosedürü, genel bir tarama yöntemi olarak kullanılmasını engellemektedir. Ayrıca anemili veya düşük HCl düzeyli olgular gibi yüksek riskli hastalarda, tarama testlerinin sonuçları hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. MacDonald ve arkadaşları 500 olguyu taramış ve potansiyel olarak birinin tedavi olabileceği yalnızca üç kanser vakası saptayabilmiştir (46).

2.4.5.10.Histokimyasal özellikler

Özellikle intestinal tip gastrik adenokarsinomların sekret ürünü, Mayer'in müsikarmeni, Alcian blue ve kolloid demir içeren boyalarla kolaylıkla gösterilebilen bir asit mukoid maddedir ve intestinal tip müsinle benzer özelliklere sahiptir. Bu müsinlerin siyalidasyonunda çeşitli değişiklikler olabilir ve histokimyasal-immünohistokimyasal yollarla gösterilebilir. Müsin diffüz gastrik kanser tarafından salgılanabilir ve taşlı yüzük hücrelerinin sitoplazmalarında asidik veya nötral tipte bulunabilir. Nötral tip bazı vakalarda baskındır (46).

2.4.5.11.İmmünohistokimyasal özellikler

İmmünohistokimyasal incelemelerde müsinöz tip gastrik kanserde MUC2, diffüz tip kanserlerde MUC5AC ve intestinal tiplerde MUC1 tip esas müsinler sekrete edilir. Ayrıca tümör lokalizasyonu ile müsin tipi arasında da ilginç bir ilişki vardır. MUC5AC antrum yerleşimli tümörlerde yaygın iken, MUC2 özellikle kardiya yerleşimli tümörlerde daha sık ekspresse edilir. Diğer immünohistokimyasal markırlara bakıldığında gastrik adenokarsinom hücrelerinde keratin, EMA ve CEA ile boyanma kuraldır. Düşük molekül ağırlıklı keratinler immünohistokimyasal olarak boyanır ama bazen skuamöz hücrelerde görülen keratinler de (CK13 ve CK16) mide kanserlerinde boyanabilir. Gastrik karsinomlarda CK7/CK20

ekspresyon paterni önemli ölçüde değişkenlik gösterse de CK7 ile %70 ve CK20 ile %20 oranlarında ekspresyon saptanmıştır. Özellikle diffüz tip bazı olgularda keratin ve vimentinin koekspresyonu mevcuttur. Spesifik gastrik differansiyasyon gösteren markırlar, pepsinojen I, pepsinojen II ve kimozen gibi gastrik proteinlerdir. Foveolar epitele doğru differansiyasyonun bir sonucu olarak vakaların çoğunda, MI (bir müsin antijeni), cathepsin D ve cathepsin E immünreaktivitesi görülür. Özellikle invaziv tümörlerde alfa-1-antitripsin, alfa-1-antikimotripsin ve alfa-2-makroglobulin immünohistokimyasal pozitifliği de yaygındır. Serilere göre değişmekle birlikte olguların yaklaşık %10-%50 'sinde dağınık tümör hücrelerinde hCG reaktivitesi bulunur. İmmünohistokimyasal olarak gastrik karsinomda tanımlanmış diğer maddeler; pankreatik sekretory trypsin inhibitör (PSTI), laktoferrin, hormon reseptörleri, hormone receptor-related proteinler p52 ve ERD5, epidermal growth factor (EGF), EGF reseptörü, immünooglobulin ve sekretuar komponent, villin, alfa-katenin, superoksit dismutaz ve aromataz enzimleri, CDw75 antijeni, CD44, plasental alkalin fosfat, HLA-DR antijeni ve PTH-related proteinidir. Laminin ve Tip 4 kollajen gibi bazal membran markırları, intestinal tipte diffüz tip karsinomdan daha fazla eksprese edilir (46).

2.4.5.12. Elektron mikroskopik özellikleri

Yapılan bazı elektron mikroskopik çalışmalarda intestinal tip gastrik karsinomların metaplastik epitelden kaynaklandığını düşündürten bulgulardan bahsedilmektedir (58). Ayrıca nadir bir varyant olan onkositik adenokarsinom varyantı elektron mikroskopik seviyede incelendiğinde bu formun çok sayıda mitokondri içerdiğinden ve mikrovilluslarla genişlemiş hücre içi kanalikül yapısı ile tubüloveziküllerin varlığı nedeniyle bu tümör hücrelerinin pariyetal hücrelere benzediği belirtilmiştir (59).

2.4.5.13. Moleküler patoloji ve genetik duyarlılık

2.4.5.13.1. Moleküler patoloji

Mide kanserleri onkogenleri, tümör supresör genleri ve DNA hata onarım genlerindeki genetik ve epigenetik değişikliklerle karakterizedir. Sonuç olarak adhezyonun, farklılaşmanın, sinyal aktarımının, telomeraz aktivitesinin, DNA

tamirinin ve hücresele proliferasyonunun deregölasyonu bildirilmiştir. Mide kanserinin değişik histolojik tipleri için farklı genetik yollar tanımlanmıştır. Birkaç genin aberan CpG adası promotör metilasyonu mide kanserinde saptanmıştır. CDKN3A (p16) geninin hipermetilasyonu mide karsinomlarının %12-30'unda görölmektedir. Bazı çalışmalarda CDKN2A'nın azalmış ekspresyonunun tümörün invazyonu ve metastazın derinliği ile korele olduğu bildirilmiştir. Retinoik asit reseptörü β (RAR β) geninin azalmış ekspresyonuyla hipermetilasyonu intestinal karsinomların %60-65'inde izlenmiş ancak diffüz karsinomlarda izlenmemiştir. Bazen tümöre komşu non-neoplastik gastrik mukozadaki azalmış RUNX3 ekspresyonu eşliğinde RUNX3'ün (TGF- β sinyalizasyonunda rol oynayan RUNX ailesinin bir üyesi) hipermetilasyonu mide kanserlerinin %45-65'inde gözlemlenmiştir. RUNX3'ün biallelik inaktivasyonu homozigot delesyondan ve nadiren mutasyondan kaynaklanmaktadır. Aberan asetilasyon, H3 ve H4 histon genlerinde, promotör ve kodlama bölgelerinde sıklıkla saptanmaktadır ve gastrik karsinomdaki CDKN2A'nın azalmış ekspresyonuyla ilişkilidir. Melanom antijen ailesi (MAGE) ve synuclein- γ (SNCG) gibi bazı genlerin demetilasyonu mide kanserinde tanımlanmıştır. MAGEA1 ve MAGEA3'ün promotörlerinin demetilasyonu ilerlemiş adenokarsinomda daha sık gözlemlenmiştir ve daha kötü prognozla ilişkilidir. SNCG metilasyonu lenf nodu metastazı olan kanserlerde daha sıktır (1).

2.4.5.13.2.Genetik duyarlılık

Otozomal dominant geçişli ailesel diffüz gastrik kanserin E-kadherin geninin eşey hücre öncüllerinin mutasyonunun sebep olduğu otozomal dominant kalıtmalı kalıtsal diffüz gastrik kanseri 1990 yılında rapor edilmiştir. Bu yeni sendrom DSÖ 2010'da herediter diffüz gastrik kanser olarak tanımlanmıştır. Mide kanseri riski, TP53 germline mutasyonu içeren Li-Fraumeni sendromunda, LYNCH sendromunda ve FAP gibi kanser predispozan sendromlarda artmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre STK11 geninde çerçeve kayma mutasyonu olan Peutz-Jeghers'li hastalarda agresif mide kanseri gelişebileceği tespit edilmiştir. MSH2 mutasyonu taşıyanlarda da mide kanseri riski artmaktadır. Ayrıca LKB1 genindeki yeni bir germline mutasyon erken başlangıçlı mide kanserli sporadik Peutz-Jeghers'li hastalarda rapor

edilmiştir. Sonuç olarak karsinojenlere ve öncüllerine olan duyarlılık bireylere göre değişmektedir (1).

2.4.5.14.Klinik özellikler

Tümör kardiyak veya pilorik bölgede lokalize ise nisbeten erkenden obstrüksiyon yapabilir. Bunun dışındaki bulgular belirsizdir ve nonspesifiktir. Dispepsi, kilo kaybı ve anemi şeklinde kendini gösterebilir. Bazen gastrik karsinomun ilk bulgusu lenf düğümü, karaciğer veya pulmoner metastaz olabilir (46).

Midenin radyolojik tetkikleriyle birçok vakada mide tümörü tespit edilebilir. Ancak vakaların yaklaşık %10'unda benign malign ayrımı yapmak imkansızdır (46). Japonya'da kitle-tarama protokollerinde halen baryum sülfatlı radyoloji kullanılmaktadır ve eğer bir anormallik saptanırsa bunu endoskopi takip eder. Son günlerde serum pepsinojen testleri yüksek-risk grubu hastaları belirlemek ve erken mide kanserlerini saptamak için bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır (1).

Endoskopi, mide kanseri için sensitif ve spesifik bir tanısal testtir. Modern video-endoskopi yöntemi mukozal yüzeyin rengindeki, kabarıklığındaki ve yapısındaki değişikliklerin tanınmasına imkân vermektedir. Kromoendoskopi ve darbant görüntüleme yöntemiyle erken mide kanseri ile ilgili lezyonları tanımlamak kolaylaşmıştır. Buna rağmen bu tür lezyonlar çoğu zaman gözden kaçmaktadır (1).

Tedavi kararından önce tümörü evrelemek için endoskopik ultrason yapılabilir fakat lenf düğümünü evrelemek için bu yöntem kullanışlı değildir. Bilgisayarlı tomografi lenf düğümü ve karaciğer metastazlarını saptamada kullanılır. Bilgisayarlı tomografi (CT) ile Pozitron yayılım tomografisi (PET)'nin birlikte kullanımı preoperatif evreleme için uygundur. Laparoskopik evreleme, batında asit mayii olmadığında peritoneal invazyonu ekarte etmek için tek yol olabilir (1).

2.4.5.15.Metastaz özellikleri

Gastrik karsinomlar mukozadan sırasıyla submukoza, muskularis propria ve subserozaya doğru yayılarak ilerleme gösterir ve bazende çevre yapılara ve peritona invazyon meydana getirirler (60). İntestinal tip karsinomlar, karaciğere metastaz

yapma eğiliminde iken az differansiye ve diffüz tip karsinomlar peritoneal yüzeye metastaz yapma eğilimindedir (1). Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha sıktır (61). Ayrıca diffüz tipte mide karsinomlarında serozal, lenfatik ve vasküler invazyon ile lenf düğümü metastazı sıklığı da daha yüksektir (60). Mikst karsinomlar ise her ikisinin morfolojik özelliklerini gösterebilir (1).

Antro-pilorik bölgenin diffüz karsinomları sıklıkla serozaya infiltrasyon ve lenfovasküler invazyon ile lenf düğümüne metastaz gösterir. Ayrıca bu tümörler yaygın olarak submukozal/subserozal yollarla veya submukozal lenfatikler aracılığıyla duodenuma invazyon meydana getirirler. Duodenum invazyonları bütün tetkikler baz alındığında sık meydana gelir ve cerrahi sınır açısından intraoperatif danışma istenebilir. Karsinom serözal yüzeye temas ettiğinde sıklıkla peritoneal implantlar gelişir. Tümör hücreleri transperitoneal veya hematojen yayılımla her iki overi infiltre edebilir ki buna Krukenberg tümörü denir (1).

Lenf düğümü disseksiyonu karsinomun evrelenmesini, metastazın tesbit edilmesi ve eğer metastaz varsa ortadan kaldırılmasını sağlar. Patolojik evrelemenin doğruluğu incelenen lenf düğümlerinin sayısı ve neoplazmin anatomik konumu ile orantılıdır. Sadece tümöre yakın olan lenf düğümlerinin incelenmesi halinde çoğu kanserde hatalı evreleme yapılabileceği belirtilmiştir(1). Bazen gastrik karsinomun ilk bulgusu supraklaviküler sentinel lenf düğümüne metastaz olur ki bu lenf düğümüne Wirchow nodülü denir. Bazende tümör periumblikal bölgeye subkütan dokuya bir nodül görünümünde metastaz yapar. Buna da Sister Mary Joseph nodülü adı verilir (26).

2.4.5.16.Evreleme ve derecelendirme

Mide kanserinin evrelendirilmesi UICC/AJCC tarafından 2009 da sunulan sınıflamada büyük ölçüde değiştirilmiştir. T1 invazyonunun mukozal ve submukozal derinliğini tanımlamak amacıyla alt gruplara ayrılmıştır. Eski T2a ve T2b, sırasıyla T2 (muskularis propria) ve T3 (subseroza) olarak revize edilmiştir. Eski T3 ve T4, sırasıyla T4a (serozaya infiltre) ve T4b (komşu yapılara invaze) olarak revize edilmiştir (1).

Derecelendirme sistemi ise primer olarak papiller ve tubüler karsinomlar için uygulanabilir olup diğer tümör tiplerinde kullanılmamaktadır. İyi differansiye adenokarsinomlar bazen metaplastik intestinal epitele benzeyen düzgün şekilli glandlardan oluşmaktadır. Orta derecede adenokarsinomlar iyi ve az derece differansiye karsinomların arasındaki komponentlerden meydana gelmektedir. Az derece differansiye adenokarsinomlar zorlukla tanınan yüksek derecede irregüler glandlardan oluşmaktadır. Bunlar ayrıca düşük derecede (iyi ve orta derecede differansiye) ve yüksek derecede (az differansiye) olarak ta tanımlanabilirler (1).

Tablo 8. TNM Evrelendirme Sistemi (DSÖ 2010) (1).

T (Primer Tümör)	AÇIKLAMA
TX	Saptanamayan primer tümör.
T0	Primer tümör delili yoktur.
Tis	Karsinoma in situ.
T1	Tümör lamina propriya, muskularis mukozaya veya submukozaya infiltridir. T1a-Tümör lamina propriya veya muskularis mukozaya infiltridir. T1b-Tümör submukozaya infiltridir.
T2	Tümör muskularis propriyaya infiltridir.
T3	Tümör subserozaya infiltridir.
T4	Tümör serozaya veya komşu yapılara infiltridir. T4a-Tümör serozaya infiltridir. T4b-Tümör komşu yapılara infiltridir.
N (Metastatik Lenf Düğümü)	AÇIKLAMA
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiştir.
N0	Bölgesel lenf düğümlerine metastaz yoktur.
N1	1 veya 2 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur.
N2	3-6 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur.
N3	7 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur. N3a-7-15 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur. N3b-16 veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur.
M (Uzak Organ Metastazı)	AÇIKLAMA
M0	Uzak metastaz yoktur.
M1	Uzak metastaz mevcuttur.

Tablo 9.TNM Evrelendirme Sistemi Evre Grupları (1).

EVRE	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
StagIIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stage IIIB	T4b	N0,N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2,N3	M0
Stage IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

AJCC evreleme önerileri sadece karsinomlara uygulanır. Lenfomalar, sarkomlar ve karsinoid tümörler dâhil edilmez. Histolojik gradeleme yapılırken ikili grade, üçlü grade veya dördü grade sistemi kullanılabilir. Eğer gradeleme sistemi spesifiye edilemiyorsa, Grade I, iyi derecede differansiye, Grade II orta derecede differansiye, Grade III az derecede differansiye ve Grade IV andifferansiye karsinoma olarak sınıflandırılır (56).

Japon mide sınıflandırmasında TNM evrelemesi ve evreleme grupları DSÖ 2010 mide TNM evreleme sistemiyle benzerlik göstermektedir. Japon mide kanseri evreleme sisteminin en önemli farklılığı ise lenf düğümlerinin yerlerine ve gruplamalarına büyük önem verilmesine periton, karaciğer ve uzak organ metastazlarının sınıflanmasıdır (47).

2.4.5.17.Tedavi ve prognoz

2.4.5.17.1.Tedavi

Erken mide kanseri haricinde mide kanserleri için standart tedavi gastrektomidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki rezektabilite oranı Japonya'ya göre daha düşüktür. En yaygın yapılan operasyonlar, subtotal gastrektomi, radikal subtotal gastrektomi ve total gastrektomidir. Bunlar genellikle splenektomi eşliğinde yapılır ama bunun sağ kalımı artırdığına dair hiçbir kanıt yoktur. Total gastrektomiye takiben operasyona bağlı mortalite oranı düşüktür fakat morbilite oranı yüksektir. Bu operasyon genellikle kardiyada ve küçük kurvatürün üst kısımlarında bulunan tümörler için uygulanır. Diğer lokalizasyonlu kanserlerin çoğunda subtotal gastrektomi, gastrik güdükte tümör rekkürensi riskine rağmen düşük morbilite oranı nedeniyle daha popülerdir. Gastrik kanser radyoterapi ve kemoterapiye tedavisine sınırlı olarak yanıt verir (46).

2.4.5.17.2.Prognoz

ABD'de gastrik garsinomun prognozu hayal kırıklığı verecek şekilde kötüdür. Hastaların tümündeki sağ kalım oranı %4 ile %13 arasında değişmektedir. Japonya ve İngiltere gibi ülkelerde bu oran daha iyidir. Japonya'da yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranı invaziv karsinomlularda %46 ve erken gatrik karsinomlarda %89 olarak saptanmıştır. Gastrik kanserin prognozu, gençlerde tanının gecikmesi ve diffüz kanserin daha yüksek oranda izlenmesi nedeniyle kötüdür. Tümör evresi en büyük öneme sahip parametredir. İnvazyon derinliği, lenf düğümü statüsünden bağımsız olarak sağ kalımla ilişkilidir. Serozal yüzey invazyonuyla kötü prognoz arasında da korelasyon saptanmıştır. 5 yıl sağ kalım gösteren olgularda lezyonların %80'i midenin distalinde yerleşimlidir. Pratikte kardiya, fundus ve özofago-gastrik bileşke yerleşimli tümörlerde uzun sağ kalım beklenmez. Tümörün kenarının ekspanzil ve itici sınırlı olması olumlu bir prognostik işarettir. Diffüz infiltrasyonlu tümörlerde sağkalım oranı daha düşüktür. Küçük boyutlu tümörler daha iyi prognoza sahiptir ama bu penetrasyonun derinliğiyle yakından ilişkilidir. İntestinal tip diffüz tipten daha iyi prognoza sahiptir. Adenoskuamöz, anaplastik ve küçük hücreli nöroendokrin tümörlerde prognoz kötüdür. T3 ve T4 olgularda perinöral invazyonlu

olguların olmayanlardan daha kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir. Cerrahi sınırlarda karsinom bulunduğunda erken rekkürens beklenir. Patolojik örneklemede metastatik lenf düğümü bulunmadığında hastaların %50 sinden fazlasının 5 yıllık sağ kalıma ulaştığı bildirilmiştir. Prognostik açıdan lenf düğümü sayısı nodal evreden daha önemlidir. İmmünohistokimyasal çalışmalarla saptanan mikrometastazın prognostik önem taşıdığını bildiren yayınlar mevcuttur. Radikal subtotal gastrektomi en iyi sağ kalımı sunmaktadır. Radikal lenfadenektomi, standart lenfadenektomiden daha iyi sağ kalım oranları göstermektedir. DNA ploidisinin flow sitometriyle belirlenmesi ve çeşitli markırlarla hücre proliferasyon oranının saptanması gastrik karsinomun prognozunun güvenilir bir göstergesidir. Bazı yayınlarda mide kanserlerinde p53 gen üretiminin artmış ekspresyonu azalmış kalımla ilişkili bulunurken, bazı yayınlarda bu ilişki doğrulanamamıştır. İmmünohistokimyasal olarak cathepsin D'nin artmış ekspresyonu kötü prognozla ilişkilidir. Ayrıca cathepsin B ve L nin yüksek ekspresyonu tümörün invazyon ve metastaz kapasitesiyle ilişkili bulunmuştur (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 109 primer mide adenokarsinomu olgusunda Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirilmiştir. Olguların 85'i Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanısı konmuş olup bu olgulara ait parafin blok ve preparatlar anabilim dalı arşivinden elde edilirken 24 olgu Tokat Cevdet Aykan Devlet Hastanesi Patoloji Servisi'nde tanısı konmuş olgulardı ve buranın arşivinden onay alınarak blok ve preparatlar temin edilmiştir. Olgulara ait klinik veriler ise hastane otomasyon sistemindeki hasta dosyalarından sağlanmıştır. Çalışma kapsamındaki tüm olgular 2004-2014 yılları arasında tanı almış ve mide rezeksiyonu yapılmış olgulardı. Preoperatif endoskopik mide mukoza biyopsileri bulunan olguların (43 olgu) preparat ve blokları, rezeksiyon materyallerinin preparat ve blokları ile birlikte çıkartılarak histopatolojik tanıların kontrolü için tekrar gözden geçirildi ve immünohistokimyasal analizler için uygun bloklar seçildi. Çalışmada analiz edilecek konvansiyonel patolojik parametreler; adenokarsinoma histolojik tipi (Lauren'e göre) (48), tümör histolojik diferansiyasyon derecesi (grade), tümör boyutu, tümör invazyon derinliği (T), kan ve lenfatik damar invazyonu, perinöral/nöral invazyon, metastatik bölgesel lenf düğümü varlığı ve metastatik lenf düğümü sayısı (10'dan az ve 10 ve 10'dan fazla) olarak tayin edildi. Diğer parametre, İHK ve FİSH yöntemleri ile analiz edilen HER-2/neu/c-erbB2 idi. İHK HER-2/neu analizi preoperatif tanının konduğu endoskopik mukoza biyopsi örneği, rezeksiyon materyalindeki primer tümör doku örneği ve metastatik bölgesel lenf düğümündeki (küçük veya büyük kurvatür lenf düğümü) tümör dokusunda gerçekleştirildi. İHK analiz için LEICA marka BOND model immünohistokimya aygıtı kullanıldı. Bu aygıtta, seçilmiş uygun parafin bloklardan alınan 4 mikrometre kalınlığındaki parafin kesitler üzerinde mikropolimer bazlı sistem kullanılarak İHK analiz gerçekleştirildi. Kullanılan HER-2/neu primer antikoru ile ilgili özellikler tablo10'da verilmiştir. Pozitif kontrol olarak önceden HER-2/neu pozitif olduğu bilinen meme kanseri doku örneği kullanılırken negatif kontrolde dokular primer antikor yerine fosfat tampon solüsyonu (FTS) ile inkübe edildi.

Tablo 10. Çalışmada kullanılan HER-2/neu İHK primer antikörünün özellikleri

Antikor	Dilüsyon	Klon	Marka	Antijen Geri Kazanma	İnkübasyon Süresi
HER-2/neu	1/400	e24001+ 3B5	Thermo Fisher Scientific Fremont, USA	Sitrat	30 dakika

3.1. HER-2/neu İmmünohistokimyasal Boyasının Değerlendirmesi

Hem endoskopik mide mukoza örnekleri hem de mide rezeksiyon materyallerindeki primer tümör doku örneklerinde immünohistokimyasal HER-2/neu boyası ayrı ayrı değerlendirildi. Membranöz boyanma anlamlı kabul edildi. Normal mide mukoza dokuları ve tümörlerinin doğal histomorfolojik özelliği gereği glandüler hücrelerin luminal kenar boyanması olmaksızın U biçiminde basolateral ya da lateral inkomplet membranöz boyanması komplet membranöz boyanma ile eş tutuldu. Mide adenokarsinomalarının HER-2/neu için heterojen boyanma özelliğinin daha belirgin olmasından dolayı primer tümör doku örneklerinin seçilen parafin bloklarındaki tümör kesitlerinin tamamı İHK olarak boyanarak değerlendirildi. Skoring için meme kanserlerinde uygulanan Hercep-Test™ skoring sisteminin mide kanserleri için modifiye edilmiş formu (62) kullanıldı (Tablo 11). Skoring sisteminde %10 eşik değeri değiştirilmez iken basolateral/lateral boyanma komplet boyanmayla bir değerlendirildi. Primer tümör dokularında tüm skor kategorilerinde %10 eşik değeri aranırken endoskopik mukoza biyopsilerinde skor 3+ koheziv hücre klon/grubunun varlığında biyopsinin geneli için skor 3+ değerlendirmesi yapmak için %10 eşik değeri aranmadı. Bu şekilde olan immün ekspresyonlar doğrudan skor 3+ olarak değerlendirildi (Resim 1-20).

Tablo 11.Mide adenokarsinomaları için revize HER-2/neu İHK skorlama sistemi.

Boyanma özelliği	Skor/ Sınıflandırma
Boyanma yok ya da tümör hücrelerinin %10' ununda azında membranöz boyanma	0/negatif
Tümör hücrelerinin %10' undan fazlasında fark edilebilir, zayıf inkomplet membranöz boyanma	1/negatif
Tümör hücrelerinin %10' undan fazlasında, zayıf-orta şiddette, tam ya da basolateral membranöz boyanma	2/sınırdan pozitif
Tümör hücrelerinin %10' undan fazlasında orta şiddette-kuvvetli, tam ya da basolateral membranöz boyanma	3/pozitif
Endoskopik biyopsi immün ekspresyon karakteristikleri	
İmmün reaktivite yok	0/negatif
En az 5 hücrelik bir klonda belli belirsiz/zorlukla fark edilebilen parsiyel membranöz reaktivite, %10 eşik değeri dikkate alınmaz.	1+/negatif
En az 5 hücrelik bir klonda zayıf/orta şiddette komplet/basolateral/lateral membranöz reaktivite, %10 eşik değeri dikkate alınmaz.	2+/sınırdan pozitif
En az 5 hücrelik bir klonda kuvvetli komplet/basolateral/lateral membranöz reaktivite, %10 eşik değeri dikkate alınmaz.	3+/pozitif

Skor 0 ve 1+“negatif” olarak kabul edilirken skor 3+ “pozitif” olarak kabul edildi. Skor 2+“sınırdan pozitif” (borderline) kabul edilen bir skor olup bu olgular genel pratikte HER-2/neu geni durumlarının kesinleştirilmesi için FİSH analizine yönlendirilen olgulardı. HER-2/neu için FİSH yöntemi manuel olarak uygulandı. İşlem 3 mikrometre kalınlığındaki parafin kesitlerde gerçekleştirildi. FİSH, HER-2/neu immün-ekspresyonu gösteren 21 olgunun primer tümör doku örneklerinde uygulandı. İmmün-ekspresyonun izlenmediği (skor 0) olgularda FİSH analizi uygulanmadı. Bunun nedeni çalışma bütçesinin sınırlı olmasıydı. Analizde kullanılan HER-2/neu probu bir önceki projeden kalan probe idi ve sadece immün-ekspresyon gösteren olgularda (21 olgu) analiz yapmaya yetecek miktardaydı. Bu nedenle HER-2/neu FİSH analizi 21 olguda gerçekleştirildi ve FİSH sonucu ile diğer parametrelerin analizi 21 olgu üzerinden gerçekleştirildi. Analizde Zytovision marka Zytolight SPEC HER2/CEN17 dual color probe kit kullanıldı. FİSH boyama yöntemi basamakları maddeler halinde aşağıda verilmiştir;

1. Seçilen uygun parafin bloklardan hazırlanan 3 mikrometre kalınlığındaki kesitler önce 70 santigrad dereceye kadar ısıtılmış hot plate (ısıtıcılı tabla) üzerinde 10 dakika bekletildi.
2. Kesitler 2 ayrı ksilen içeren şalede 10' ar dakika toplamda 20 dakika olmak üzere bekletildi.
3. Isı ve ksilen ile deparafinize edilen kesitler sırası ile %100, %90 ve %70' lik alkol serisinden, her bir alkol içeren şalede 5 dakika bekleyecek şekilde geçirildi.
4. Kesitler deiyonize su içeren 2 ayrı şalede her birinde 2 dakika olmak üzere bekletildi.
5. Kesitler, önceden 98 santigrad dereceye ısıtılmış **Heat Pretreatment Solution Citric (PT1)** solüsyonunda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. Kesitler 15 dakikanın tamamlanması hızlıca deiyonize/distile su içeren 2 şalede her birinde 2 dakika olmak üzere yıkandı.
7. Kesitlerin üzerinde kalan fazla su ortamdan uzaklaştırıldı.
8. Doku kesitinin üzerine Pepsin solüsyonu(ES1) damlatılarak 37 santigrad derecede 10 dakika hibridizasyon cihazı içerisinde inkübasyona bırakıldı.
9. Kesitler 5 dakika süreyle **Wash Buffer SSC (WB1)** içeren şalede yıkandı.
10. Takiben kesitler 1 dakika deiyonize/distile su içeren şalede yıkandı.
11. Kesitler %70, %90 ve %100 şeklinde artan alkol serisinden, her bir alkol içeren şalede 1 dakika kalacak şekilde geçirildi.
12. Takiben kesitler havada kurutuldu.
13. Her bir doku kesitinin üzerini kaplayacak şekilde 10 mikrolitre Zytolight SPEC HER2/CEN17 Dual color probe (PL8) uygulandı.
14. Her bir doku kesitinin üzerine 22x22 mm' lik lamel kapatıldı.
15. Lamelin kenarları, preperasyonda hava kabarcığı olmaması için, gum arabik (sement materyali) ile kapatıldı.
16. Kesitler hibridizasyon cihazında uygun yerlere yerleştirilerek 75 santigrad derecede 10 dakika denatürasyon işlemine tabi tutuldu.
17. Takiben cihazın ısısı 37 santigrad dereceye ayarlanarak bir gece boyunca hibridizasyon işlemine geçildi.
18. Ertesi sabah sement materyal lamelin kenarlarından dikkatlice kaldırıldı

19. Preperat 37 sanigrad dereceye ısıtılmış **Wash Buffer A** içeren şale içerisine alınarak 2 dakika yıkandı ve bu süre içerisinde lamel kaldırıldı.
20. Kesitler 37 sanigrad dereceye ısıtılmış **Wash Buffer A** içeren 2 ayrı şalede her birinde 5' er dakika olmak üzere yıkandı.
21. Kesitler takiben %70, %90 ve %100 şeklinde artın alkol serisinden, her bir şalede 1 dakika kalacak şekilde geçirildi.
22. Kesitler ışıktan korunarak havada kurutuldu.
23. Doku kesitleri üzerine, her bir kesitin üzerine 30 mikrolitre **DAPI/Antifade-Solution (MT1)** uygulandı. Kesitlerin üzeri 24x60 mm' lik lamel ile kapatılarak 15 dakika karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı.
24. Preperasyonun kenarlarına sızan fazla **DAPI/Antifade-Solution (MT1)** dikkatlice silindi.
25. Preperasyon fluoresan mikroskopta uygun filtre seti ile incelendi.
26. İnceleme sonrası preperatlar 2-8 santigrad derece arasında (buzdolabı ortamı) alüminyum folyaya sarılı halde arşivlendi.

3.2.FISH değerlendirmesi;

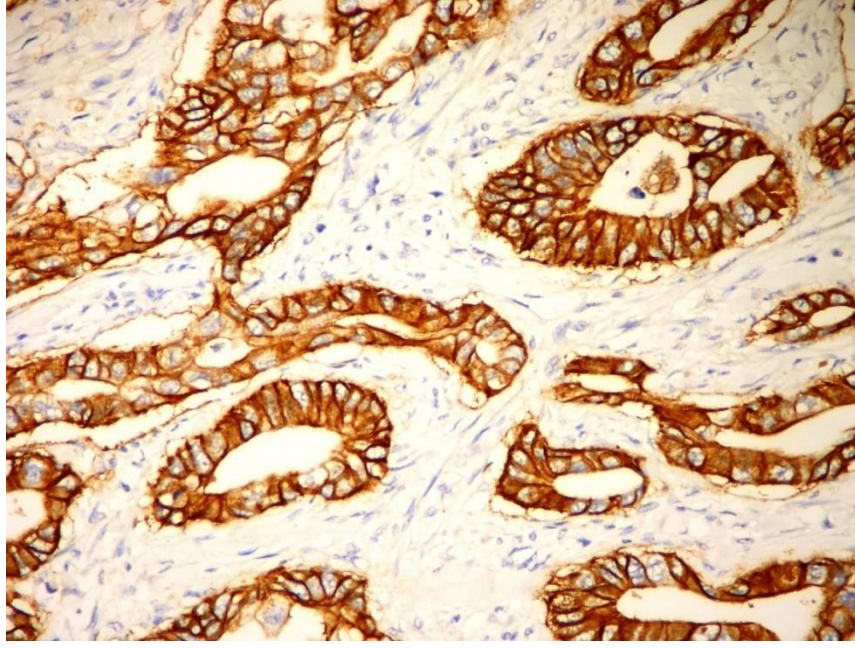
Uygun filtre setlerinin (DAPI, FITC, Texas Red, TRITC ve Triple filtreler) kullanımı ile hibridizasyon sinyalleri yeşil ve turuncu-sarı renklerde izlendi. Yeşil sinyal HER-2/neu genini, turuncu-sarı sinyal kromozom 17 sentromerini (CEN17) temsil etmekteydi. HER-2/neu amplifikasyonu göstermeyen hücrelerde HER-2 geninin 2 allelini temsil eden 2 adet yeşil ve kromozom 17 sentromerine ait 2 adet adet turuncu-sarı sinyal görülür. Gen amplifikasyonu diyebilmek için yeşil sinyallerin sayısının turuncu-sarı sinyallerin sayısına oranının 2 ve üzeri olması gerekmektedir. Her bir olgunun tümöründe, optimum morfolojide, üst üste binmemiş, ayrı ayrı duran en az 20 nükleus sayılarak değerlendirildi. HER-2/neu genini temsil eden yeşil sinyal sayısı, CEN17' yi temsil eden turuncu-sarı sinyal sayısına oranı 2 ve üzeri ise gen amplifikasyonu için pozitif kabul edildi. Yeşil sinyallerin artmış sayıda ayrı ayrı noktalar halinde ya da bu noktaların küçük kümeler halinde birleşmiş toplulukları pozitif sinyal yönünde anlamlıydı. Değerlendirilebilir anlamlı sinyallerin bütünlüğünü korumuş nükleuslar içerisinde ve birbirlerinden ayrı olarak görülmesi gerekmekteydi (Resim 21 ve 22). Kromozom 17

polizomisi yanlış pozitifliğe yol açabilecek bir durum olduğundan bu durumun tanımlanması ve değerlendirme esnasında dikkate alınması gereklidir. Eğer sayılan tümör hücrelerinin %6' sından daha fazlasında 3 veya daha fazla turuncu-sarı renkte CEN17 sinyali varlığı söz konusu ise bu durum kromozom 17 polizomisi olarak tanımlandı (63). Hibridizasyon sonuçlarının güvenilirliği kitle birlikte verilen pozitif ve negatif kontrollerin olgulara ait kesitlerle birlikte boyanarak değerlendirilmesi ile sağlanmıştır.

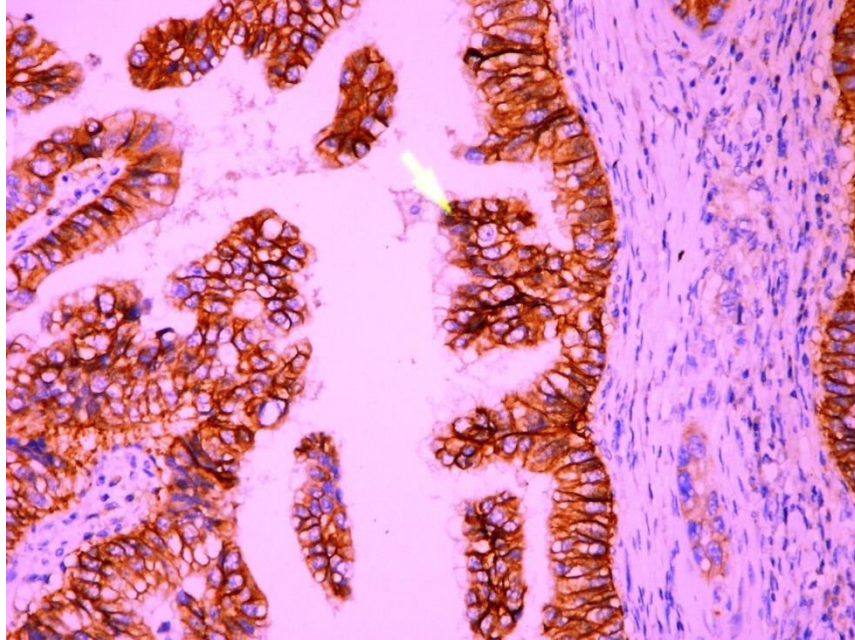
Çalışmada analizi yapılan klinik parametreler yaş, cinsiyet ve sağkalım olasılıkları idi.

3.3.İstatistiksel analiz

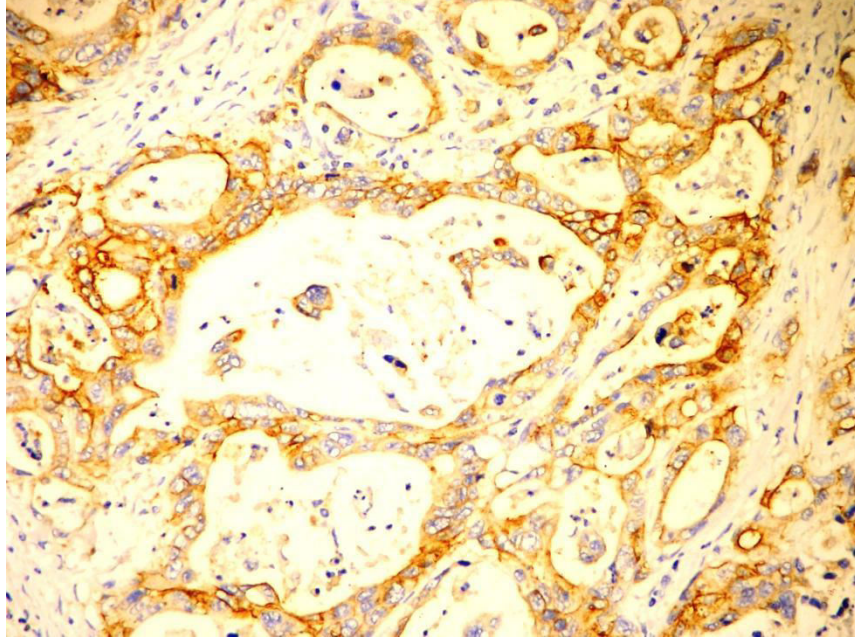
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne, 09.10.2004 tarihinden 01.10.2014 tarihine kadar olan süredeki hastalar üzerinde yapılan çalışmada, hastalar sağkalım açısından incelenmiştir. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier, Yaşam Tablosu yöntemi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk's testi, histogram ve q-q plot grafikleri ile incelendi. Sürekli değişkenler yönünden iki grup arasında farklılık arandığında, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı. Sürekli değişkenler yönünden ikiden fazla grup arasında farklılık arandığında, Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığı Ki-Kare testleri ile incelendi. Nicel değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve nitel değişkenler sayı ve yüzde biçiminde gösterildi. p değerleri 0.05'den küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).



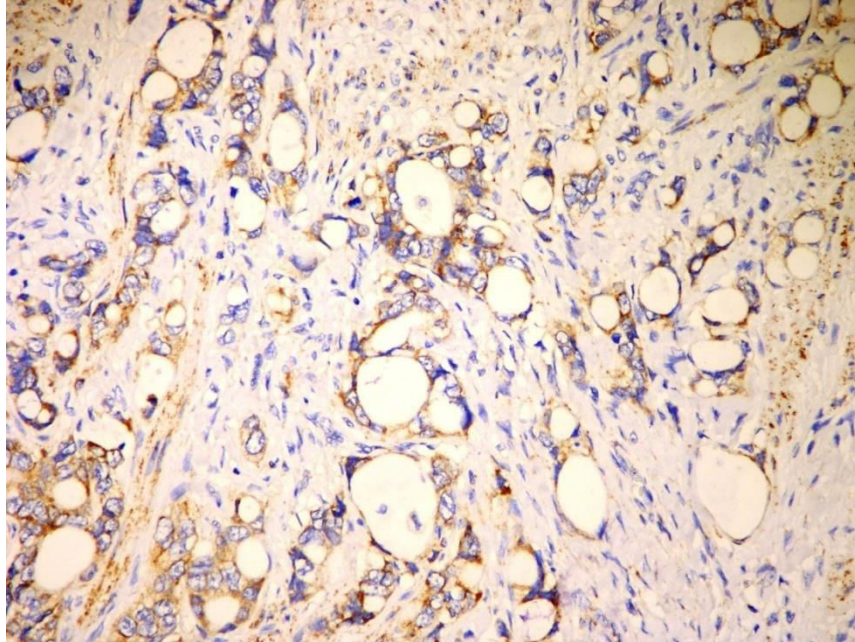
Resim 1. Yaygın biçimde basolateral/lateral spesifik kuvvetli membranöz boyanmanın izlendiği skor 3+ intestinal tip adenokarsinoma (DAB, X20)



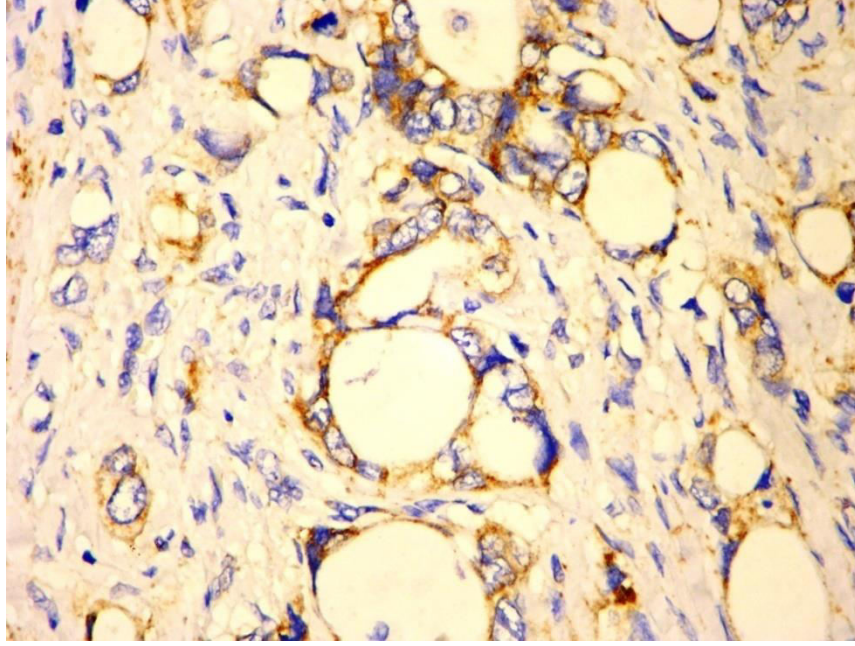
Resim 2. Skor 3+ HER-2/neu ekspresyonu ile uyumlu spesifik kuvvetli basolateral membranöz boyanma (DAB, X20).



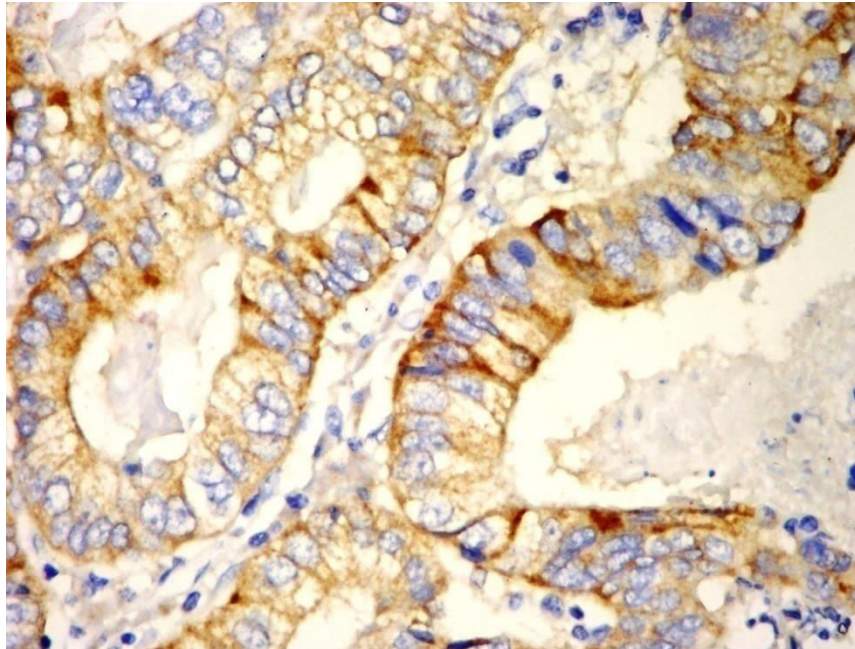
Resim 3. Çoğunlukla parsiyel membranöz boyanmanın izlendiği skor 1+ intestinal tip adenokarsinoma alanı (DAB, X20)



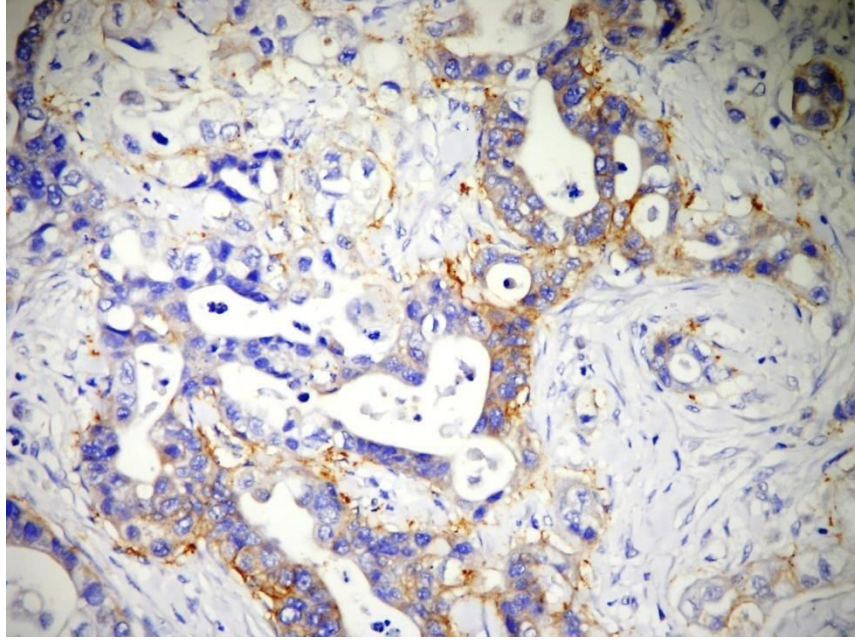
Resim 4. Spesifik parsiyel membranöz boyanmanın izlendiği skor 1+ intestinal tip adenokarsinoma alanı (DAB, X20).



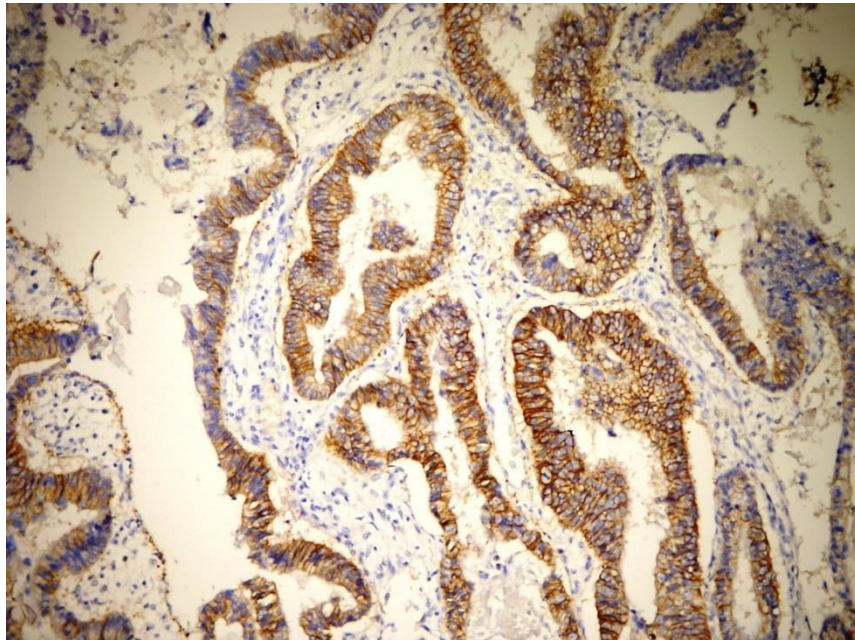
Resim 5. Spesifik parsiyel membranöz boyanmanın izlendiği skor 1+ intestinal tip adenokarsinoma alanının daha yakından görünümü (DAB, X40).



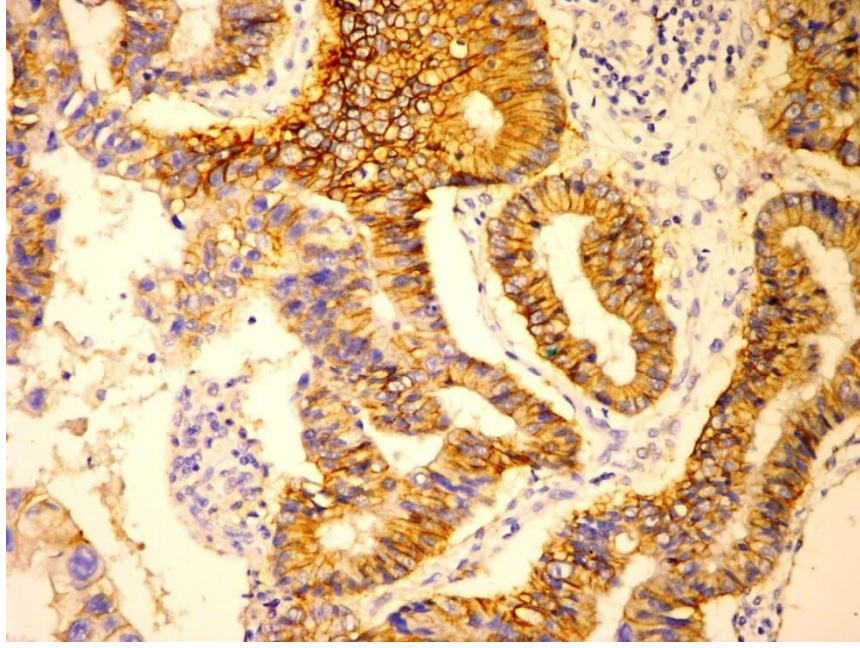
Resim 6. Skor 1+ düzeyde parsiyel membranöz zayıf HER-2/neu ekspresyonunun büyük büyütmede görünümü (DAB, X40).



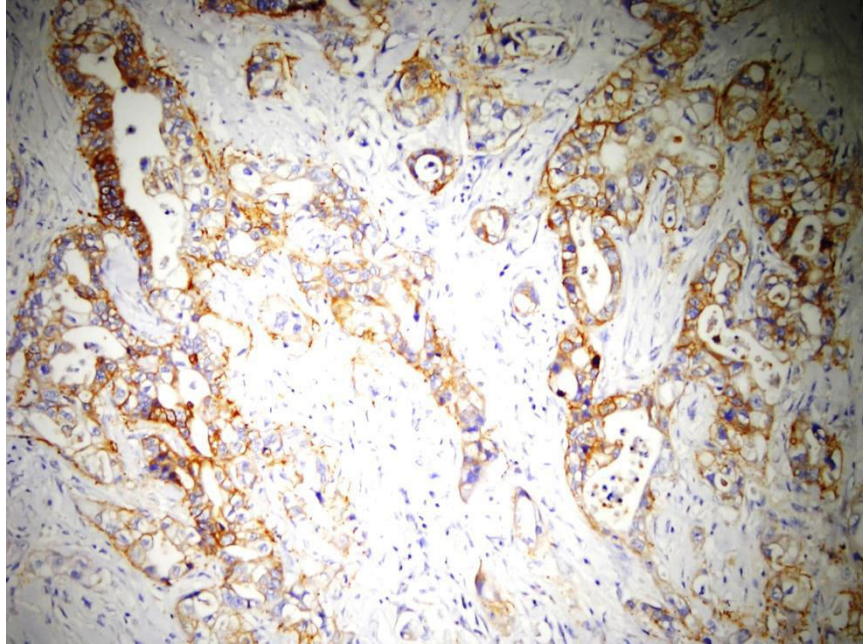
Resim 7. Bir başka skor 1+ düzeyde zayıf parsiyel membranöz HER-2/neu ekspresyonu gösteren intestinal adenokarsinoma alanı (DAB, X20).



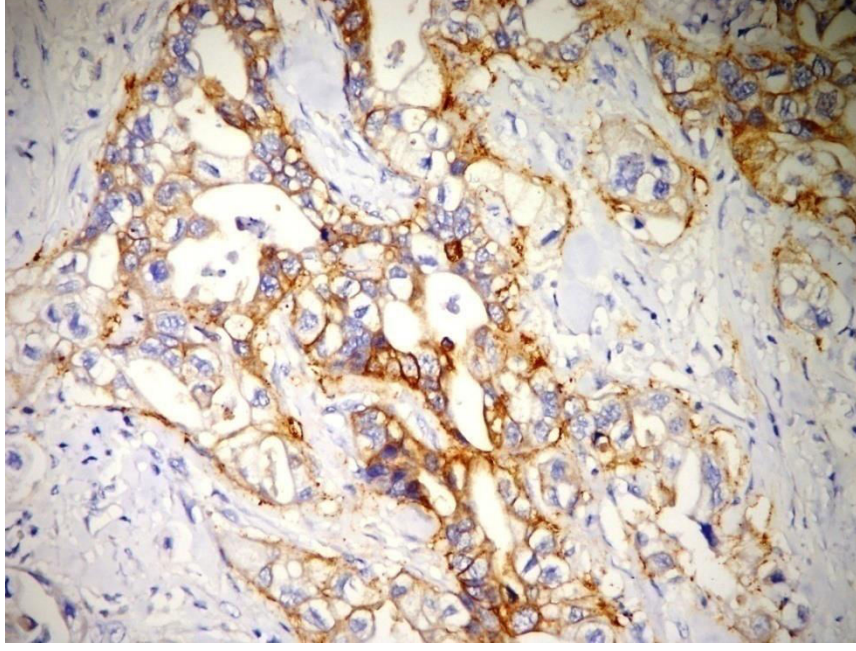
Resim 8. Parsiyel membranöz boyanma yanında basolateral/lateral spesifik membranöz boyanma alanlarının da izlendiği skor 2+ intestinal tip adenokarsinoma alanı (DAB, X10).



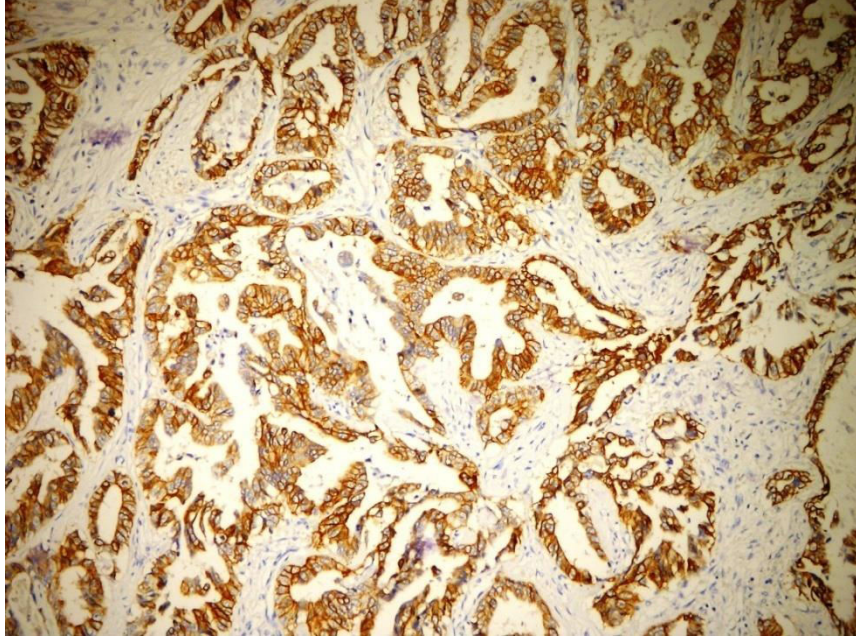
Resim 9. Skor 2+ intestinal tip adenokarsinoma alanlarının daha yakın plandan görünümü (DAB, X40) .



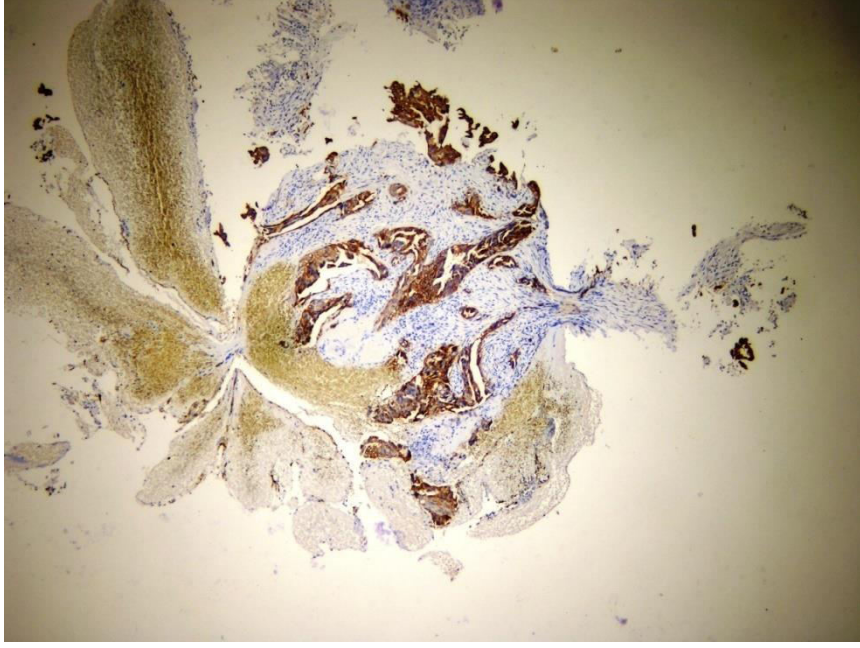
Resim 10. Skor 2+ HER-2/neu immün-ekspresyonu ile uyumlu orta şiddette basolateral/lateral membranöz ekspresyon gösteren intestinal adenokarsinoma (DAB, X10).



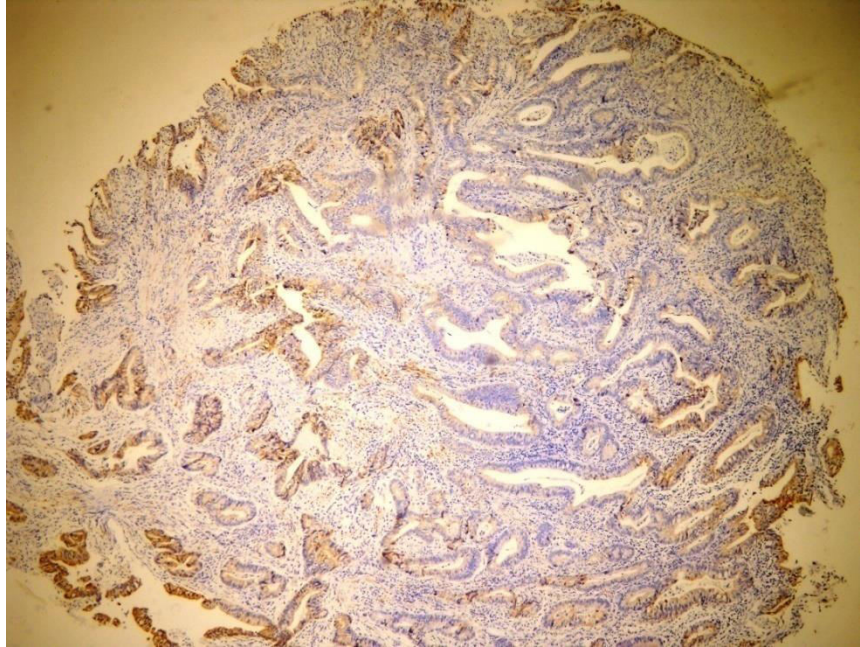
Resim 11. Skor 2+ olan intestinal adenokarsinomunun yakın plandan görünümü (DAB, X20).



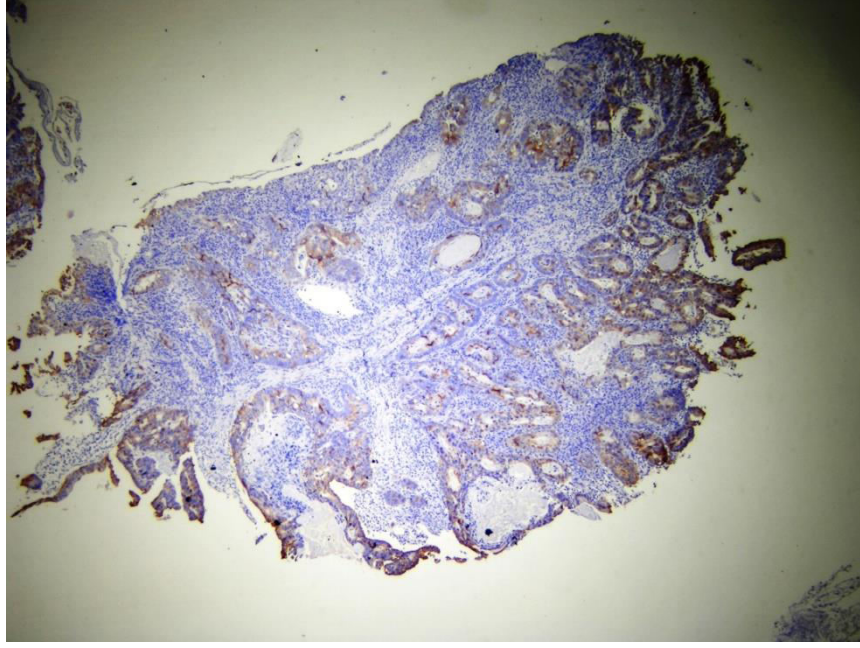
Resim 12. Küçük büyütmede dahi skor 3+ spesifik basolateral/lateral membranöz boyanma gösterdiği kolaylıkla anlaşılabilen intestinal tip adenokarsinoma (DAB, X10).



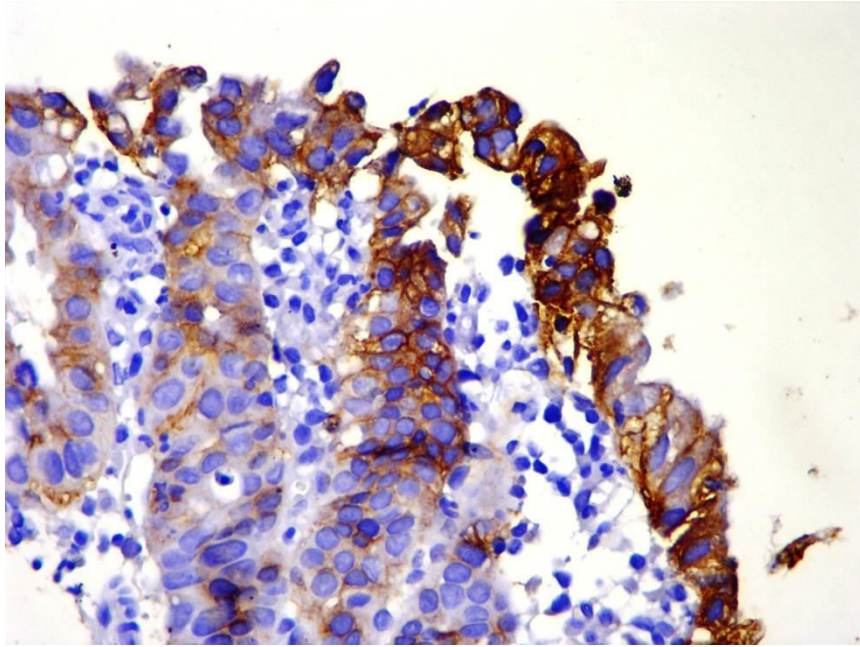
Resim 13. Endoskopik mukoza biyopsi örneğinde tümör alanlarının hemen tamamında küçük büyütmede dahi seçilen kuvvetli membranöz ekspresyon (DAB, X4).



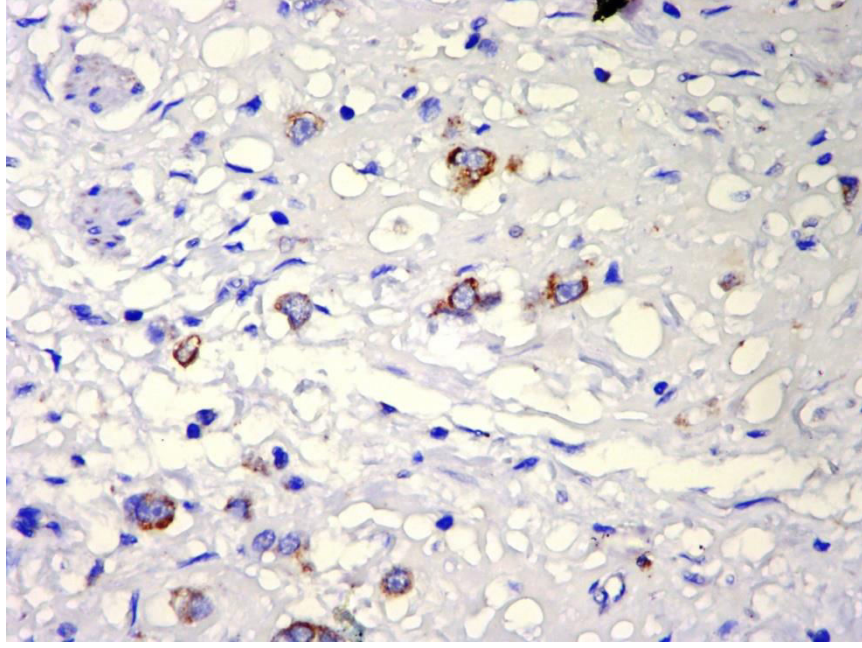
Resim 14. Endoskopik mukoza biyopsi örneğinde küçük büyütmede heterojen HER-2/neu immün ekspresyonu. Özellikle sol alt köşede dikkati çeken kuvvetli ekspresyona karşın santral kısımlarda immün-ekspresyonun olmadığı alanlar izleniyor (DAB, X10).



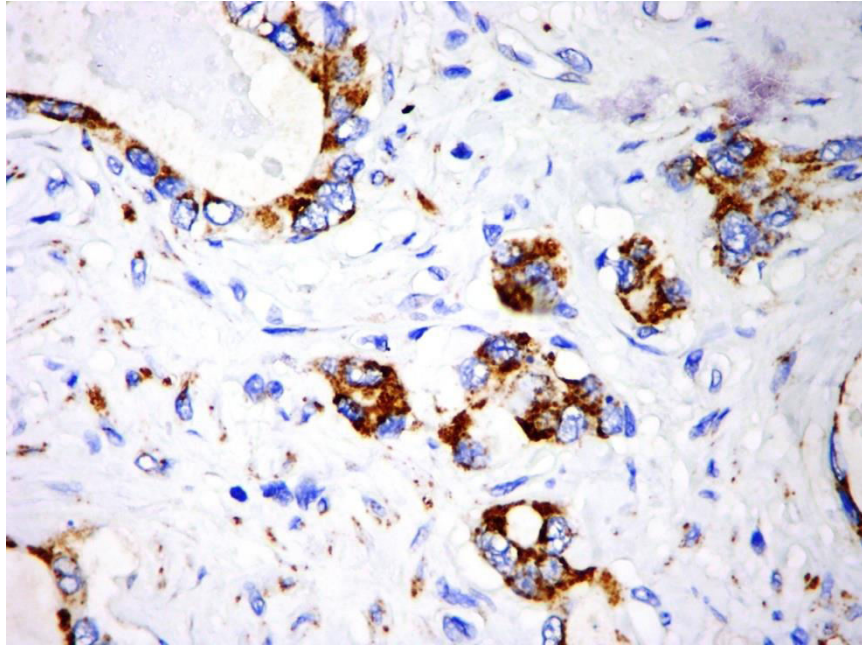
Resim 15. Endoskopik mukoza biyopsi örneğinin küçük büyütmesinde heterojen HER-2/neu immün ekspresyonu. Özellikle sağ üst köşede kuvvetli HER-2/neu ekspresyonunun olduğu anlaşılıyor (DAB, X10).



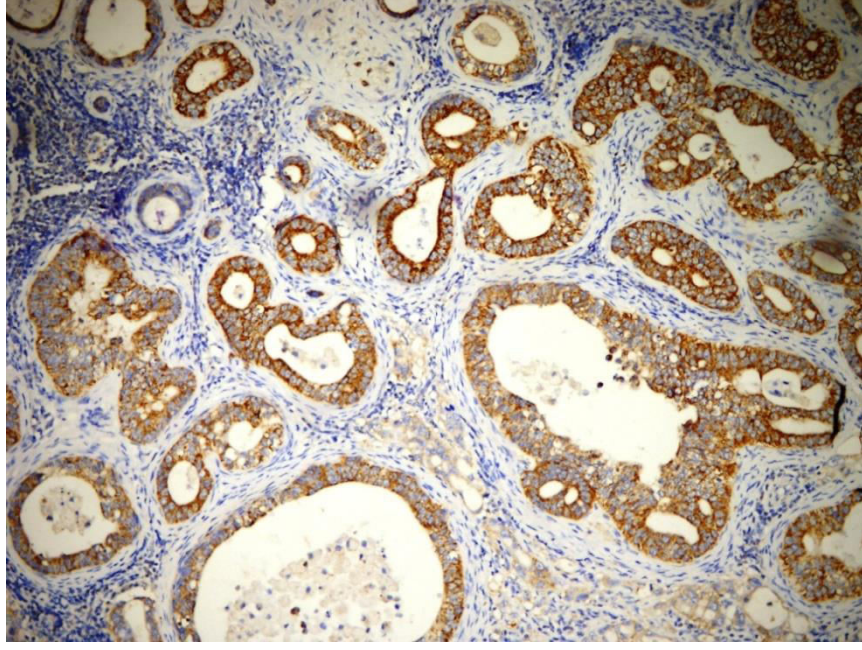
Resim 16. Resim 15' deki aynı biyopsi büyük büyütme ile incelendiğinde skor 3+ demeye yetecek sayıda ve ekspresyon özelliğinde koheziv tümör hücre klonları izleniyor (DAB, X40).



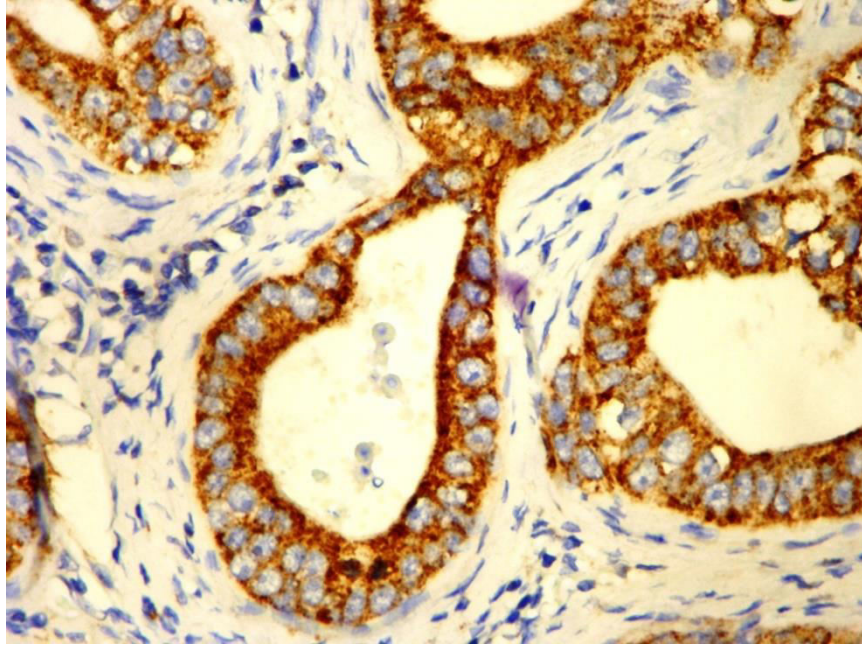
Resim 17. Diffüz tip karsinoma hücrelerinde parsiyel membranöz ekspresyon/nonspesifik granüler boyanma (DAB, X40).



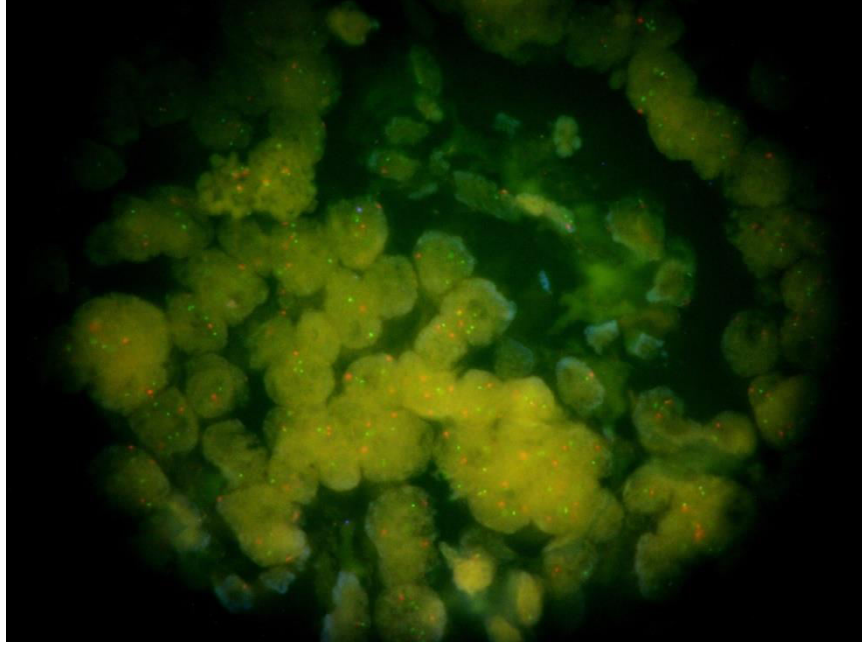
Resim 18. Az diferansiye adenokarsinomada nonspesifik sitoplazmik granüler boyanma (DAB, X40).



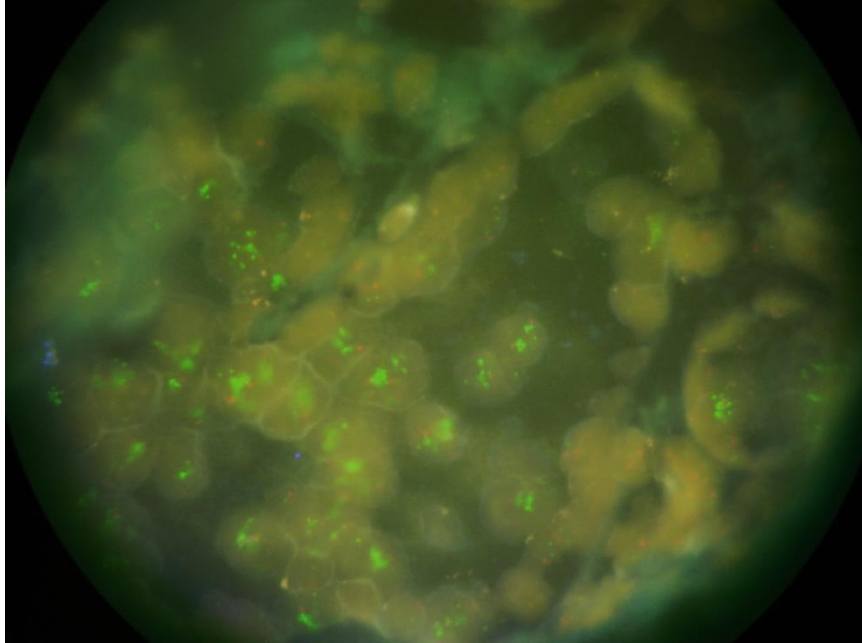
Resim 19. Spesifik membranöz boyanma izlenimi veren tümör alanı (DAB, X20).



Resim 20. Resim 19' daki aynı tümörün büyük büyütme ile incelenmesiyle boyanmanın tamamen nonspesifik sitoplazmik granüler karakteri (DAB, X40).



Resim 21. HER-2/neu FISH analizinde gen amplifikasyonunun saptanmadığı olgunun tümör hücre nükleuslarının her birinde HER-2/neu genini ve CEN17' yi temsil eden 2 yeşil(HER-2/neu) ve 2 turuncu (CEN17) sinyal izleniyor (DAPI, X1000).



Resim 22. HER-2/neu geni amplifiye olguda tümör hücre nükleuslarında kümeler oluşturacak kadar artmış sayıda HER-2/neu genini temsil eden yeşil sinyaller izleniyor (DAPI, X1000).

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 109 olgunun 80' i (%73,4) erkek, 29' u (%26,6) kadındı. Tüm grubun ortalama yaşı 66,9 (57,1-76,7) idi. Erkek hastaların ortalama yaşı 66,9 iken kadın olgularınki 66,8 idi. Altmış-beş yaş ve altındaki olguların sayısı 47 (%43,1) iken 65 yaşından büyük olanların sayısı 62 (%56,9) idi. Lauren sınıflandırmasına göre 70 olgunun mide adenokarsinomu intestinal tipte (%64,2) iken 39 olgu (%35,8) diffüz tipte adenokarsinoma tanısı aldı. Tüm grupta ortalama tümör boyutu 65 (37-93) mm idi. Tümör histolojik diferansiyasyon derecesi (grade) dağılımı; 6 olgu (%5,5) iyi (grade I), 48 olgu (%44) orta (grade II) ve 55 olgu (%50,5) az diferansiye (grade III) şeklindeydi. İntestinal tip adenokarsinoma olgularımızın %68,6' sı (48 olgu) grade II iken %22,9' u (16 olgu) grade III, %8,6' sı (6 olgu) grade I tümör diferansiyasyon özelliklerine sahipti. Lenfatik, kan damarı ve perinöral invazyon sırasıyla 90 (%82,6), 49 (%45) ve 58 (%53,2) olguda saptandı. Tümör invazyon derinliğine göre dağılım ise 10 olguda (%9,2) T2, 47 olguda (%43,1) T3 ve 52 olguda (%47,7) T4 idi. Bölgesel lenf düğümü durumuna göre 91 olguda (%83,5) lenf düğümü metastazı mevcut iken 18 olguda (%16,5) kurvatürlerde metastatik lenf düğümü saptanmadı. 56 olguda (%51,4) metastatik lenf düğümü sayısı 10' un altında iken 35 olguda (%32,1) 10 ve üzeri metastatik lenf düğümü saptandı. Kırk-üç olgunun preoperatif endoskopik mukoza biyopsi örnekleri arşivlerden elde edildi ve bu olguların mide mukoza biyopsi örneklerindeki HER-2/neu İHK skorlarının (mukoza-HER-2/neu) dağılımı; 37 olgu (%86) skor 0, 4 olgu (%9,3) skor 1+, iken 2 olgu (%4,7) skor 3+ idi. Primer tümör dokularındaki HER-2/neu (primer-HER-2/neu) skorlarının dağılımı ise 88 olgu (%80,7) skor 0, 14 olgu (%12,8) skor 1+, 1 olgu (% 0,9) skor 2+ ve 6 olgu (%5,5) skor 3+ şeklindeydi. Metastatik lenf düğümü tümör odaklarındaki (metlap-HER-2/neu) dağılımı ise 78 olguda (%88,6) skor 0 iken 4 olguda (%4,5) skor 1+ idi. Skor 2+ ve skor 3+ gruplarda 3'er olgu (%3,4) bulunmaktaydı. FİSH analizleri yukarıda belirtilen sebeplerden dolayı immün-ekspresyon saptanan 21 olguda gerçekleştirildi. Yirmi-bir olgunun 9' unun (%42,9) FİSH (+) iken 12 olguda (%57,1) gen amplifikasyonu saptanmadı. Tüm çalışma grubu Kasım 2014 itibari ile dikkate alındığında 38 olgu (%34,9) hayatta iken 71 olgu (%65,1) hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiş idi. Yukarıda belirtilen tüm klinikopatolojik veriler tablo 12' de gösterilmiştir.

Yaş (ortalama ve kategorize edilmiş) analizi yapılan hiçbir parametre ile anlamlı ilişki göstermedi (Tablo 13 ve tablo 14). Kadın hastaların ortalama tümör boyutu (70,7 mm) erkeklerinkinden (63,5 mm) 7 mm daha fazla idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t=1,205$, $p=0,231$) (Tablo 15). Ancak kategorize edilmiş tümör boyutu cinsiyet ile anlamlı ilişki göstermekteydi. Kadın olguların %62' si 70 mm ve üzeri tümör boyutuna sahip iken erkeklerde bu oran %38,8 idi ($\chi^2=6,309$, $p=0,043$) (Tablo 16 ve grafik 1). Cinsiyetin diğer parametreler ile anlamlı ilişkisi görülmedi (Tablo 17). Tümör boyutu ve kategorize edilmiş tümör boyutunun da başka parametreler ile anlamlı ilişkisi saptanmadı (Tablo 15 ve tablo 16).

Lauren' e göre mide adenokarsinoma tipi, invazyon derinliği, kan damarı, metastatik lenf düğümü sayısı, gen amplifikasyon durumu ile anlamlı ilişkilere sahipti. Perinöral invazyon sınırda anlamlı ilişki göstermekteydi. Diffüz tip adenokarsinoma olgularının %64' ü (25 olgu) T4 iken intestinal tipteki olguların %38,6' sı (27 olgu) T4 idi ($\chi^2=9,728$, $p=0,008$). Kan damarı ve perinöral invazyon diffüz tip kanserlerde daha yüksek oranlarda görüldü. Diffüz tip kanser olgularının %61,5' ine (24 olgu) karşı intestinal tip kanserlerin %35,7' sinde (25 olgu) kan damarı invazyonu mevcut idi ($\chi^2=5,747$, $p=0,017$). Perinöral invazyon için bu oranlar sırasıyla %66,7 (26 olgu) ve %45,7 (32 olgu) idi ($\chi^2=3,615$, $p=0,057$). Diffüz tip kanserli olguların %48,7' sinde (19 olgu) 10 ve üzeri metastatik bölgesel lenf düğümü saptanırken intestinal tip kanserlilerde bu oran %22,9 (16 olgu) idi ($\chi^2=7,923$, $p=0,019$) (Tablo 18 ve grafik 2). Gen amplifikasyonunun ilişkili olduğu bir diğer parametre tümör tipi idi. FISH analizi yapılan 21 olgunun 6' sı diffüz tipte adenokarsinoma idi ve bu olguların tamamı FISH negatif idi. Analizi yapılan intestinal tip adenokarsinomalı 15 olgunun 9' u (%60) FISH pozitif idi ($p=0,019$) (Tablo 18 ve grafik 3).

Tümör diferansiyasyon derecesi, kan damarı invazyonu, gen amplifikasyonu ve metlap-HER-2/neu immün ekspresyonu ile anlamlı ilişkiler gösterdi. Kan damarı invazyonu gösteren olguların %65,3' ü (32 olgu) az diferansiye olgular iken kan damarı invazyonu saptanmayan olguların %38,3' ü (23 olgu) grade III idi ($\chi^2=8,875$, $p=0,012$). Lenfatik ve perinöral invazyonlar da grade ile korelasyon göstermekte idi ancak istatistiksel anlam mevcut değildi. Lenfatik vasküler invazyonluların %55,6' sı

(50 olgu), perinöral/nöral invazyonluların %60,3' ü (35 olgu) grade III olgular idi (sırasıyla, $\chi^2=5,623$, $p=0,060$ ve $\chi^2=4,995$, $p=0,082$). Metastatik lenf düğümü tümör odağı HER-2/neu immün-ekspresyonu, primer tümörü grade III olan olguların %97,9' unda (47 olgu) skor 0 iken sadece 1 olguda (%2,1) skor 1+ immün-ekspresyon mevcut idi. Bu grupta skor 3+ olan 3 olgunun 2' sinin (%66,7) tümörü grade II iken 1' inin (%33,3) tümörü grade I diferansiyasyon özelliğindedi ($\chi^2=18,549$, $p=0,005$). FİSH pozitifliği orta derecede diferansiye tümörlerde kümüle olmaktadır. FİSH pozitif olguların %66,7' si (6 olgu) grade II adenokarsinoma olgularıydı. Buna karşın iyi diferansiye 2 olgunun tamamı ve grade II olguların %54,6' sı (6 olgu) FİSH pozitif iken grade III 8 olgunun sadece 1' i (%12,5) gen amplifikasyonu göstermekteydi ($\chi^2=6,291$, $p=0,043$) (Tablo 19 ve grafik 4).

Tümör invazyon derinliği (T) tümör tipi, lenfatik, kan damarı, perinöral invazyon ve metastatik lenf düğümü sayısı ile anlamlı ilişkiler gösterdi. Lenfovasküler invazyonlu olguların %53,3' ü (48 olgu) T4 iken 5 olgu (%5,6) T2 idi ($\chi^2=11,279$, $p=0,004$). Kan damarı invazyonu gösteren olguların %49' u (24 olgu) T3, %51' i (25 olgu) T4 olgularıydı. T2 olguların hiçbirisinde kan damarı invazyonu saptanmadı ($\chi^2=9,081$, $p=0,011$). Perinöral invazyon da benzer şekilde korelasyona sahipti. Perinöral invazyonlu olguların %60,3' ü (35 olgu) T4 iken %39,7' si (23 olgu) T3 tümörlere sahipti. Yine T2 tümörlerin hiçbirisinde perinöral invazyon mevcut değildi ($\chi^2=15,868$, $p<0,001$). Metastatik lenf düğümü sayısı 10 ve üzeri olan olguların %68,6' sı (24 olgu) T4, %31,4' ü (11 olgu) T3 iken T2 grupta 10 ve üzeri metastatik lenf düğümüne sahip olgu yoktu. T2 olguların yarısı (5 olgu) metastatik lenf düğümü göstermez iken kalan diğer yarısında (5 olgu) metastatik lenf düğümü sayısı 10' un altında idi ($\chi^2=23,330$, $p<0,001$) (Tablo 20 ve grafik 5).

Lenfovasküler, kan damarı, nöral/perinöral invazyon ve lenf düğümü durumu parametreleri birbirleri ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde ilişkiler göstermekteydi (Tablo 21, 22, 23 ve 24).

HER-2/neu İHK analizleri sonucunda mukoza-HER-2/neu aşırı ekspresyonu (skor 3+) oranı %4,7 (2 olgu) idi. Primer tümör dokularındaki aşırı ekspresyon oranımız ise %5,5 (6 olgu) olarak saptandı. Metastatik lenf düğümü tümör odaklarındaki aşırı ekspresyon oranımız ise %3,4 (3 olgu) olarak hesaplandı.

Mukoza-HER-2/neu immün-ekspresyonu, primer-HER-2/neu ve metlap-HER-2/neu immün-ekspresyonları ve gen amplifikasyonu ile anlamlı ilişkiler gösterdi. Toplam 43 olgunun endoskopik mukoza biyopsi materyalinde HER-2/neu İHK analizi gerçekleştirildi. Mukoza-HER-2/neu skor 0 olan olguların %86,5' inin (32 olgu) primer-HER-2/neu skoru da skor 0 iken 5 olguda (%13,5) primer-HER-2/neu skor 1+ idi. Mukoza-HER-2/neu skor 3+ olan sadece 2 (%4,7) olgu vardı ve bunların her ikisi de primer-HER-2/neu skor 3+ idi. Skor 1+ mukoza-HER-2/neu' lu 4 olgunun primer-HER-2/neu skorlarının dağılımı tüm kategorilere eşit olarak gözlemlendi ($\chi^2=43,022$, $p<0,001$) Tüm grubun uyumluluk oranı %95,4 idi (Tablo 25 ve grafik 6).

Metlap-HER-2/neu skorları ile mukoza-HER-2/neu İHK skorlarının karşılaştırması 34 olguda gerçekleştirildi. Buna göre mukoza-HER-2/neu skor 0 olan 28 olgunun %96,4'ünün (27 olgu) metlap-HER-2/neu skoru da skor 0 idi. Sadece 1 olgunun (%3,6) metlap-HER-2/neu skoru 1+ idi. Benzer şekilde skor 1+ mukoza HER-2/neu olan 4 olgu eşit olarak metlap-HER-2/neu skorlarına dağıldı. Skor 3+ mukoza-HER-2/neu olan 2 olgu ise skor 2+ ve 3+ metlap-HER-2/neu skorlarına dağıldı ($\chi^2=28,276$, $p<0,001$). Tüm grubun uyumluluk oranı %94,7 idi (Tablo 25 ve grafik-7).

Mukoza-HER-2/neu skor 0 olan olguların tamamı (5 olgu) FISH (-) iken skor 3+ olan 2 olgu FISH (+) idi. Skor 1+ olan 3 olgunun 2' si de (%66,7) gen amplifikasyonuna sahipti ($\chi^2=7,222$, $p<0,027$). Tüm grubun uyumluluk oranı %80 idi (Tablo 25 ve grafik 8).

Primer-HER-2/neu ile metlap-HER-2/neu immünekspresyonları da istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahipti. Primer-HER-2/neu skor 0 olan olguların (70 olgu) tamamının metlap-HER-2/neu skoru da skor 0 idi. Skor 1+ primer-HER-2/neu olan 11 olgunun 7' si (%63,6) skor 0 metlap-HER-2/neu iken 3' ü (%27,3) skor 1+ idi. Sadece 1 olgu (%9,1) skor 2+ metlap-HER-2/neu gösterdi. Skor 3+ primer-HER-2/neu olan 6 olgunun 3' ü (%50) skor 3+ metlap-HER-2/neu gösterirken geri kalan 3 olgu diğer skorlara eşit olarak dağıldı ($\chi^2=98,744$, $p<0,001$). Tüm grubun uyumluluk oranı %96,7 idi (Tablo 26 ve grafik 9).

Primer-HER-2/neu immün-ekspresyonu gen amplifikasyonu ile anlamlı korelasyona sahipti. Skor 3+ olan 6 olgu ve skor 2+ olan 1 olgu FİSH (+) idi. Skor 1+ olan 14 olgunun sadece 2' si (%14,3) gen amplifikasyonuna sahipti ($\chi^2=14,000$, $p=0,001$). Tüm grubun uyumluluk oranı %90,5 idi (Tablo 26 ve grafik 10).

Metlap-HER-2/neu immün-ekspresyonu da gen amplifikasyonu ile anlamlı ilişkiydi. Metlap-HER-2/neu skor 3+ ve 2+ olan olguların tamamı FİSH (+) idi. Skor 1+ olan olguların ise %50' si (2 olgu) gen amplifikasyonu gösterirken skor 0 gruptaki sadece 1 olgu (%12,5) FİSH (+) idi ($\chi^2=10,500$, $p=0,015$). Tüm grubun uyumluluk oranı %85 idi (tablo 27 ve grafik 11).

Mukoza biyopsi örneklerindeki HER-2/neu İHK analizi sonuçları primer tümör İHK sonuçları ile karşılaştırılarak yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranları hesaplandı. Buna göre mukoza-HER-2/neu skor 1+ olan 4 olgunun karşılık gelen primer tümör İHK skorları bir olguda skor 2+ bir diğerinde ise skor 3+ idi. Diğer iki olgu skor 0 ve skor 1+ primer tümör HER-2/neu ekspresyonu gösterdiler. Mukoza-HER-2/neu skor 0 olan 37 olgunun tamamının da karşılık gelen primer tümörleri skor 0 ve skor 1+ şeklindeydi. Skor 3+ olarak değerlendirilen 2 mukoza biyopsi örneği olgusunun karşılık gelen primer tümörleri de skor 3+ idi. Bu durumda mukoza biyopsi örneklerimizdeki HER-2/neu İHK analizimizin yanlış negatiflik oranı %4,65 idi. Mukoza ve karşılık gelen primer tümörleri skor 3+ olan 2 olgu gen amplifikasyonu gösteren olgulardı. Bu durumda yanlış pozitiflik gösteren olgumuz bulunmamaktaydı.

Çalışmada olgularımızın tümörlerinin midedeki lokalizasyonlarına göre primer-HER-2/neu immün ekspresyonlarının ve gen amplifikasyonlarının farklılık gösterip göstermediği analiz edildiğinde HER-2/neu durumu ile lokalizasyon arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Kardial ve nonkardial lokalizasyonlu tümörlerde primer-HER-2/neu skorları birbirlerine yakın oranlarda izlendi. Gen amplifikasyonu kardial lokalizasyonlu olanların %57,1' inde saptanırken non-kardial lokalizasyonlu olanların %35,7' sinde FİSH pozitifliği mevcut idi. HER-2/neu immün-ekspresyonu gösteren olgularda (21 olgu) uygulanan FİSH analizi temelinde kardial lokalizasyonlu olgular nonkardial lokalizasyonlulara göre daha yüksek HER-

2/neu gen amplifikasyonu göstermelerine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,397$) (Tablo 28 ve grafik-3).

Sağ kalım analizi için 1.11.2014 tarihinde olguların klinik takibi sonuçlandırılmış olup bu tarih itibariyle 71 olgu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiş iken 38 olgu hayattaydı (Tablo 29). Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi ile tüm grubun sağ kalım ortanca değeri 349 olarak hesaplandı (Tablo 30, tablo 31, grafik12). Sağ kalım verisi çarpık bir dağılım gösterdiğinden ortanca değer kullanıldı (Tablo-20). Hasta sayısı 100' ün üzerinde olduğu için Yaşam Tablosu Yöntemi ile de sağ kalım olasılıkları hesaplandığında tüm grubun ortalama yaşam süresi 348,54 olarak bulundu. Bu hesaplamada da benzer gerekçe ile ortanca değer kullanıldı (Tablo 32, grafik 13).

Çalışmada analizi yapılan parametreler içinde ortalama sağ kalım süresini anlamlı olarak değiştirenler; tümör tipi, grade, invazyon derinliği, lenfatik damar, kan damarı, perinöral invazyon ve bölgesel lenf düğümü durumu idi (Tablo 33).

Tümör tipi ortalama sağ kalım açısından anlamlı fark göstermekteydi. İntestinal tip adenokarsinoma olgularının ortalama sağ kalım süresi (701 gün) diffüz tip mide kanseri olgularının (324 gün) 2 katından fazla idi ($t,F; 3,470, p=0,001$) (Tablo 33).

Tümör diferansiyasyon derecesine göre ortalama sağ kalım süreleri farklılık göstermekteydi ($t,F; 6,988, p=0,001$). Az diferansiye adenokarsinoma (grade III) olgularının, orta derecede diferansiye (grade II) olgulara göre ortalama sağ kalım süresi belirgin derecede düşüktü (359 güne karşı 819 gün) ($p=0,001$). Buna karşın hem grade II hem de grade III olguların iyi diferansiye adenokarsinoma grubu ile sağ kalım süresi açısından fark göstermediği saptandı. (sırasıyla; $p=0,350, P=0,951$ *tabloda gösterilmemiştir*). Grade I olguların ortalama sağ kalım süresi 441 gün idi (Tablo 33).

Tümör invazyon derinliği kategorilerinin de ortalama sağ kalım süreleri açısından farklılık gösterdiği saptandı ($t,F; 7,741, p=0,001$). Tümör invazyon derinliği açısından sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark T2 -T3 ve T2-T4 grupları arasında görüldü (sırasıyla; $p=0,014$ ve $p=0,001$ *tabloda gösterilmemiştir*). T3-T4

grupları arasında ortalama sağ kalım süreleri açısından fark saptanmadı ($p=0,209$ tabloda gösterilmemiştir). T4 olguların ortalama sağ kalım süresi 397 gün iken T3 olguların 611 gün, T2 olgularınki ise 1234 gün olarak hesaplandı (Tablo 33).

Lenfovasküler, kan damarı ve perinöral invazyon gösteren olguların ortalama sağ kalımları da bu bulguların saptanmadığı olguların ortalama sağ kalım sürelerinden anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı (Tablo 33).

Bölgesel lenf düğümü metastaz durumu da ortalama sağ kalım süreleri açısından farklılık göstermekteydi (t,F; 9,882, $p<0,001$). Buna karşın metastatik lenf düğümü sayısı açısından farklılık görülmedi. Metastatik lenf düğümü sayısı 10' un altı ve 10' un üstü olan her iki metastatik bölgesel lenf düğümlü olgu grubu, metastatik lenf düğümü olmayan gruba göre daha düşük ortalama sağ kalım sürelerine sahipti (sırasıyla, 525 gün, 344 gün ve 1125 gün) (sırasıyla; $p=0,001$ ve $p<0,001$ tabloda gösterilmemiştir). Metastatik lenf düğümü sayısı 10' un üstü olan grup 10' un altı olan gruba göre daha düşük ortalama sağ kalım süresine sahip olmakla beraber fark anlamlı değildi ($p=0,364$ tabloda gösterilmemiştir) (Tablo 33).

Çalışmada gen amplifikasyonu gösteren olguların ortalama sağ kalım süresi gen amplifikasyonu göstermeyenlere göre daha uzun idi (678' e karşı 544 gün) ancak fark anlamlı değildi (t,F; 0,401, $p=0,693$) (Tablo 33).

Mukoza-HER-2/neu, primer-HER-2/neu ve metlap-HER-2/neu durumları için skor 0 ve skor 1+ olgular "HER-2/neu İHK negatif", skor 2+ ve skor 3+ olgular "HER-2/neu İHK pozitif" olarak sınıflandırılarak ortalama sağ kalım süreleri hesaplandı. Mukoza-HER-2/neu için pozitif olguların ortalama sağ kalım süresi 36 gün iken negatif olanların 767 gün idi. Primer HER-2/neu ve metLap-HER-2/neu için negatif olguların ortalama sağ kalım süreleri 558 ve 441 gün iken pozitif olguların sırasıyla 675 ve 768 gün idi (Tablo 33).

Kaplan-Meier Yöntemi ile parametrelerin sağ kalım ortalama ve ortanca değerleri hesaplandığında tümör tipi, grade, invazyon derinliği, lenfatik damar, kan damarı, perinöral invazyon, bölgesel lenf düğümü metastaz durumu ve mukoza-HER-2/neu immün-ekspresyonuna göre sağ kalım olasılıkları anlamlı farklılıklara sahipti (Tablo 34). Tümör ebatı, primer-HER-2/neu immün ekspresyonu, metlap-

HER-2/neu immün-ekspresyonu ve gen amplifikasyonu parametrelerinde ise farklılık saptanmadı (Tablo 35).

İntestinal tip mide kanseri olgularının sağ kalım ortanca değeri 644 gün iken diffüz tip kanser olgularının 200 gün idi ($\chi^2=8,343$, $p=0,004$) (Tablo 34 ve grafik 14).

Grade II olguların sağ kalım ortanca değeri 901 gün iken grade III ve grade I olguların sırasıyla 228 ve 215 gün idi. Grade II olgular ile hem grade I hem de grade III olguların sağ kalım ortanca değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($\chi^2=13,460$, $p=0,001$) (Tablo 34 ve grafik 15).

Tümör invazyon derinliği kategorilerinin sağ kalım ortanca değerleri T2 için 1446 gün, T3 için 684 gün ve T4 için 209 gün idi. T2 ve T3 olguların sağ kalım ortanca değerleri T4 olguların sağ kalım ortanca değerine göre anlamlı farklılık gösterdi ($\chi^2=13,784$, $p=0,001$) (Tablo 34 ve grafik 16).

Lenfatik damar invazyonu, kan damarı invazyonu ve perinöral invazyon varlığında sağ kalım ortanca değerleri invazyon olmayan durumların sağ kalım ortanca değerlerinden anlamlı derecede düşük çıkmaktaydı (Tablo 34, grafik 17, grafik 18, grafik 19).

Bölgesel lenf düğümü metastazı varlığı ve yokluğu arasındaki sağ kalım ortanca değeri de anlamlı farka sahip idi ($\chi^2=22,506$, $p<0,001$). Buna karşın metastatik lenf düğümü sayısının 10' un altında ve üstünde olmasına göre farklılık görülmedi. Bölgesel lenf düğümü metastazı olmayan 18 olgu içinde ölen 2 olgunun sağ kalım süreleri arasında çok büyük farklılık olması (19 güne karşın 374 gün) nedeniyle bu grupta sağ kalım ortanca değeri hesaplanamadı. Bunun yerine sağ kalım ortalama değeri belirlendi (2562 gün). Diğer iki kategoride ise sağ kalım ortanca değerleri olgu sayısının daha fazla olması ve yaşanan gün sayısının daha dengeli dağılımı nedeniyle hesaplandı. Metastatik lenf düğümü sayısı 10' un altında olanların sağ kalım ortanca değeri 397 gün iken üstünde olanların 215 gün idi (Tablo 34 ve grafik 20).

Mukoza-HER-2/neu immün ekspresyon skorları negatif ve pozitif olgular diye iki gruba ayrılarak Kaplan-Meier' e göre sağ kalım olasılıkları hesaplandı. Skor 0 ve 1+ olgular mukoza-HER-2/neu için “negatif”, skor 3+ olgular ki sadece 2 olgu bu kategoride yer almaktaydı, mukoza-HER-2/neu için “pozitif” kategori olarak tayin edildi. Buna göre negatif grubun sağ kalım ortanca değeri 756 gün iken sınırdaki pozitif grubun sadece 2 gün idi. Aradaki fark anlamlı idi ($\chi^2=11,084$, $p=0,001$) ancak pozitif kategoride sadece 2 olgunun olması farkın anlamını zayıflatmaktaydı. (Tablo 34 ve grafik 21).

Primer tümör boyutu için 50 mm eşik değeri kabul edilerek yapılan analizde de sağ kalım ortanca değerleri için fark saptanmamıştır. Tümör boyutu 50 mm' nin altında olan olguların sağ kalım ortanca değeri 490 gün iken 50 mm ve üzeri boyuta sahip olanlarınki 282 gün olarak hesaplandı. Sağ kalım ortanca değerleri arasında farklılık mevcut değildi ($\chi^2=0,081$, $p=0,776$) (Tablo 35).

Primer tümör dokusu HER-2/neu immün-ekspresyonu da negatif ve pozitif kategorilere ayrılarak hesaplama yapıldı. Buna göre skor 0/1+ olgular negatif kategori olarak belirlenmiş olup 102 olgu bu grupta yer aldı. Skor 2+/3+ olguların sayısı 7 olup bu olgular da HER-2/neu için pozitif kategori olarak tayin edilip Kaplan-Meier Yöntemi ile analiz edildiğinde negatif grubun sağ kalım ortanca değeri 397 gün olarak hesaplanırken pozitif grubunki daha kısa, 215 gün olarak saptandı. Primer tümör HER-2/neu İHK durumuna göre sağ kalım ortanca değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($\chi^2=0,416$, $p=0,519$) (Tablo 35).

Metastatik lenf düğümü tümör odaklarındaki HER-2/neu immün-ekspresyon sonuçlarına göre olgular benzer şekilde sınıflandırıldığında yine istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($\chi^2=0,110$, $p=0,741$). HER-2/neu negatif grupta (skor 0/1+) yer alan 82 olgunun sağ kalım ortanca değeri 270 gün iken pozitif grupta (skor 2+/3+) yer alan 6 olgunun 155 gün idi (Tablo 35).

Gen amplifikasyon durumuna göre sağ kalım ortanca değerleri arasında da farklılık görülmedi. Gen amplifikasyonu göstermeyen 12 olguda sağ kalım ortanca değeri 260 gün iken gen amplifikasyonu gösteren 9 olguda 215 gün idi ($\chi^2=0,002$, $p=0,965$) (Tablo 35).

Tablo 12. Çalışma grubunun klinikopatolojik özellikleri.

Değişken	Kategori	n	%
Cinsiyet	Erkek	80	73,4
	Kadın	29	26,6
Ortalama Yaş	66,9 (57,1 - 76,7)	109	
Erkek Hastaların Ortalama Yaşı	66,9 (56,9-76,8)	80	73,7
Kadın Hastaların Ortalama Yaşı	66,8 (57,2-76,5)	29	26,6
Sınıflandırılmış Yaş	≤65	47	43,1
	>65	62	56,9
Tümör Tipi	İntestinal tip	70	64,2
	Diffüz tip	39	35,8
Ortalama Tümör Boyutu	65 mm (37 – 93)	109	
Sınıflandırılmış Tümör Boyutu	≤50 mm	44	40,4
	51-69 mm	16	14,7
	≥70 mm	49	45
Grade	İyi	6	5,5
	Orta	48	44
	Az	55	50,5
Tümör İnvazyon Derinliği (T)	T2	10	9,2
	T3	47	43,1
	T4	52	47,7
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	19	17,4
	Var	90	82,6
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	60	55
	Var	49	45
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	51	46,8
	Var	58	53,2
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	18	16,5
	MetLAP < 10	56	51,4
	MetLAP ≥10	35	32,1
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	37	86
	Skor 1	4	9,3
	Skor 2	0	0
	Skor 3	2	4,7
Primer-HER-2/neu	Skor 0	88	80,7
	Skor 1	14	12,8
	Skor 2	1	0,9
MetLap-HER-2/neu	Skor 3	6	5,5
	Skor 0	78	88,6
	Skor 1	4	4,5
	Skor 2	3	3,4
	Skor 3	3	3,4

Değişken	Kategori	n	%
FİSH	Negatif	12	57,1
	Pozitif	9	42,9

Tablo 13. Ortalama yaşın diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategoriler	Ortalama Yaş		t, F	p
		n	Ort ± SS		
Cinsiyet	Erkek	80	66,91±9,92	0,040	0,968
	Kadın	29	66,83±9,64		
Tümör Tipi	İntestinal tip	70	67,23±9,45	0,482	0,631
	Diffüz tip	39	66,28±10,49		
Sınıflandırılmış Tümör Boyutu	≤50 mm	44	66,05±10,27	0,389	0,679
	51-69 mm	16	68,5±8,65		
	≥70 mm	49	67,12±9,83		
Grade	İyi	6	66,5±7,82	0,043	0,958
	Orta	48	66,63±9,07		
	Az	55	67,16±10,71		
Tümör İnvazyon Derinliği (T)	T2	10	63,9±9,4	0,814	0,446
	T3	47	66,38±10,51		
	T4	52	67,92±9,23		
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	19	67,32±9,36	0,208	0,836
	Var	90	66,8±9,94		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	60	66,8±9,63	0,106	0,916
	Var	49	67±10,1		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	51	67,82±9,84	0,932	0,353
	Var	58	66,07±9,78		
Lenf Düğümü Durumu	Met LAP yok	18	66,5±7,82	0,214	0,807
	MetLAP <10	56	66,63±9,07		
	MetLAP ≥10	35	67,16±10,71		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	37	66,65±10,38	1,841	0,172
	Skor 1	4	57,75±7,27		
	Skor 2	0	0		
	Skor 3	2	72,5±0,71		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	88	67,14±9,63	0,120	0,948
	Skor 1	14	65,43±11,91		
	Skor 2	1	67±.		
	Skor 3	6	66,67±9,14		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	78	66,69±9,99	0,540	0,656
	Skor 1	4	69±13,64		
	Skor 2	3	70±3		
	Skor 3	3	60,67±10,02		
FISH	Negatif	12	64,75±12,81	0,583	0,567
	Pozitif	9	67,33±7,33		

Tablo 14. Sınıflandırılmış yaşın diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Sınıflandırılmış Yaş		χ^2	p
		≤65 n(%)	>65 n(%)		
Tümör Tipi	İntestinal	29(61,7)	41(66,1)	0,076	0,783
	Diffüz	18(38,3)	21(33,9)		
Sınıflandırılmış Tümör Boyutu	≤50 mm	20(42,6)	24(38,7)	0,206	0,902
	51-69 mm	7(14,9)	9(14,5)		
	≥70 mm	20(42,6)	29(46,8)		
Grade	İyi	3(6,4)	3(4,8)	0,162	0,922
	Orta	21(44,7)	27(43,5)		
	Az	23(48,9)	32(51,6)		
Tümör İnvazyon Derinliği (T)	T2	6(12,8)	4(6,5)	1,327	0,515
	T3	20(42,6)	27(43,5)		
	T4	21(44,7)	31(50)		
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	10(21,3)	9(14,5)	0,444	0,505
	Var	37(78,7)	53(85,5)		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	26(55,3)	34(54,8)	0,001	0,999
	Var	21(44,7)	28(45,2)		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	20(42,6)	31(50)	0,334	0,563
	Var	27(57,4)	31(50)		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	7(14,9)	11(17,7)	0,651	0,722
	MetLAP < 10	23(48,9)	33(53,2)		
	MetLAP ≥10	17(36,2)	18(29)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	15(83,3)	22(88)	3,271	0,195
	Skor 1	3(16,6)	1(4)		
	Skor 2	0	0		
	Skor 3	0	2(8)		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	38(80,8)	50(80,6)	1,263	0,738
	Skor 1	7(14,9)	7(11,3)		
	Skor 2	0(0)	1(1,6)		
	Skor 3	2(4,3)	4(6,4)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	35(92,1)	43(86)	3,584	0,310
	Skor 1	1(2,6)	3(6)		
	Skor 2	0	3(6)		
	Skor 3	2(5,3)	1(2)		
FISH	Negatif	7(77,8)	5(41,7)	-	0,184
	Pozitif	2(22,2)	7(58,3)		

Tablo 15. Ortalama tümör boyutunun diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategoriler	Ortalama		t, F	p
		n	Ort ± SS		
Cinsiyet	Erkek	80	63,5±25,36	1,205	0,231
	Kadın	29	70,69±32,86		
Sınıflandırılmış Yaş	≤65	47	65,32±30,71	0,031	0,976
	>65	62	65,48±25,22		
Tümör Tipi	İntestinal tip	70	65,29±27,78	0,064	0,949
	Diffüz tip	39	65,64±27,58		
Grade	İyi	6	72,5±56,28	0,217	0,806
	Orta	48	64,58±24,56		
	Az	55	65,36±26,4		
Tümör İnvazyon Derinliği (T)	T2	10	60,5±21,66	0,399	0,672
	T3	47	63,94±31,59		
	T4	52	67,69±24,82		
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	19	69,47±38,37	0,535	0,598
	Var	90	64,56±24,92		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	60	63,75±29,12	0,695	0,489
	Var	49	67,45±25,72		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	51	66,08±30,79	0,235	0,814
	Var	58	64,83±24,67		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	18	70,56±40,87	0,820	0,443
	MetLAP < 10	56	62,23±25,04		
	MetLAP ≥10	35	67,86±23,02		
Mukoza-HER-2/neu	0	37	65,81±28,39	0,303	0,740
	1	4	71,25±26,58		
	2	0	0		
	3	2	52,5±3,54		
Primer-HER-2/neu	0	88	66,19±28,11	0,172	0,172
	1	14	63,57±25,83		
	2	1	65±		
MetLap-HER-2/neu	3	6	58,33±29,44	0,495	0,687
	0	78	63,53±24,04		
	1	4	71,25±20,97		
FISH	2	3	51,67±12,58	0,072	0,943
	3	3	71,67±33,29		
	Negatif	12	62,5±24,82		
	Pozitif	9	61,67±28,17		

Tablo 16. Sınıflandırılmış tümör boyutunun diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Sınıflandırılmış Tümör Boyutu			χ^2	p
		≤ 50 mm	51-69mm	≥ 70 mm		
		n(%)	n(%)	n(%)		
Grade	İyi	2(11,1)	2(3,6)	2(5,7)	7,147	0,128
	Orta	10(55,6)	28(50)	10(28,6)		
	Az	6(33,3)	26(46,4)	23(65,7)		
Tümör İnvazyon Derinliği (T)	T2	4(9)	2(12,5)	4(8,2)	0,577	0,966
	T3	20(45,5)	7(43,75)	20(40,8)		
	T4	20(45,5)	7(43,75)	25(51)		
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	8(18,2)	2(12,5)	9(18,4)	0,317	0,853
	Var	36(81,8)	14(87,5)	40(81,6)		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	27(61,4)	10(62,5)	23(46,9)	2,370	0,306
	Var	17(38,6)	6(37,5)	26(53,1)		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	21(47,7)	7(43,75)	23(46,9)	0,075	0,963
	Var	23(52,3)	9(56,25)	26(53,1)		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	7(15,9)	2(12,5)	9(18,4)	4,813	0,307
	MetLAP < 10	27(61,4)	6(37,5)	23(46,9)		
	MetLAP ≥ 10	10(22,7)	8(50)	17(34,7)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	15(88,2)	5(62,5)	17(94,4)	5,229	0,265
	Skor 1	1(5,9)	2(25)	1(5,6)		
	Skor 2	0	0	0		
	Skor 3	1 (5,9)	1 (12,5)	0		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	33(75)	13(81,25)	42(85,7)	11,816	0,066
	Skor 1	8(18,2)	0(0)	6(12,2)		
	Skor 2	0	1(6,25)	0		
	Skor 3	3(6,8)	2(12,5)	1(2,1)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	32(88,8)	11(78,6)	35(92,1)	3,747	0,711
	Skor 1	1(2,8)	1(7,1)	2(5,3)		
	Skor 2	2(5,6)	1(7,1)	0		
	Skor 3	1(2,8)	1(7,1)	1(2,6)		
FISH	Negatif	7(63,6)	0	5(71,4)	4,773	0,092
	Pozitif	4(36,3)	3(100)	2(28,6)		

Tablo 17. Cinsiyetin diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Cinsiyet		χ^2	p
		Erkek n(%)	Kadın n(%)		
Sınıflandırılmış Yaş	≤65	35(43,8)	12(41,4)	0,001	0,998
	>65	45(56,3)	17(58,6)		
Tümör Tipi	İntestinal	53(66,3)	17(58,6)	0,258	0,611
	Diffüz	27(33,8)	12(41,4)		
Sınıflandırılmış Tümör Boyutu	≤50 mm	34(42,5)	10(34,5)	6,309	0,043
	51-69 mm	15(18,8)	1(3,4)		
	≥70 mm	31(38,8)	18(62,1)		
Grade	İyi	5(6,3)	1(3,4)	0,541	0,763
	Orta	36(45)	12(41,4)		
	Az	39(48,8)	16(55,2)		
Tümör İnvazyon Derinliği (T)	T2	7(8,8)	3(10,3)	3,978	0,137
	T3	39(48,8)	8(27,6)		
	T4	34(42,5)	18(62,1)		
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	14(17,5)	5(17,2)	0,001	0,999
	Var	66(82,5)	24(82,8)		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	45(56,3)	15(51,7)	0,041	0,840
	Var	35(43,8)	14(48,3)		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	36(45)	15(51,7)	0,164	0,686
	Var	44(55)	14(48,3)		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	14(17,5)	4(13,8)	0,302	0,860
	MetLAP < 10	40(50)	16(55,2)		
	MetLAP ≥10	26(32,5)	9(31)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	27(84,4)	10(90,9)	0,729	0,695
	Skor 1	3(9,4)	1(3,4)		
	Skor 2	0	0		
	Skor 3	2(6,2)	0		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	65(81,3)	23(79,3)	1,271	0,736
	Skor 1	9(11,3)	5(17,2)		
	Skor 2	1(1,3)	0		
	Skor 3	5(6,3)	1(3,4)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	56(87,5)	22(91,7)	3,326	0,344
	Skor 1	2(3,1)	2(8,3)		
	Skor 2	3(4,7)	0		
	Skor 3	3(4,7)	0		
FISH	Negatif	7(46,7)	5(83,3)	-	0,178
	Pozitif	8(53,3)	1(16,7)		

Tablo 18. Tümör tipinin (Lauren' e göre) diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Tümör Tipi		χ^2	p
		İntestinal n(%)	Diffüz n(%)		
Sınıflandırılmış Tümör Boyutu	≤50 mm	29(41,4)	15(38,5)	0,522	0,770
	51-69 mm	9(12,9)	7(17,9)		
	≥70 mm	32(45,7)	17(43,6)		
Grade	İyi	6(8,6)	0	59,624	<0,001
	Orta	48(68,6)	0		
	Az	16(22,9)	39(100)		
Tümör İnvazyon Derinliği (T)	T2	10(14,3)	0	9,728	0,008
	T3	33(47,1)	14(35,9)		
	T4	27(38,6)	25(64,1)		
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	16(22,9)	3(7,7)	3,018	0,082
	Var	54(77,1)	36(92,3)		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	45(64,3)	15(38,5)	5,747	0,017
	Var	25(35,7)	24(61,5)		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	38(54,3)	13(33,3)	3,615	0,057
	Var	32(45,7)	26(66,7)		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	14(20)	4(10,3)	7,923	0,019
	MetLAP < 10	40(57,1)	16(41)		
	MetLAP ≥10	16(22,9)	19(48,7)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	22(84,6)	15(88,2)	1,507	0,471
	Skor 1	2(7,7)	2(11,8)		
	Skor 2	0	0		
	Skor 3	2(7,7)	0		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	55(78,6)	33(84,6)	4,319	0,229
	Skor 1	8(11,4)	6(15,4)		
	Skor 2	1(1,4)	0		
	Skor 3	6(8,6)	0		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	45(83,3)	33(97,1)	4,535	0,209
	Skor 1	3(5,6)	1(2,9)		
	Skor 2	3(5,6)	0		
	Skor 3	3(5,6)	0		
FISH	Negatif	6(40)	6(100)	-	0,019
	Pozitif	9(60)	0		

Tablo 19. Tümör diferansiyasyon derecesinin (grade) diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Grade			χ^2	p
		İyi	Orta	Az		
		n(%)	n(%)	n(%)		
Tümör İnvazyon Derinliği (T)	T2	1(16,7)	7(14,6)	2(3,6)	4,994	0,288
	T3	3(50)	21(43,8)	23(41,8)		
	T4	2(33,3)	20(41,7)	30(54,5)		
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	2(33,3)	12(25)	5(9,1)	5,623	0,060
	Var	4(66,6)	36(75)	50(90,9)		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	3(50)	34(70,8)	23(41,8)	8,785	0,012
	Var	3(50)	14(29,2)	32(58,2)		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	3(50)	28(58,3)	20(36,5)	4,995	0,082
	Var	3(50)	20(41,7)	35(63,5)		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	2(33,3)	10(20,8)	6(10,9)	7,147	0,128
	MetLAP < 10	2(33,3)	28(58,3)	26(47,3)		
	MetLAP ≥10	2(33,3)	10(20,8)	23(41,8)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	2(100)	17(81)	18(90)	2,438	0,656
	Skor 1	0	2(9,5)	2(10)		
	Skor 2	0	0	0		
	Skor 3	0	2(9,5)	0		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	4(66,7)	37(77,1)	47(85,5)	5,136	0,527
	Skor 1	1(16,6)	6(12,5)	7(12,7)		
	Skor 2	0	1(2,1)	0		
	Skor 3	1(16,6)	4(8,3)	1(1,8)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	2(50)	29(80,5)	47(97,9)	18,549	0,005
	Skor 1	0	3(8,3)	1(2,1)		
	Skor 2	1(25)	2(5,6)	0		
	Skor 3	1(25)	2(5,6)	0		
FISH	Negatif	0	5(45,4)	7(87,5)	6,291	0,043
	Pozitif	2(100)	6(54,6)	1(12,5)		

Tablo 20. Tümör invazyon derinliğinin diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Tümör İnvazyon Derinliği (T)			χ^2	p
		T2	T3	T4		
		n(%)	n(%)	n(%)		
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	5(50)	10(21,3)	4(7,7)	11,279	0,004
	Var	5(50)	37(78,7)	48(92,3)		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	10(100)	23(48,9)	27(51,9)	9,081	0,011
	Var	0	24(51,1)	25(48,1)		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	10(100)	24(51,1)	17(32,7)	15,868	<0,001
	Var	0(0)	23(48,9)	35(67,3)		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	5(50)	12(25,5)	1(1,9)	23,330	<0,001
	MetLAP < 10	5(50)	24(51,1)	27(51,9)		
	MetLAP \geq 10	0	11(23,4)	24(46,2)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	8(100)	9(69,2)	20(91)	5,231	0,264
	Skor 1	0	3(23,1)	1(4,5)		
	Skor 2	0	0	0		
	Skor 3	0	1(7,7)	1(4,5)		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	10(100)	34(72,4)	44(84,6)	6,070	0,415
	Skor 1	0	9(19,1)	5(9,6)		
	Skor 2	0	1(2,1)	0		
	Skor 3	0	3(6,4)	3(5,7)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	5(100)	26(78,7)	47(94)	5,321	0,503
	Skor 1	0	3(9,1)	1(2)		
	Skor 2	0	2(6,1)	1(2)		
	Skor 3	0	2(6,1)	1(2)		
FISH	Negatif	0	7(53,8)	5(62,5)	-	0,999
	Pozitif	0	6(46,2)	3(37,5)		

Tablo 21. Lenfatik damar invazyonunun diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Lenfatik Damar İnvazyonu		χ^2	p
		Yok	Var		
		n(%)	n(%)		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	16(84,2)	44(48,9)	6,547	0,011
	Var	3(15,8)	46(51,1)		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	14(73,7)	37(41,1)	5,441	0,020
	Var	5(26,3)	53(58,9)		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	13(68,4)	5(5,6)	45,002	<0,001
	MetLAP < 10	4(21,1)	52(57,8)		
	MetLAP \geq 10	2(10,5)	33(36,7)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	9(90)	28(84,8)	0,637	0,727
	Skor 1	1(10)	3(9,1)		
	Skor 2	0	0		
	Skor 3	0	2(6,1)		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	17(89,5)	71(78,9)	1,792	0,617
	Skor 1	2(10,5)	12(13,3)		
	Skor 2	0	1(1,1)		
	Skor 3	0	6(6,7)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	5(83,3)	73(89)	2,541	0,468
	Skor 1	1(16,7)	3(3,7)		
	Skor 2	0	3(3,7)		
	Skor 3	0	3(3,7)		
FISH	Negatif	2(100)	10(52,6)	-	0,486
	Pozitif	0	9(47,4)		

Tablo 22. Kan damarı invazyonunun diğer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Kan Damarı		χ^2	p
		İnvazyonu			
		Yok	Var		
		n(%)	n(%)		
Nöral/Perinoral İnvazyon	Yok	43(71,7)	8(16,3)	30,993	<0,001
	Var	17(28,3)	41(83,7)		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	15(25)	3(6,1)	14,437	0,001
	MetLAP < 10	34(56,7)	22(44,9)		
	MetLAP \geq 10	11(18,3)	24(49)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	29(87,8)	8(80)	2,264	0,322
	Skor 1	2(6,1)	2(20)		
	Skor 2	0	0		
	Skor 3	2(6,1)	0		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	50(83,3)	38(77,5)	3,370	0,338
	Skor 1	5(8,3)	9(18,4)		
	Skor 2	1(1,7)	0		
	Skor 3	4(6,7)	2(4,1)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	39(86,7)	39(90,7)	0,622	0,891
	Skor 1	2(4,4)	2(4,7)		
	Skor 2	2(4,4)	1(2,3)		
	Skor 3	2(4,4)	1(2,3)		
FISH	Negatif	4(40)	8(72,7)	-	0,198
	Pozitif	6(60)	3(27,3)		

Tablo 23. Nöral/Perinöral invazyonundığer parametreler ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Nöral/perinöral invazyon		χ^2	p
		Yok	Var		
		n(%)	n(%)		
Lenf düğümü durumu	MetLAP yok	13(25,5)	5(8,6)	13,763	0,001
	MetLAP < 10	30(58,8)	26(44,8)		
	Met LAP \geq 10	8(15,7)	27(46,6)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	22(91,6)	15(78,9)	1,767	0,413
	Skor 1	1(4,2)	3(15,8)		
	Skor 2	0	0		
	Skor 3	1(4,2)	1(5,3)		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	45(88,3)	43(74,2)	3,850	0,278
	Skor 1	4(7,8)	10(17,2)		
	Skor 2	0	1(1,7)		
	Skor 3	2(3,9)	4(6,9)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	32(88,8)	46(88,5)	3,037	0,386
	Skor 1	2(5,6)	2(3,8)		
	Skor 2	0	3(5,8)		
	Skor 3	2(5,6)	1(1,9)		
FİSH	Negatif	47(92,2)	53(91,4)	-	0,999
	Pozitif	4(7,8)	5(8,6)		

Tablo 24. Lenf düğümü durumunun HER-2/neu İHK ve FİSH durumu ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Lenf Düğümü Durumu			χ^2	p
		MetLAP yok	MetLAP < 10	MetLAP ≥ 10		
		n(%)	n(%)	n(%)		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0	9(100)	18(78,2)	10(90,9)	3,319	0,506
	Skor 1	0	3(13,1)	1(9,1)		
	Skor 2	0	0	0		
	Skor 3	0	2(8,7)	0		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	17(94,4)	42(75)	29(82,8)	5,134	0,527
	Skor 1	1(5,6)	8(14,3)	5(14,3)		
	Skor 2	0	1(1,8)	0		
	Skor 3	0	5(8,9)	1(2,9)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	0	47(87,1)	31(91,2)	0,425	0,935
	Skor 1	0	3(5,5)	1(2,9)		
	Skor 2	0	2(3,7)	1(2,9)		
	Skor 3	0	2(3,7)	1(2,9)		
FİSH	Negatif	1(100)	7(50)	4(66,7)	1,264	0,532
	Pozitif	0	7(50)	2(33,3)		

Tablo 25. Mukoza-HER-2/neu durumunun primer, metLap-HER-2/neu ve FİSH durumu ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Mukoza-HER-2/neu				χ^2	p
		0	1	2	3		
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
Primer-HER-2/neu	Skor 0	32(86,5)	1(25)	0	0	43,022	<0,001
	Skor 1	5(13,5)	1(25)	0	0		
	Skor 2	0	1(25)	0	0		
	Skor 3	0	1(25)	0	2(100)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	27(96,4)	1(25)	0	0	28,276	<0,001
	Skor 1	1(3,6)	1(25)	0	0		
	Skor 2	0	1(25)	0	1(50)		
	Skor 3	0	1(25)	0	1(50)		
FİSH	Negatif	5(100)	1(33,3)	0	0	7,222	0,027
	Pozitif	0	2(66,7)	0	2(100)		

Tablo 26. Primer-HER-2/neu durumunun metLap-HER-2/neu ve FİSH durumu ile ilişkisi.

Değişkenler	Kategori	Primer-HER-2/neu				χ^2	p
		0	1	2	3		
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0	70(100)	7(63,6)	0	1(16,7)	98,744	<0,001
	Skor 1	0	3(27,3)	0	1(16,7)		
	Skor 2	0	1(9,1)	1(100)	1(16,7)		
	Skor 3	0	0	0	3(50)		
FİSH	Negatif	0	12(85,7)	0	0	14,000	0,001
	Pozitif	0	2(14,3)	1(100)	6(100)		

Tablo 27. Metlap-HER-2/neu İHK skorlarına göre gen amplifikasyonu.

Değişkenler	Kategori	MetLap-HER-2/neu				χ^2	p
		0	1	2	3		
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
FİSH	Negatif	7(87,5)	2(50)	0(0)	0(0)	10,500	0,015
	Pozitif	1(12,5)	2(50)	3(100)	3(100)		

Tablo 28. Tümör lokalizasyonuna göre primer-HER-2/neu ve gen amplifikasyonu.

Değişkenler	Kategori	Lokalizasyon		χ^2	p
		Kardia	Non-kardia		
		n(%)	n(%)		
Primer HER-2/neu	Skor 0	27(79.4)	61(81.3)	2,274	0,517
	Skor 1	4(11.8)	10(13.3)		
	Skor 2	1(2.9)	0		
	Skor 3	2(5.9)	4(5.3)		
FİSH	Negatif	3(42.9)	9(64.3)	-	0,397
	Pozitif	4(57.1)	5(35.7)		

Tablo 29. Araştırma grubunun sağ kalım dağılımı.

Toplam n	Gerçekleşen Olay	Sansür	
		n	Yüzde
109	71	38	34,9

Tablo 30. 109 olgunun Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım olasılıkları.

	Zaman	Durum	Toplam Sağ kalım Olasılığı		Toplam Vaka Sayısı	Kalan Hasta Sayısı
			Kestirim	Standart Hata		
1	1	Eks	.	.	1	108
2	1	Eks	0,982	0,013	2	107
3	4	Eks	0,972	0,016	3	106
4	6	Eks	.	.	4	105
5	6	Eks	0,954	0,020	5	104
6	9	Eks	.	.	6	103
7	9	Eks	0,936	0,023	7	102
8	11	Eks	0,927	0,025	8	101
9	13	Eks	0,917	0,026	9	100
10	18	Eks	0,908	0,028	10	99
11	19	Eks	0,899	0,029	11	98
12	21	Eks	0,890	0,030	12	97
13	32	Eks	0,881	0,031	13	96
14	33	Eks	0,872	0,032	14	95
15	41	Eks	0,862	0,033	15	94
16	56	Eks	.	.	16	93
17	56	Eks	0,844	0,035	17	92
18	66	Eks	.	.	18	91
19	66	Eks	0,826	0,036	19	90
20	68	Eks	0,817	0,037	20	89
21	85	Eks	0,807	0,038	21	88
22	95	Eks	0,798	0,038	22	87
23	114	Eks	0,789	0,039	23	86
24	119	Eks	0,780	0,040	24	85
25	120	Eks	0,771	0,040	25	84
26	121	Eks	.	.	26	83
27	121	Eks	0,752	0,041	27	82
28	136	Eks	0,743	0,042	28	81
29	137	Eks	0,734	0,042	29	80
30	139	Eks	0,725	0,043	30	79
31	155	Eks	0,716	0,043	31	78
32	164	Eks	0,706	0,044	32	77
33	172	Eks	0,697	0,044	33	76
34	190	Eks	0,688	0,044	34	75
35	191	Eks	0,679	0,045	35	74
36	200	Eks	0,670	0,045	36	73
37	209	Eks	.	.	37	72
38	209	Eks	0,651	0,046	38	71
39	215	Eks	0,642	0,046	39	70
40	215	Sağ	.	.	39	69
41	216	Sağ	.	.	39	68
42	223	Eks	0,633	0,046	40	67
43	228	Eks	0,623	0,046	41	66
44	233	Eks	0,614	0,047	42	65
45	243	Eks	0,604	0,047	43	64
46	246	Eks	0,595	0,047	44	63
47	260	Eks	.	.	45	62
48	260	Eks	0,576	0,048	46	61
49	269	Eks	0,567	0,048	47	60
50	270	Eks	0,557	0,048	48	59
51	277	Eks	0,548	0,048	49	58
52	282	Eks	0,538	0,048	50	57
53	287	Sağ	.	.	50	56

54	292	Eks	0,529	0,048	51	55
55	297	Eks	0,519	0,048	52	54
56	317	Sağ	.	.	52	53
57	342	Eks	0,509	0,048	53	52
58	342	Sağ	.	.	53	51
59	349	Eks	0,499	0,048	54	50
60	374	Eks	0,489	0,048	55	49
61	397	Eks	0,479	0,048	56	48
62	404	Eks	0,469	0,048	57	47
63	412	Eks	0,459	0,048	58	46
64	413	Eks	0,449	0,048	59	45
65	425	Sağ	.	.	59	44
66	454	Sağ	.	.	59	43
67	490	Eks	0,439	0,048	60	42
68	490	Sağ	.	.	60	41
69	498	Sağ	.	.	60	40
70	502	Sağ	.	.	60	39
71	522	Eks	0,428	0,048	61	38
72	534	Sağ	.	.	61	37
73	562	Eks	0,416	0,048	62	36
74	605	Sağ	.	.	62	35
75	644	Eks	0,404	0,049	63	34
76	660	Sağ	.	.	63	33
77	684	Eks	0,392	0,049	64	32
78	691	Sağ	.	.	64	31
79	708	Sağ	.	.	64	30
80	710	Eks	0,379	0,049	65	29
81	756	Eks	0,366	0,049	66	28
82	806	Sağ	.	.	66	27
83	835	Sağ	.	.	66	26
84	849	Sağ	.	.	66	25
85	859	Sağ	.	.	66	24
86	861	Sağ	.	.	66	23
87	900	Eks	0,350	0,049	67	22
88	901	Eks	0,334	0,049	68	21
89	919	Sağ	.	.	68	20
90	964	Sağ	.	.	68	19
91	982	Sağ	.	.	68	18
92	1018	Eks	0,315	0,050	69	17
93	1045	Eks	0,297	0,050	70	16
94	1146	Sağ	.	.	70	15
95	1224	Sağ	.	.	70	14
96	1269	Sağ	.	.	70	13
97	1388	Sağ	.	.	70	12
98	1421	Sağ	.	.	70	11
99	1446	Eks	0,270	0,053	71	10
100	1525	Sağ	.	.	71	9
101	1638	Sağ	.	.	71	8
102	1696	Sağ	.	.	71	7
103	1748	Sağ	.	.	71	6
104	1759	Sağ	.	.	71	5
105	1947	Sağ	.	.	71	4
106	2613	Sağ	.	.	71	3
107	2779	Sağ	.	.	71	2
108	2868	Sağ	.	.	71	1
109	3529	Sağ	.	.	71	0

Tablo 31. Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım ortalama ve ortanca değerleri.

Ortalama		Ortanca	
Kestirim	Standart Hata	Kestirim	Standart Hata
1201,487	158,206	349,000	64,085

Tablo 32. 109 olgunun Yaşam Tablosu Yöntemi' ne göre sağ kalım olasılıkları.

Zaman Aralığı	Yaşayan Hasta Sayısı	Gerçekleşen Vaka Sayısı	Toplam Sağ kalım	Standart Hata
0	109	15	0,86	0,03
50	94	7	0,80	0,04
100	87	8	0,72	0,04
150	79	5	0,68	0,04
200	74	9	0,60	0,05
250	63	8	0,52	0,05
300	54	2	0,50	0,05
350	50	2	0,48	0,05
400	48	3	0,45	0,05
450	44	1	0,44	0,05
500	40	1	0,43	0,05
550	37	1	0,42	0,05
600	36	1	0,40	0,05
650	34	1	0,39	0,05
700	31	1	0,38	0,05
750	29	1	0,37	0,05
800	28	0	0,37	0,05
850	25	0	0,37	0,05
900	23	2	0,33	0,05
950	20	0	0,33	0,05
1000	18	2	0,30	0,05
1050	16	0	0,30	0,05
1100	16	0	0,30	0,05
1150	15	0	0,30	0,05
1200	15	0	0,30	0,05
1250	14	0	0,30	0,05
1300	13	0	0,30	0,05
1350	13	0	0,30	0,05
1400	12	1	0,27	0,05
1450	10	0	0,27	0,05
1500	10	0	0,27	0,05
1550	9	0	0,27	0,05
1600	9	0	0,27	0,05
1650	8	0	0,27	0,05

Sağ kalım süresi ortanca değeri; 348,54

Tablo 33. Analiz edilen parametrelere göre ortalama sağ kalım süreleri.

Değişkenler	Kategoriler	Ortalama Yaşanan		t, F	p
		n	Gün Ort ± SS		
Cinsiyet	Erkek	80	585±628,16	0,483	0,630
	Kadın	29	515,38±758,01		
Sınıflandırılmış Yaş	≤65	47	703,81±776,73	1,908	0,059
	>65	62	462,37±544,02		
Tümör Tipi	İntestinal tip	70	701,36±741,76	3,470	0,001
	Diffüz tip	39	324,38±392,05		
Sınıflandırılmış Tümör Boyutu	≤50 mm	44	492,66±471,62	0,482	0,619
	51-69 mm	16	582,19±600,13		
	≥70 mm	49	627,63±816,12		
Grade	İyi	6	441,17±430,63	6,988	0,001
	Orta	48	819,27±785,36		
	Az	55	359,53±470,04		
Tümör İnvazyon Derinliği (T)	T2	10	1234,1±997,64	7,741	0,001
	T3	47	611,34±541,56		
	T4	52	397,54±608,43		
Lenfatik Damar İnvazyonu	Yok	19	1074,32±809,87	3,146	0,005
	Var	90	459,27±576,93		
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	60	752,25±791,32	3,637	<0,001
	Var	49	339±347,98		
Nöral/Perinöral İnvazyon	Yok	51	725,98±804,87	2,334	0,022
	Var	58	426,22±468,95		
Lenf Düğümü Durumu	MetLAP yok	18	1125,72±802,43	9,882	<0,001
	MetLAP < 10	56	525,2±666,37		
	MetLAP ≥10	35	344,91±365,9		
Mukoza-HER-2/neu	Skor 0/1	41	767,54±873,55	-	-
	Skor 2/3	2	36±45,25		
Primer-HER-2/neu	Skor 0/1	102	558,98±634,78	-	0,654
	Skor 2/3	7	675,71±1046,98		
MetLap-HER-2/neu	Skor 0/1	82	441,21±529,78	-	0,506
	Skor 2/3	6	768,17±1112,10		
FISH	Negatif	12	544,42±587,92	0,401	0,693
	Pozitif	9	678,78±945,3		

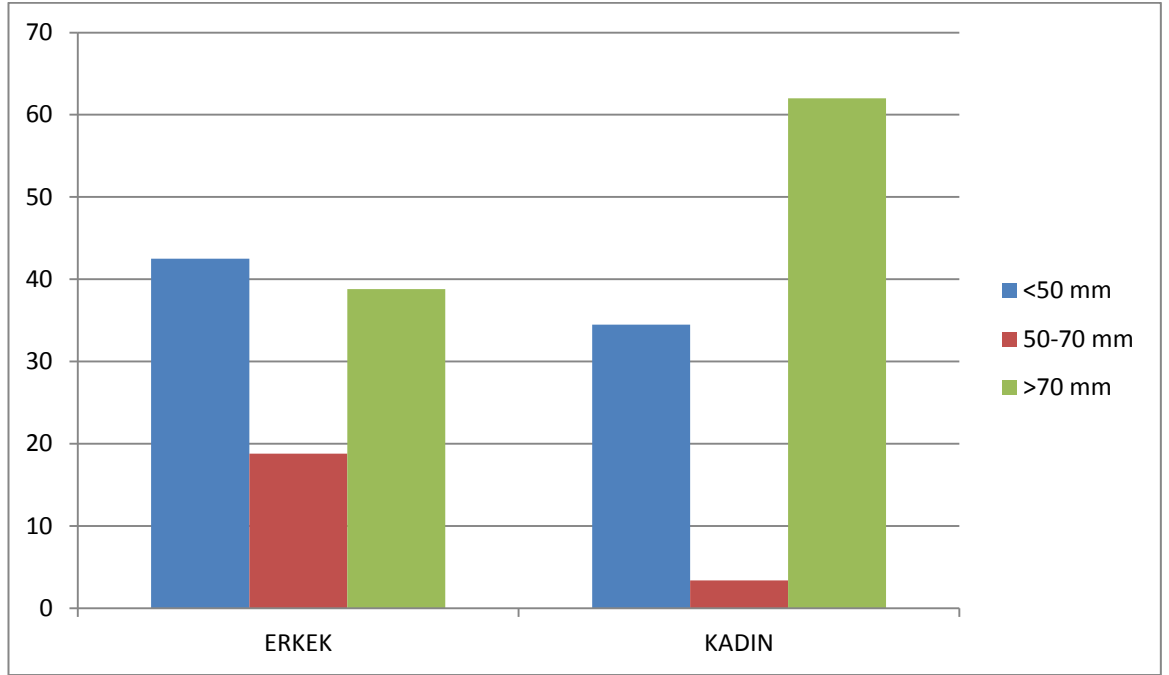
Tablo 34. Kaplan-Meier Yöntemine göre sağ kalım olasılıkları anlamlı olan parametreler.

Tümör Tipi	Toplam ve ölen olgu (n)	Yaşayan (%)	Ortalama Değer		Ortanca Değer		Log Rank (Mantel-Cox)	
			Kestirim	Standart Hata	Kestirim	Standart Hata	χ^2	P
İntestinal Tip	70/41	%41,4	1472,230	202,864	644,000	178,210	8,343	0,004
Diffüz Tip	39/30	%23,1	453,153	106,483	200,000	66,569		
Grade								
İyi (Grade I)	6/5	%16,7	441,167	160,486	215,000	134,110	13,460	0,001
Orta (Grade II)	48/24	%50	1745,862	251,104	901,000	419,156		
Az (Grade III)	55/42	%23,6	577,513	139,250	228,000	38,312		
Tümör İnvazyon Derinliği								
T2	10/5	%50	1672,060	389,412	1446,000	.	13,784	0,001
T3	47/25	%46,8	1297,908	199,549	684,000	232,520		
T4	52/41	%21,2	737,809	185,697	209,000	47,671		
Lenfatik Damar İnvazyonu								
Yok	19/5	%73,7	2145,634	276,453	1650,000	.	13,453	<0,001
Var	90/66	%26,7	841,469	156,151	270,000	32,475		
Kan Damarı İnvazyonu								
Yok	60/33	%45	Yok	1576,369	222,172	756,000	8,868	0,003
Var	49/38	%22,4	Var	477,590	102,510	246,000		
Perinöral/Nöral İnvazyon								
Yok	51/27	%47,1	1644,925	247,596	644,000	488,143	6,288	0,012
Var	58/44	%24,1	574,391	93,676	260,000	22,893		
Lenf Düğümü Durumu								
MetLAP Yok	18/2	%88,9	2562,507	203,617	.	.	22,506	<0,001
<10 MetLAP	56/39	%30,4	986,509	211,970	397,000	80,901		
≥10 MetLAP	35/30	%14,3	403,467	81,665	215,000	22,472		
Mukoza-HER-2/neu								
Skor 0/1+	41/23	%43,9	1468,665	263,775	756,000	126,623	11,084	0,001
Skor 3+	2/2	0	36,000	32,000	4,000	.		

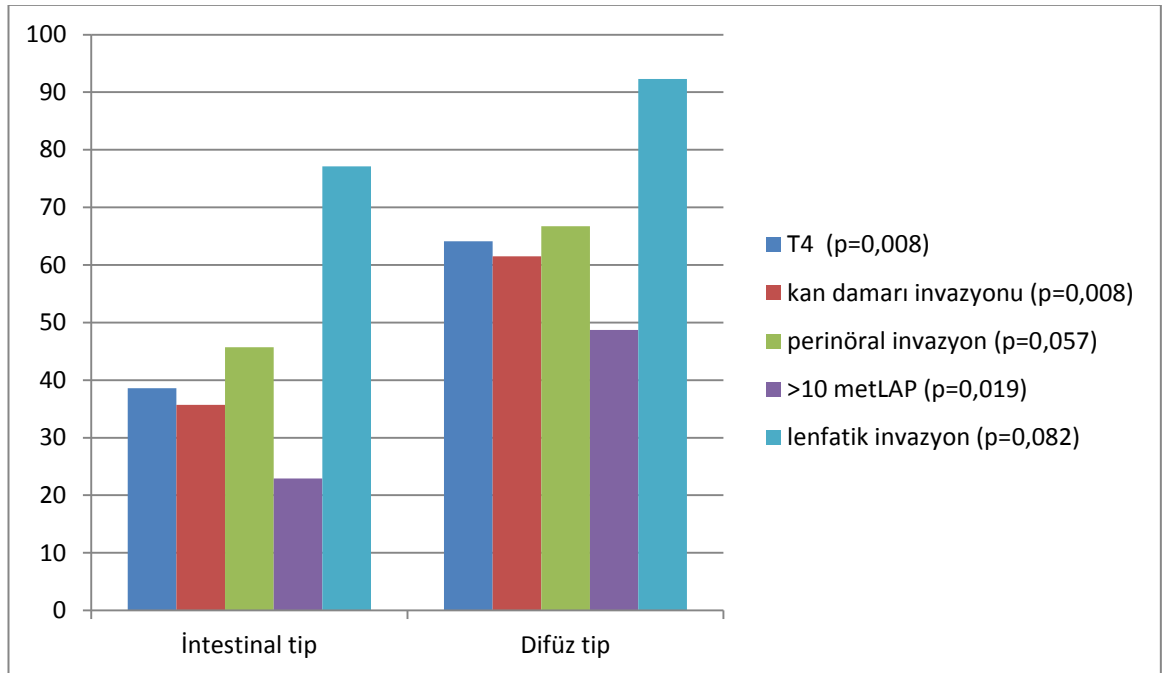
Tablo 35. Kaplan-Meier Yöntemine göre sağ kalım olasılıkları anlamlı olmayan parametreler.

Tümör Ebatı	Toplam ve ölen olgu (n)	Yaşayan (%)	Ortalama Değer		Ortanca Değer		Log Rank (Mantel-Cox)	
			Kestirim	Standart Hata	Kestirim	Standart Hata	χ^2	p
<50 mm	31/21	%32,3	767,922	137,959	490,000	106,628	0,081	0,776
≥50 mm	78/50	%35,9	1250,797	191,056	282,000	69,026		
Primer-HER-2/neu								
Skor 0/Skor 1+	102/66	%35,3	1195,702	164,510	397,000	97,837	0,416	0,519
Skor 2+/Skor 3+	7/54	%28,6	874,429	456,632	215,000	192,468		
Metlap-HER-2/neu								
Skor 0/Skor 1+	82/62	%24,4	770,581	152,945	270,000	48,407	0,110	0,741
Skor 2+/Skor 3+	6/4	%33,3	1000,000	514,257	155,000	90,019		
FİSH								
Negatif	12/9	%25	689,563	210,626	260,000	26,847	0,002	0,965
Pozitif	9/6	%33,3	1006,111	418,787	215,000	89,443		

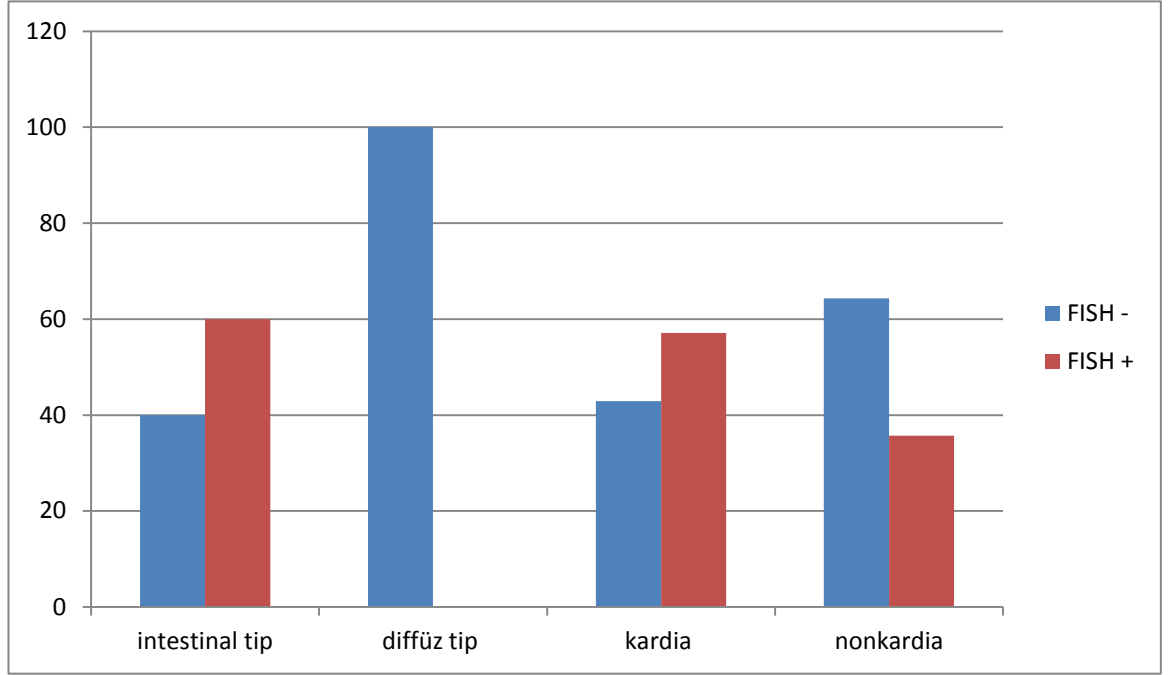
Grafik 1. Sınıflandırılmış tümör boyutunun cinsiyet ile ilişkisi



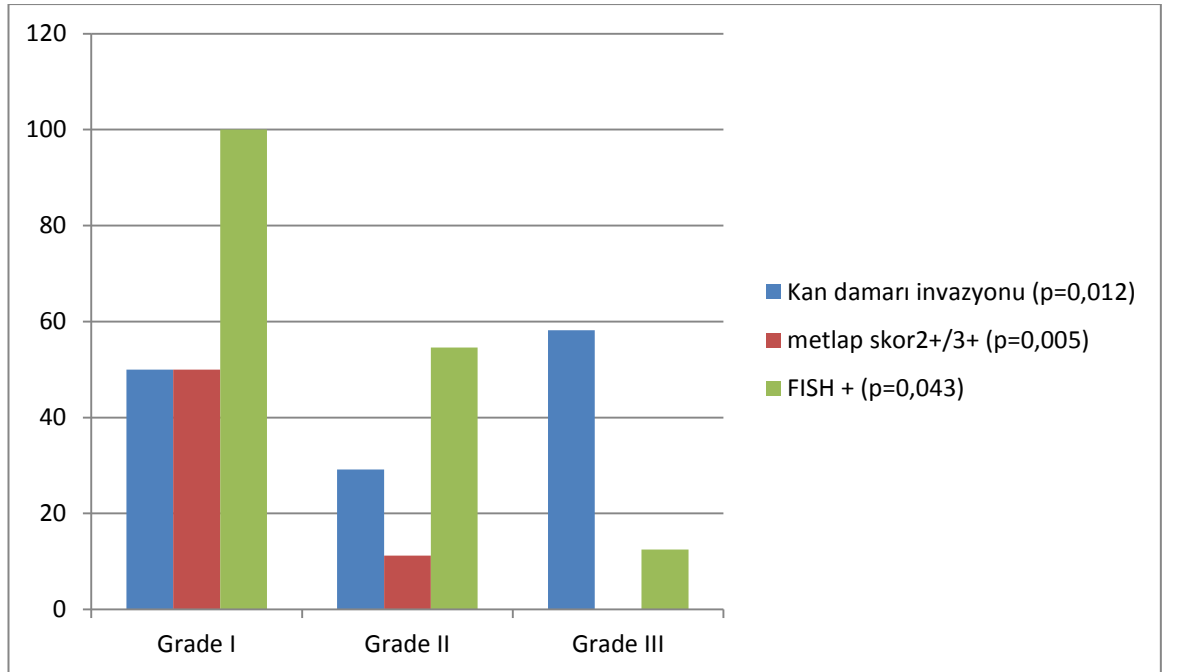
Grafik 2. Tümör histolojik tipi ile ilişkili konvansiyonel patolojik parametreler



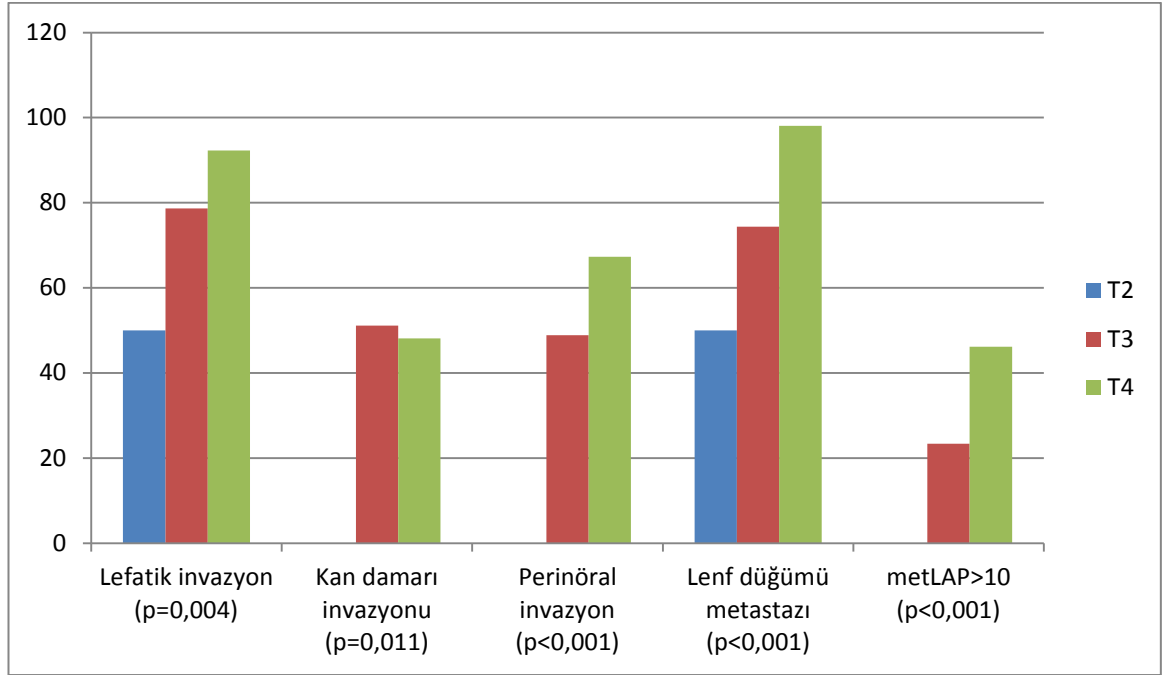
Grafik 3. Tümör histolojik tipi ve lokalizasyonunun gen amplifikasyonu ile ilişkisi



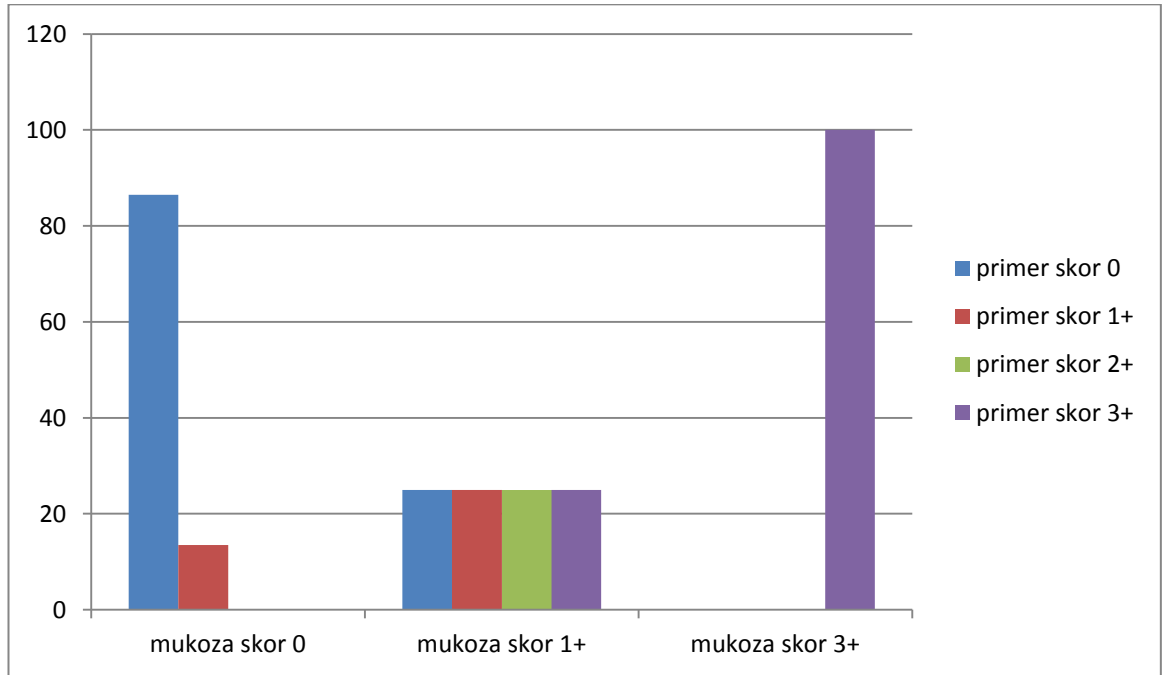
Grafik 4. Tümör diferansiyasyon derecesi ile vasküler invazyon, metlap-HER-2/neu skoru ve gen amplifikasyonu ilişkisi



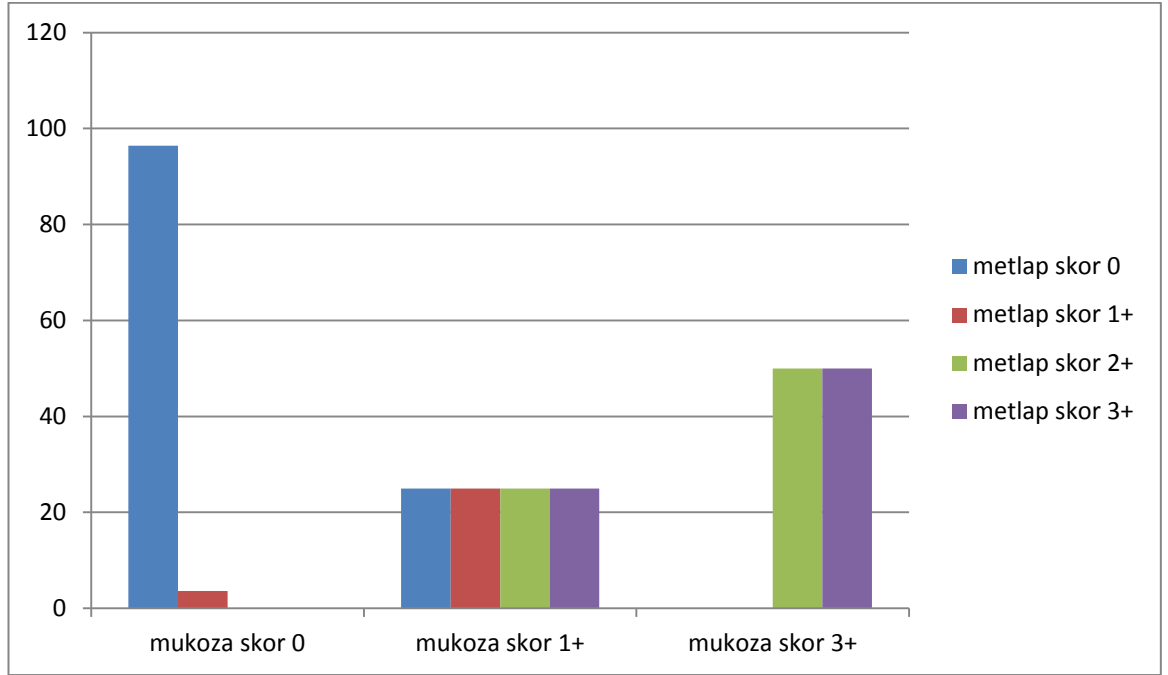
Grafik 5. Tümör invazyon derinliği ile ilişkili konvansiyonel patolojik parametreler



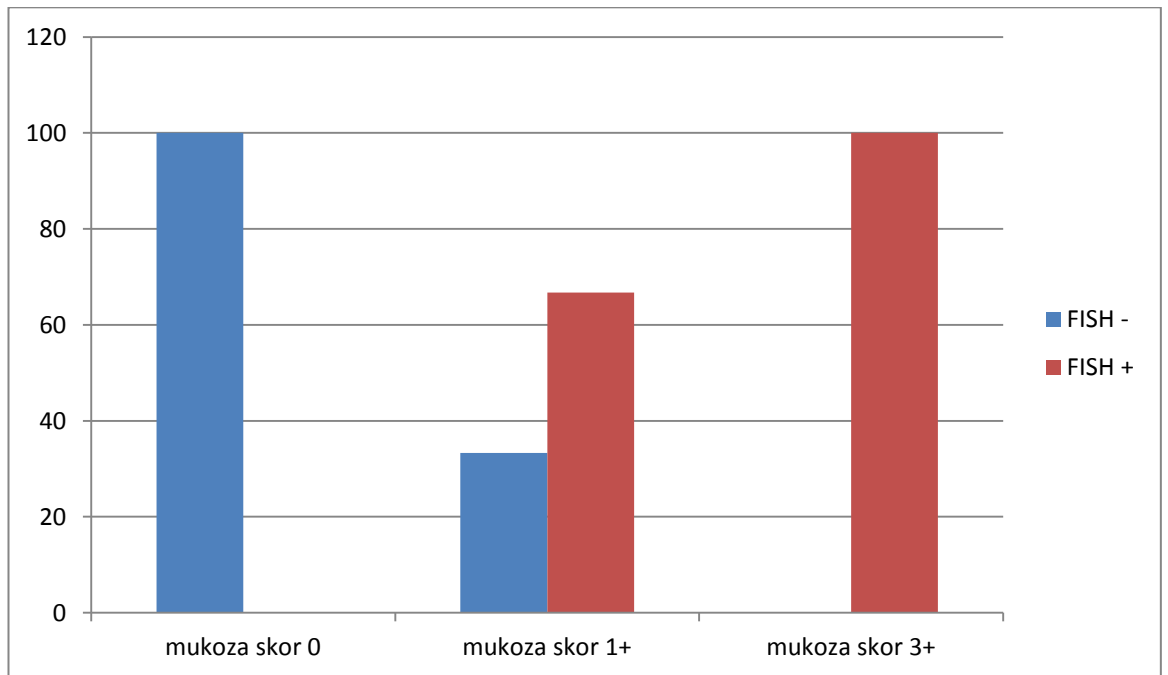
Grafik 6. Mukoza-HER-2/neu ile primer-HER-2/neu ilişkisi



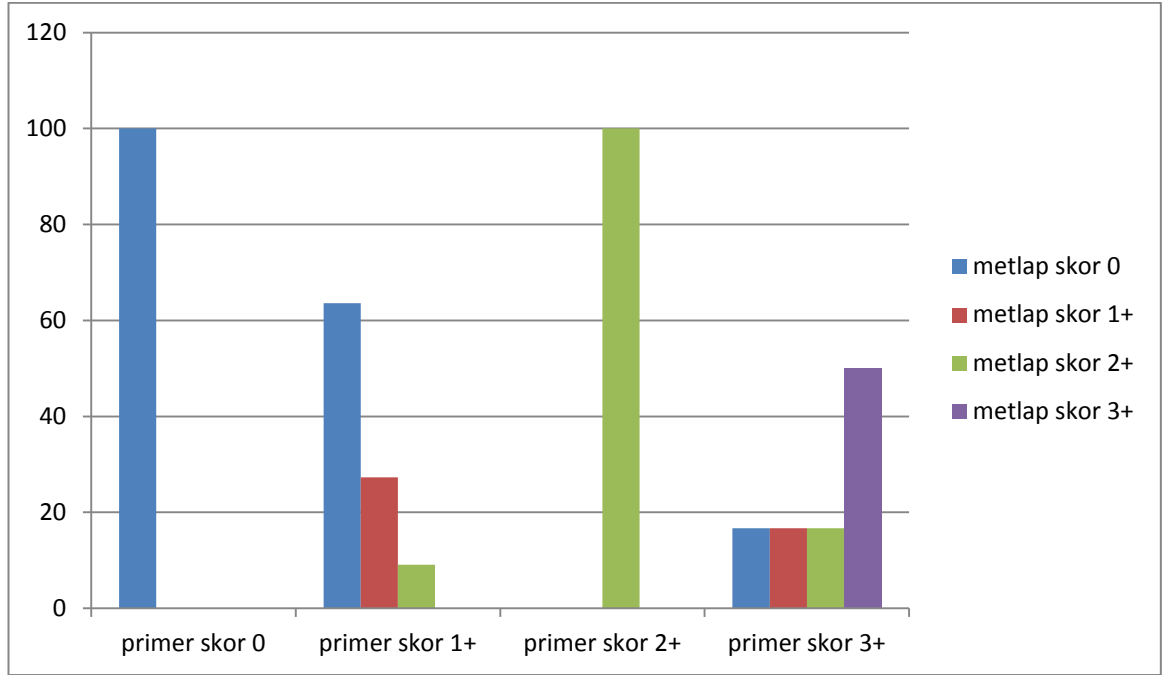
Grafik 7. Mukoza-HER-2/neu ile metLap-HER-2/neu ilişkisi



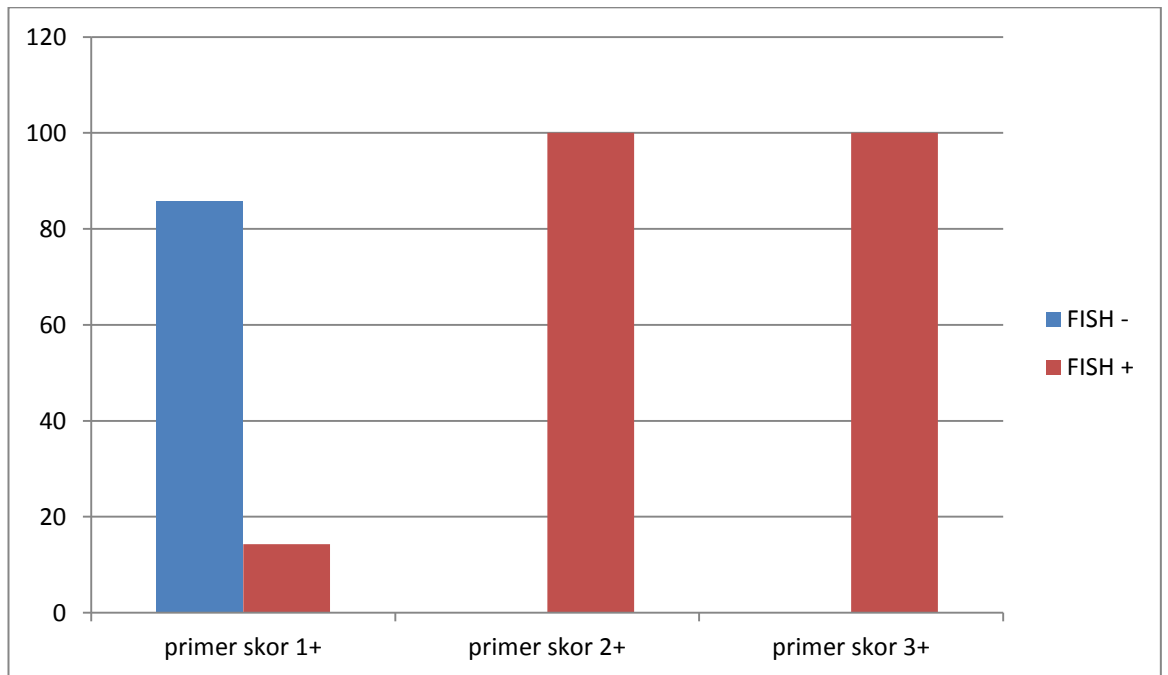
Grafik 8. Mukoza-HER-2/neu ile gen amplifikasyonu ilişkisi



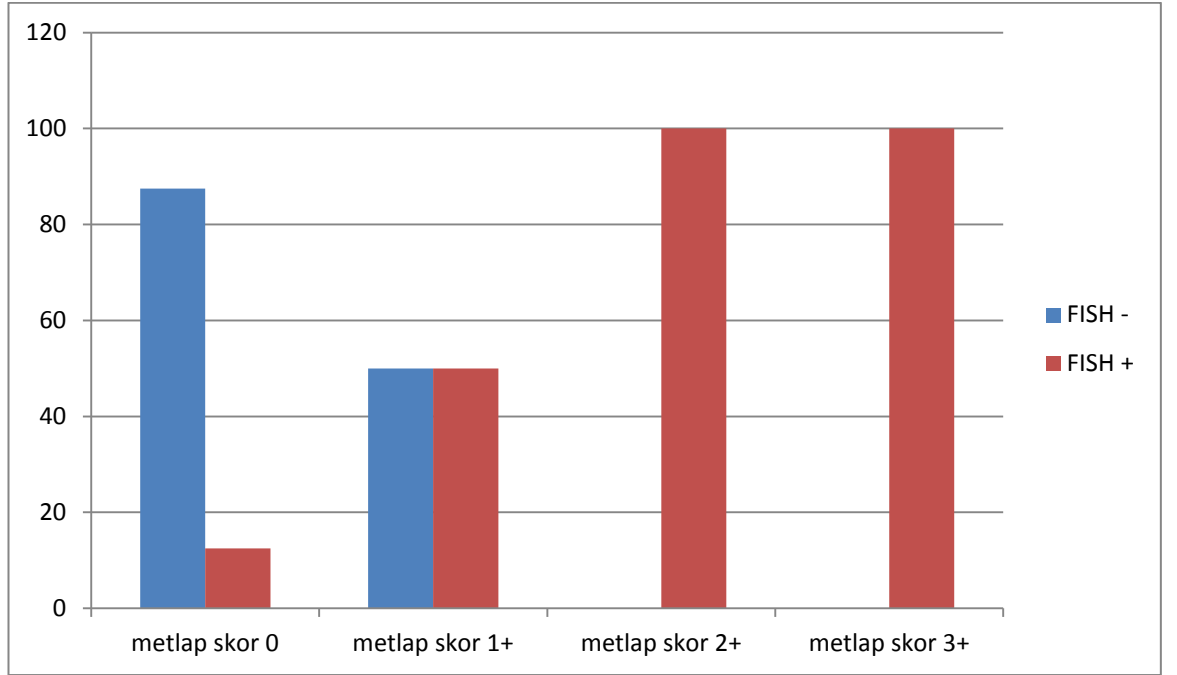
Grafik 9. Primer-HER-2/neu ile metLap-HER-2/neu ilişkisi.



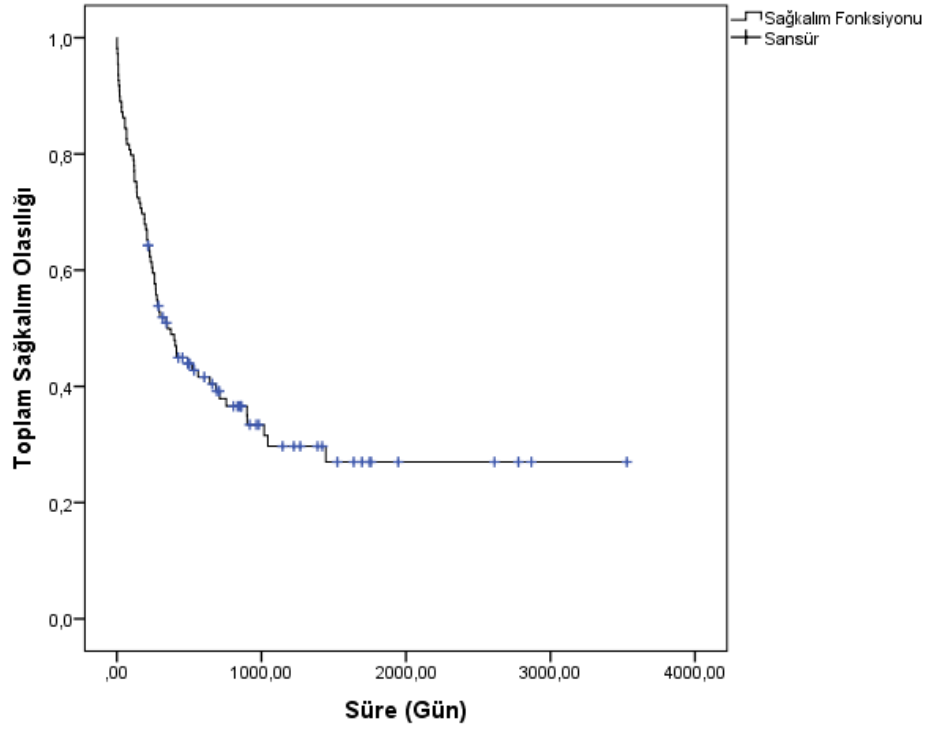
Grafik 10. Primer-HER-2/neu ile gen amplifikasyonu ilişkisi.



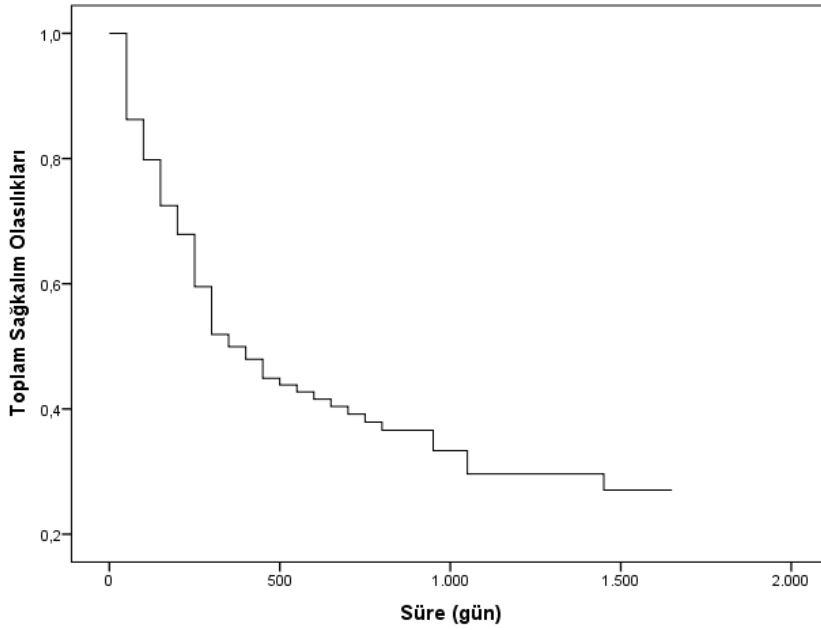
Grafik 11. MetLap-HER-2/neu ile gen amplifikasyonu ilişkisi.



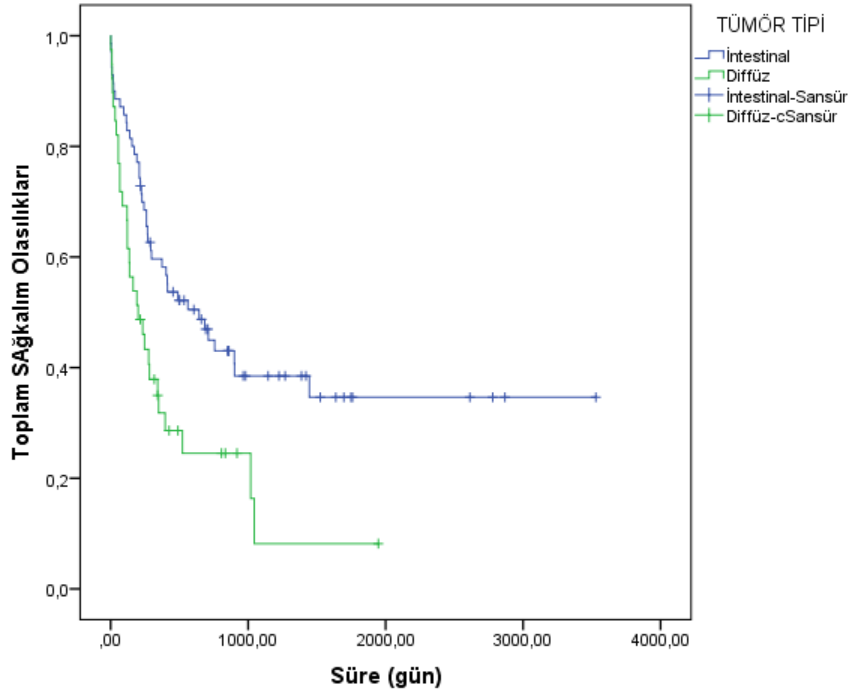
Grafik12. 109 olgunun Kaplan-Meier Yöntemi ile çizilen sağ kalım eğrisi.



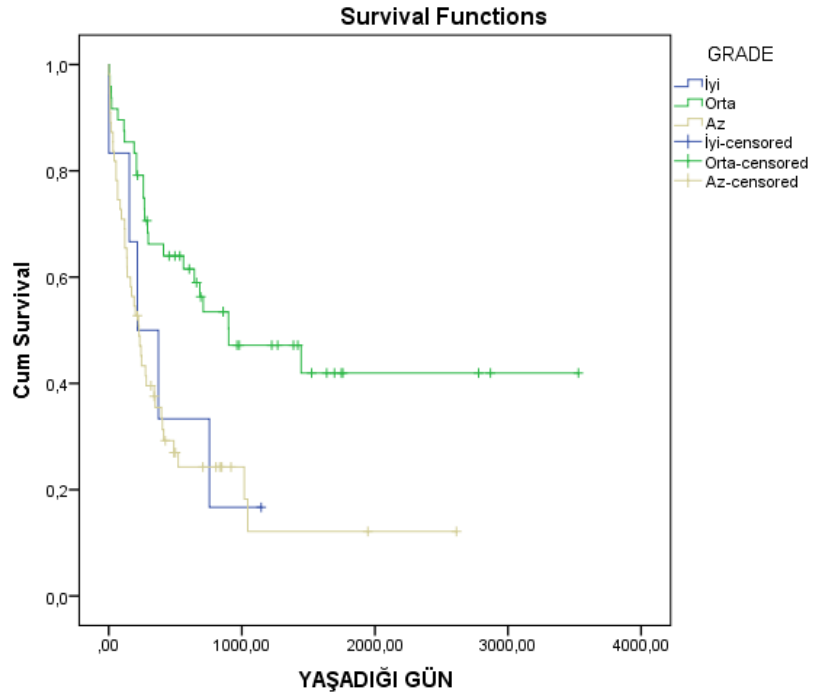
Grafik 13. 109 olgunun Yaşam Tablosu Yöntemi ile çizilen sağ kalım eğrisi.



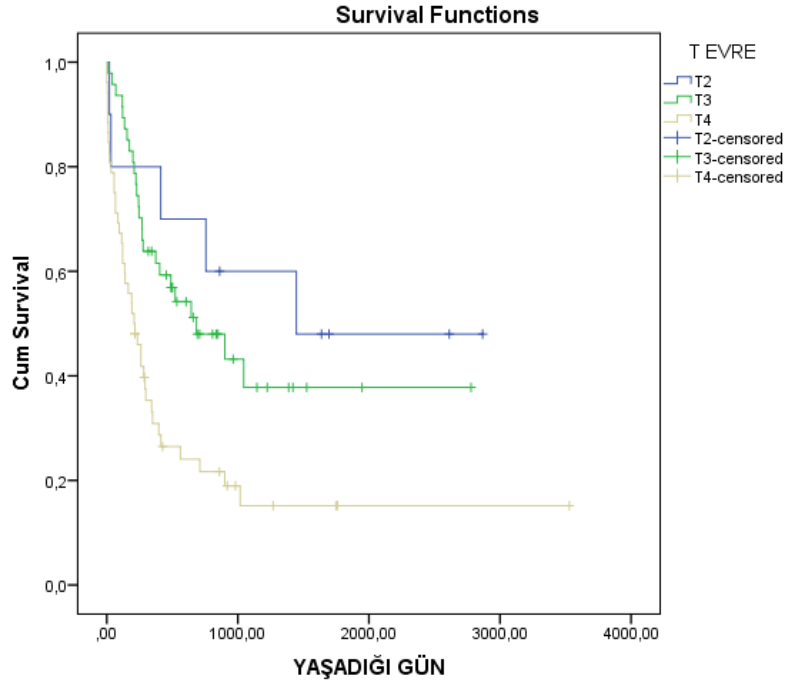
Grafik 14. Tümör tipine göre Kaplan-Meier Yöntemi ile çizilen sağ kalım eğrisi.



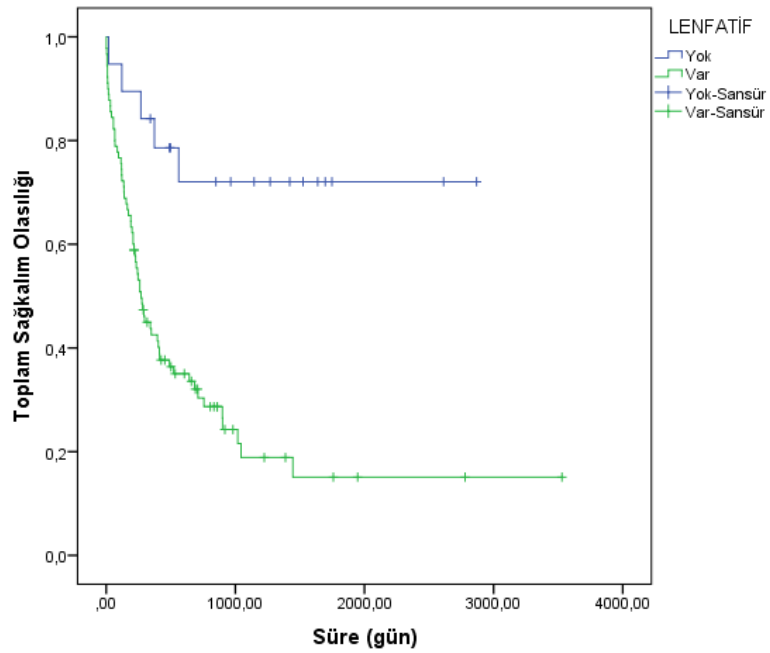
Grafik 15. Tümör diferansiyasyon derecesine göre Kaplan-Meier Yöntemi ile çizilen sağ kalım eğrisi.



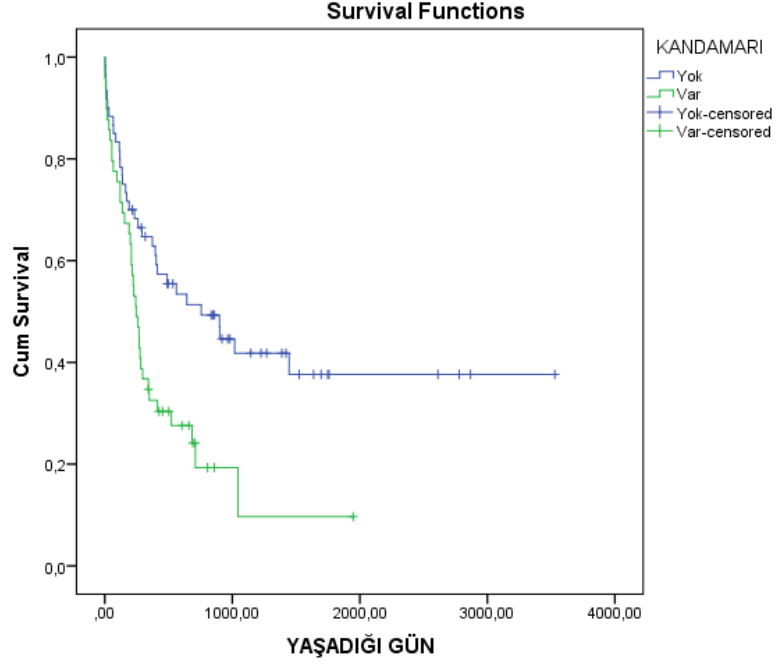
Grafik 16. Tümör invazyon derinliğine göre Kaplan-Meier Yöntemi ile çizilen sağkalım eğrisi.



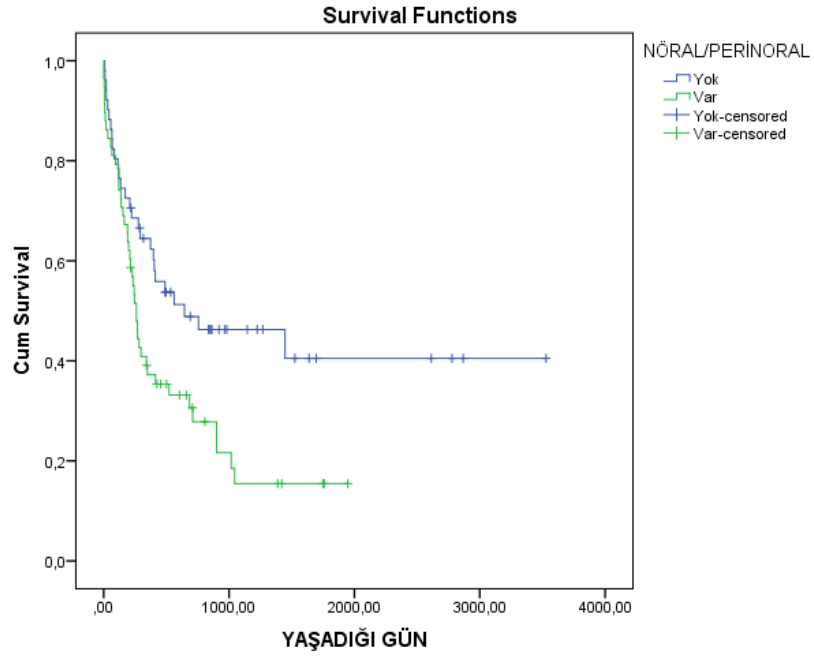
Grafik 17. Lenfatik damar invazyonuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile çizilen sağ kalım eğrisi.



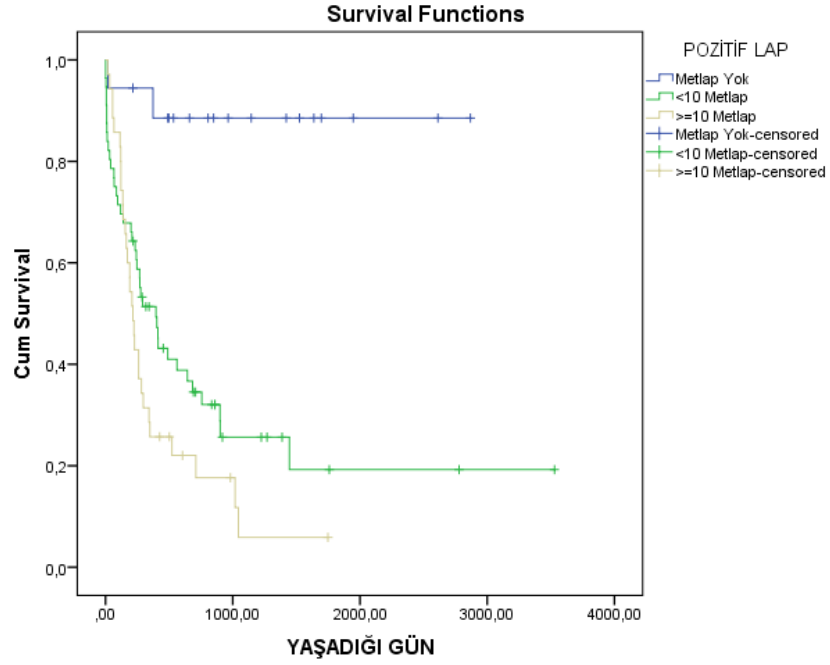
Grafik 18. Kan damarıinvazyonuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile çizilen sağ kalım eğrisi.



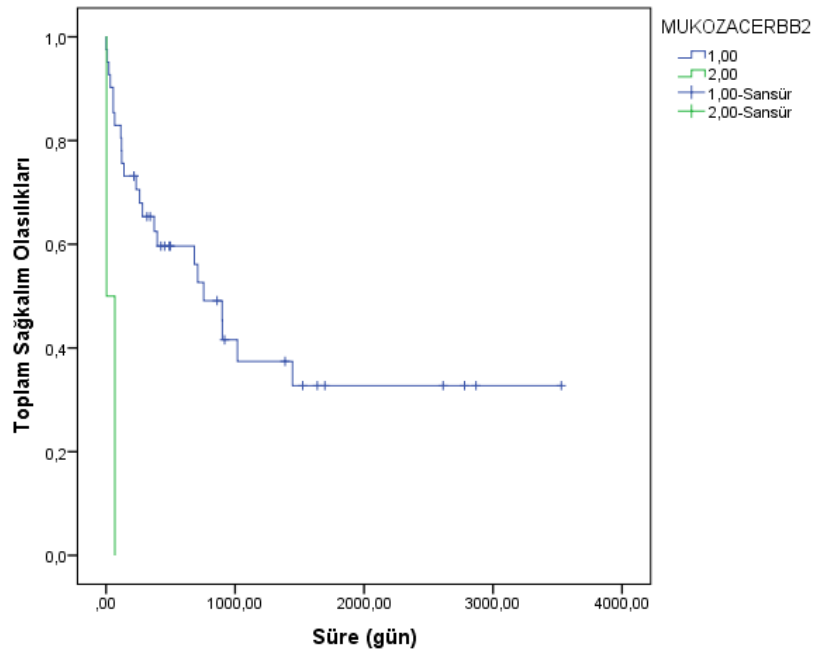
Grafik 19. Nöral/perinöralinvazyona göre Kaplan-Meier Yöntemi ile çizilen sağ kalım eğrisi.



Grafik 20. Lenf düğümü durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile çizilen sağ kalım eğrisi.



Grafik 21. Mukoza-HER-2/neu immün-ekspresyonuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile çizilen sağ kalım eğrisi.



5. TARTIŞMA

Mide kanseri dünyada en sık görülen dördüncü kanser türü olup mevcut olgulara her yıl yaklaşık 1 milyon yeni olgu eklenmektedir. Kanser nedenli ölümler içerisinde ise daha üst basamaklarda görülmektedir (64, 65). Ülkemizde 2009 yılı verilerine göre mide kanserinin erkeklerdeki insidansı 16,2/100.000, kadınlarda ise 8,1/100.000 olarak hesaplanmış olup ilk 10 kanser türü içinde erkeklerde beşinci, kadınlarda ise altıncı sırada gelmektedir (66). Mide kanseri sıklığı coğrafi farklılık göstermekte diyet, yaşam tarzı, ekonomik durum ve H. pilori infeksiyonu önemli zemin hazırlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (64, 65). Batı ülkelerinde mide kanseri sıklığı son dekadlarda azalmakla birlikte kansere bağlı ölümlerde sıralama anlamlı bir değişiklik göstermemekte ve 5 yıllık sağ kalım oranları tanı ve tedavilerdeki ilerlemelere rağmen hala %10-30 arasında seyretmektedir (67-69).

Bu derece önemli bir halk sağlığı sorunu niteliğindeki mide kanserlerinin önüne geçilebilmesi için zemin hazırlayıcı sebeplerin araştırılmasına, erken tanı konabilmesine, ilerlemiş olgularda sağ kalım süresi üzerine etkili faktörlerin belirlenmesine, cerrahi ve medikal tedavilerin geliştirilmesine yönelik çok uzun yıllardır süregelen yoğun epidemiyolojik ve klinikopatolojik çalışmalar ile ilerlemeler sağlanmış olmasına rağmen literatürde yer alan tedavi ve prognoza yönelik geniş olgu serilerinin sonuçları belirgin farklılıklar göstermeye devam etmektedir. Aynı evrede yer alan benzer özelliklere sahip hastaların arasında dahi izlenen belirgin prognoz farklılıkları mide kanserlerinin biyolojik açıdan belirgin farklılıklara sahip olduğuna işaret etmektedir. Bu heterojenite, son dönemlerde cerrahi tedaviye ek olarak gündeme gelen adjuvan/neoadjuvan tedavilerin uygulandığı benzer hasta gruplarında da farklı klinik sonuçların izlenmesinin nedeni olarak kabul edilmektedir.

Mide kanserlerinde benzer hasta gruplarında dahi klinik ve prognostik farklılıklar nedeniyle konvansiyonel prognostik faktörlerin (tümör histolojik tipi, invazyon derinliği, lenf düğümü tutulumu, uzak metastaz) dışında yeni tedavi yöntemlerinin endikasyonunda da belirleyici olabilen faktörlerin analizi önem kazanmıştır.

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (human epidermal growth factor receptor-2; HER-2/neu, c-erbB2) aşırı ekspresyonu ve gen amplifikasyonu birçok insan malign tümöründe tanımlanmıştır. Bunların başında meme, kolon, akciğer, over ve mide kanserleri gelmektedir (70-73).

HER-2/neu 17q12-q21' de haritalanan ve 185 kilo Dalton moleküler ağırlığında epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesi üyesi transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlayan bir protoonkogendir (74, 75). HER-2/neu en fazla meme kanserlerinde analiz edilmiştir. Tümör hücrelerinde gen amplifikasyonu aşırı reseptör ekspresyonuna yol açarak hücre proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır. Meme kanserlerinde HER-2/neu amplifikasyonu/aşırı ekspresyonu lenf düğümü metastazı ve olumsuz prognozla ilişkilidir. Bunun dışında HER-2/neu reseptörüne karşı geliştirilmiş olan ve metastatik meme kanserli olgularda rutin olarak konvansiyonel kemoterapikler ile birlikte ya da tek başına uygulanan monoklonal antikor Trastuzumab ile tedavi endikasyonunun konmasında HER-2/neu pozitifliğinin saptanması önem kazanmış ve rutin tanısal işlemlerin bir parçası olarak uygulamaya girmiştir (76). Literatürde çok sayıda meme kanseri olgu serisinde HER-2/neu durumu analiz edilmiş ve tedaviye yanıt ile prognoz üzerine etkileri araştırılmıştır. Literatüre göre meme kanserlerinde HER-2/neu pozitifliği %15-25 arasında değişmektedir (77-79).

Trastuzumab (Herceptin®: F Hoffmann-La Roche, Base, Switzerland) HER-2/neu reseptörüne karşı rekombinant insan monoklonal antikoru olup HER-2/neu ile ilişkili tümör hücre proliferasyonunu inhibe eder. Trastuzumabın HER-2/neu reseptörüne bağlanması ile antikor bağımlı sitotoksikite, sitotoksik T-lenfositlerin tümör bölgesine toplanması ve tümör hücrelerinde apoptozun aktive edilmesi yollarıyla da anti-tümör etkinliği söz konusudur. Bunların dışında hücrelerde adezyon, migrasyon ve differansiyasyon süreçlerinde değişikliklere yol açarak da anti-tümör etkinliklerde rol alabilir (80). Bu anti-tümör etkinlikleri temelinde trastuzumab HER-2/neu pozitif erken ve metastatik meme kanserli hastalarda etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (76, 81-84).

HER-2/neu geninin amplifikasyonu/aşırı ekspresyonunun meme dışındaki diğer tümörlerde özellikle de mide kanserlerinde dikkati çekmesi mide kanseri

olgularında da Trastuzumab tedavisini gündeme getirmiştir. İlk başlarda yapılan ancak klinik takipleri olmayan ya da olgu sayılarının sınırlı olduğu serilerde (73, 85-88) HER-2/neu pozitifliğinin klinik önemi belirsiz kalmıştır. HER-2/neu amplifikasyonu gösteren mide kanseri hücre soyu N87' nin trastuzumaba duyarlı olduğunun gösterilmesi (89), ksenograft modellerinde HER-2/neu pozitif tümörlerin trastuzumab ile önemli derecede gerilediğinin ortaya konması (90) mide kanserlerinde trastuzumabın potansiyel klinik yararının daha kapsamlı olarak araştırılması görüşünü desteklemiştir. Takip eden mide kanseri serilerinde HER-2/neu pozitifliğinin geniş bir aralıkta değiştiği dikkati çekmiştir. Farklı serilerde %6,8-%42 arasında değişen HER-2/neu pozitifliği rapor edilmiştir (62,91). Bununla beraber çoğu çalışma %15-%25 aralığına işaret etmektedir (62,92-94). HER-2/neu pozitifliği literatürde daha kapsamlı ve detaylı olarak analiz edildiğinde uygulanan yöntem (İHK, FISH, CISH) ve skorlama sistemine göre belirgin farklılıkların olduğu göze çarpmaktadır. İHK yöntemi ile yapılan analizlerde pozitiflik oranı %6,8 ila %34 arasında değişirken (86, 95) FISH yöntemi ile %7,1-%42,6 arasında (86, 96), CISH yöntemine ile de %12,2 ila %24 (89) arasında HER-2/neu pozitifliğinin değiştiği rapor edilmiştir. Jorgensen ve ark' nin 1991-2011 yılları arasında yayımlanmış ve 100' ün üzerinde mide kanseri olgusunda gerçekleştirilmiş 39 çalışmayı analiz ettikleri derleme makalelerinde HER-2/neu pozitifliğinin çok daha geniş bir aralıkta (%4,4-%53,4) değiştiğini saptadılar (97). 2010 yılından daha erken tarihli analizlerde meme kanseri için uygulanan skorlama sisteminin mide kanserlerindeki HER-2/neu analizinde de uygulanmış olması ve çalışılan hasta popülasyonlarının farklı karakteristikleri bu değişken oranları kısmen açıklayabilir. Mide kanseri için revize skorlama sisteminin kullanıldığı çalışmalarda HER-2/neu pozitifliğinin %9,4-%15,7 gibi daha dar bir aralıkta değiştiği görülmektedir (98-102). Bizim çalışmamızda ise primer tümörü skor 3+ olan olguları (6 olgu) tek başına dikkate aldığımızda primer-HER-2/neu pozitiflik oranımız %5,5 olarak saptanırken skor 2+ ve skor 3+ olgular birlikte dikkate alındığında (7 olgu) %6,4 olarak izlenmekteydi. Her iki oranımız da revize mide kanseri skorlama sistemi kullanılarak elde edilmiş literatürdeki oranlardan düşük kalmaktaydı. Oranımızın düşük kalmasının birçok nedeni olabilir. Serimizde diffüz tip mide kanserlerinin %35,8 gibi hatırı sayılır bir oranda olması en önemli sebep gösterilebilir. Sadece intestinal tip mide kanserlerini dikkate

aldığımızda skor 3+ İHK oranımız %8,6, skor 2+ ve skor 3+ olguları birlikte değerlendirdiğimizde de HER-2/neu İHK pozitiflik oranımız %10' a çıkmaktaydı. Bununla birlikte bu her iki oran da revize skorlama sistemi ile elde edilen oran aralığının alt sınırına yakındı. Çalışmamızda kullandığımız HER-2/neu primer antikoru literatürde mide kanserlerindeki HER-2/neu analizinde yaygın olarak kullanılan ve önerilen HercepTest™ ve klon 4B5 antikoru değildi. Çalışmamızda mouse monoklonal (klon; e2-4001+3B5) Thermo-Scientific marka HER-2/neu antikoru kullanıldı. Kullandığımız antikor da FDA (Food Drug Administration) onaylı bir antikordu ancak literatürde özellikle HercepTest™ veya 4B5 antikoları, duyarlılık ve özgüllüklerinin daha yüksek olması nedeniyle önerilmekteydi. Çalışmamızda HER-2/neu İHK pozitiflik oranımızın alt sınırdan olmasının bir nedeni de kullandığımız antikor olabilir.

İSH yöntemleri ile elde edilen HER-2/neu amplifikasyon oranlarının daha dar bir aralıkta (%8,7-%18,1) değiştiğine Jorgensen ve ark' nın derlemesinde (97) dikkat çekilmiş olup bu durum, İSH yöntemlerinin İHK yöntemine göre daha kantitatif bir değerlendirme yöntemi olması ile açıklanmıştır. Bizim serimizde ise tüm olgulara FISH analizi uygulanamadı. Sadece immün ekspresyon gösteren olgularda (21 olgu) FISH yöntemi ile gen amplifikasyonu analiz edildiğinde immün-ekspresyonlu 21 olgunun 9' unda (%42,9) gen amplifikasyonu saptandı. Bu oran tüm çalışma grubunu temsil etmemekteydi. Gen amplifikasyonu gösteren olguların primer tümörlerinin İHK skorlarına göre dağılımı incelendiğinde bu olguların skor 3+ olan 6 olgu ile skor 2+ olan 1 olgu ve skor 1+ olan 2 olgu oldukları görülmektedir. İHK ve İSH sonuçları birlikte değerlendirilerek HER-2/neu için pozitiflik durumu skor 3+/FISH+ ve skor 2+/FISH+ fenotipleri şeklinde tanımlandığında serimizde HER-2/neu pozitifliğinin %6,4 oranında (7 olgu) olduğu anlaşılmaktadır. Skor 1+ grupta 2 olgu gen amplifikasyonu göstermesine rağmen skor 1+/FISH+ fenotipin trastuzumab tedavisinden skor 2-3+/FISH+ fenotipine göre anlamlı derecede daha düşük fayda görme oranı nedeniyle gen amplifikasyonlu bu iki olgu HER-2/neu pozitif kategoride değerlendirilmemiştir.

Gastroözofageal bölge kanserleri ayrı olarak değerlendirildiğinde ise HER-2/neu pozitifliğinin mide kanserlerine göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Tanner ve ark' nın çalışmasında (89) gastroözofageal bölge kanserlerinde HER-2/neu pozitifliği %24 oranında saptanırken ToGa çalışmasında %32,2 olarak rapor edilmiştir (103). Çalışmamızda HER-2/neu durumu, olguların tümörlerinin lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Kardia ve kardia dışı lokalizasyon olarak olgularımızın tümörlerini ayırdığımızda her iki lokalizasyondaki tümörlerin HER-2/neu İHK skorları birbirine yakın oranlardaydı. Kardia lokalizasyonlu olguların %8,8' i HER-2/neu İHK pozitif (skor 2+/skor 3+) olgular iken kardia dışı lokalizasyonluların %5,3' ü HER-2/neu skor 3+ idi. Bu lokalizasyonda skor 2+ olgu yoktu. Gen amplifikasyonunda ise daha belirgin farklılık görülmekle beraber istatistiksel anlam yoktu. Kardia lokalizasyonlu olgularda gen amplifikasyonu %57,1 oranında iken kardia dışı lokalizasyonlu olanların %35' inde gen amplifikasyonu mevcuttu (p=0,397). Kardia lokalizasyonlu olgularımız literatürde rapor edilen gastroözofageal bölge kanserlerine göre çok daha düşük HER-2/neu pozitiflik oranlarına sahip olmakla beraber kendi serimiz içinde daha yüksek HER-2/neu pozitiflik oranları göstermekteydi.

HER-2/neu pozitifliği, literatürde aksi yönde bildirimler de bulunmakla beraber, mide kanserlerinde genelde daha kötü prognoz, daha agresif klinik seyir ve daha kısa sağ kalım süreleri ile ilişkili bulunmuştur (85, 89, 92, 94, 104-106).

Tüm bu verilerin değerlendirilmesi ile bir faz III, randomize klinik çalışmada trastuzumab, flupirimidin/platinium bazlı tedaviye eklenerek HER-2/neu pozitif olan ilerlemiş mide veya gastroözofageal bölge kanserli geniş bir hasta grubunda (584 olgu) analiz edildi. ToGA çalışması (Trastuzumab for GAstric cancer) olarak adlandırılan bu çalışmanın ilk sonuçlarına göre trastuzumab ortalama sağ kalım süresini yaklaşık 3 ay kadar uzatmaktaydı. Bunun da ötesinde daha yüksek HER-2/neu pozitiflik durumlarında (HER-2/neu skor 3+ ya da skor 2+/FISH +) ortalama sağ kalım süresi 5 aydan biraz daha fazla uzamaktaydı (107, 108). Bu sonuçlardan sonra metastatik mide ve gastroözofageal bölge kanserlerinin tedavisi için trastuzumabın protokole eklenmesi önerildi (109). Bu temelde mide kanserlerinde HER-2/neu geni durumunun doğru bir biçimde değerlendirilmesi önem kazandı. Mide kanserlerinde HER-2/neu durumunun saptanması için İHK primer yöntem

olarak kabul edilirken İHK skor 2+ olgularda gen amplifikasyon durumunu kesinleştirmek için İSH yöntemleri uygulanmaktadır.

Faz III ToGA çalışması içinde HER-2/neu İHK skorlama metodu ayrı bir validasyon çalışması olarak gerçekleştirildi (62). Burada 168 mide kanserli olguda İHK ve FISH sonuçları korele edilerek analizler yapıldı. Bu çalışmada meme kanserlerinde uygulanan HER-2/neu İHK skorlama yöntemi ile mide kanseri tümör dokularında skorlama yapıldıktan sonra FISH sonuçları ile karşılaştırıldı. Bu çalışmada İHK skor 3+ olguların (18 olgu) tamamı FISH + iken skor 0 olan 112 olgunun sadece 4' ü FISH pozitif idi. İHK skor 2+ olan 9 olgu FISH (-) iken 5 olgu FISH (+) idi. Skor 1+ olan 24 olgunun ise sadece 2' sinin gen amplifikasyonu gösterdiği saptandı. Meme kanserleri için HER-2/neu İHK skorlama sistemleri arasında HerceptTest™ (Dako Denmark A/S, Glostrup, Denmark) sıklıkla kullanılmaktadır. Burada tümör hücrelerinde membranöz immünreaktivite paterni değerlendirilmektedir. Skorlama, immünreaktivite yoğunluğunun komplet ya da inkomplet olup olmadığına ve boyanan hücrelerin oranına göre yapılmaktadır. İHK skor 2+ olgular “sınırdaki pozitif” kabul edilip FISH, CISH veya SISH yöntemleri ile gen amplifikasyonu için daha kesin sonuç alınmak üzere yeniden değerlendirilmektedir. Altı çizilmesi gereken durum, meme kanseri için kullanılan bu skorlama sisteminin diğer tümörler için birebir uygulanmasının doğru olmayacağına dikkate alınması gerektiğidir. Hofmann ve ark buradan hareketle İHK skor 2+, 1+ ve 0 olan ancak gen amplifikasyonu gösteren 11 olguyu tekrar daha detaylı değerlendirdiklerinde İHK boyanma paternlerinde ve boyanan hücrelerin oranlarında bazı farklılıkların olduğunu ve bu bulgulara dayanarak ilave skorlama parametrelerinin dikkate alınması gerektiğini ileri sürdüler. Buna göre olguları 3 gruba ayırdılar. Birinci grupta kuvvetli membranöz ekspresyon gösteren ancak bu hücrelerin %10' un altında olduğu 3 olgu yer almaktaydı. Bu olgular meme kanseri HER-2/neu skorlama sistemine göre İHK skor 0 olgulardı ve skor 0 meme kanseri olgularının neredeyse tamamı FISHnegatif olarak sonuç vermekte idi. Ancak söz konusu bu olgularda gen amplifikasyonu saptanmaktaydı. Bu olguların tümör dokularında kuvvetli HER-2/neu ekspresyonu gösteren (skor 3+) küçük, 4-5 hücrelik koheziv tümör hücre klonları dikkati çekmekteydi. Bu hücre klonları toplamda tümör dokusunun %10' unu oluşturmaktan çok uzaktı. Bu durum tümör dokusundaki

heterojenite ile açıklandı. Gerçekten de mide kanseri tümör dokularının meme kanseri tümör dokularına göre daha heterojen oldukları saptanmıştır. Heterojenite oranı meme kanserlerinde %1,4 iken mide kanserlerinde heterojenite oranının %4,8 düzeyinde olduğu gösterilmiştir. İkinci grupta orta şiddette immünreaktif, inkomplet basolateral ya da lateral membranöz boyanma gösteren 7 olgu vardı. Meme kanseri skorlama sistemine göre bu olgular parsiyel membranöz boyanma nedeniyle skor 0 ya da skor 1+ kategorilerde yer almaktaydı. Ancak bu özellikteki 7 olgunun 2' sinde gen amplifikasyonu mevcut idi. Üçüncü grupta orta şiddette immünreaktif, komplet membranöz boyanma gösteren 15 olgu yer aldı. Bu olgular meme kanseri skorlama sistemi temelinde skor 2+ olguları. Bu olguların 5' inde gen amplifikasyonu saptandı (62).

Bu sonuçlardan hareketle meme kanserlerinde halen kullanılmakta olan HercepTest™ skorlama sisteminin mide kanserlerine de uygulanabileceği ancak bazı revizyonların yapılmasının da gerektiği anlaşılmaktaydı. Parsiyel membranöz boyanma ile %10 eşik değerinin çok altında olmakla beraber kuvvetli komplet membranöz boyanma gösteren hücre klonlarının varlığının da skorlama sisteminde dikkate alınması önerildi. Gastrik kanser skorlama sisteminde dikkate alınması gereken birinci farklı durum tümörün biyolojik kökeni nedeniyle inkomplet membranöz immünreaktivite idi. Meme kanseri hücrelerine göre tipik "U" biçimli pozitif membranöz boyanma mide kanserlerinde dikkat çekiciydi. Bu farklılık mide mukozasının glandüler formasyonu nedeniyleydi. Mide kanseri hücreleri tipik olarak basolateral membranöz boyanma karakteristiği göstermektedir. Luminal kenar boyanması görülmez. Bundan dolayı mide kanserlerinde basolateral membranöz boyanmanın komplet membranöz boyanma ile aynı kategoride değerlendirilmesine karar verilmiş olup %10' nun üzerindeki tümör hücresinde bu karakterdeki membranöz boyanmada İHK skorunun 2+ ya da 3+ olacağını belirleyen parametre boyanma şiddeti olarak tayin edilmiştir (62).

İkinci farklı durum olan ve tümör heterojenitesinden kaynaklanan skor 3+ tümör hücre klonlarının gen amplifikasyonunu belirleyici özellikte olması nedeniyle özellikle mide endoskopik biyopsilerinde %10 eşik değerinin uygulanmaması gerektiğine karar verildi. Rezeksiyon materyallerinden elde edilen primer tümör

dokularında %10 eşik değeri, skor kategorilerini belirlemek için korundu. Küçük, koheziv, HER-2/neu skor 3+ tümör hücre klonlarının yaygın HER-2/neu skor 3+ olgulara göre trastuzumaba yanıtta ne gibi farklılıklara yol açtığına gösterilmeye ihtiyacı bulunmaktadır (62).

Hofmann ve ark 168 mide kanseri olgusunda gerçekleştirdikleri HER-2/neu skorlama sistemi validasyon çalışmasında (62) meme kanseri için kullanılan sistemin birebir uygulanması ile İHK ve FISH sonuçları arasındaki uyum oranının %93,5 gibi yüksek bir seviyede çıktığını bildirdiler. Validasyon çalışmalarında skorlama sisteminde yaptıkları revizyonlar neticesinde 11 FISH+/İHK skor 0/1+/2+ mide kanseri olgusunun 10' ununu skor 3+ kategoriye taşımışlardı. Doğal olarak revize ettikleri HER-2/neu skorlama sistemi ile elde ettikleri İHK sonuçlarının FISH sonuçları ile uyum oranı daha da yükselmiş olmalıydı. Ancak raporlarında revize sistemin uyum oranını bildirmemişlerdi. Revize sisteme göre İHK skor 0 olan 109 olgunun sadece 1' i FISH+ iken skor 1+ olan 22 olgunun tamamı FISH negatif sonuç verdi. Skor 3+ olan 28 olgunun hepsi FISH pozitif iken skor 2+ olan 9 olgunun tamamı da gen amplifikasyonu göstermemekteydi. Revize sistemle diğer skor kategorilerinde ayrı ayrı FISH sonuçları ile yüksek bir uyum göze çarparken skor 2+ kategoride yer alan 9 olgunun tamamının FISH negatif olması sorgulanması gereken bir durum olarak gözükmektedir.

ToGA çalışması kapsamındaki olgulardan seçilen 168 olgu üzerinde gerçekleştirilen HER-2/neu skorlama sistemi validasyon çalışması ile elde edilen revize skorlama sistemi ToGA çalışması kapsamındaki 3807 hasta üzerinde uygulandığında İHK ve FISH sonuçları arasındaki uyum %87,5 olarak rapor edildi. Bu çalışmada HER-2/neu pozitiflik oranı (İHK skor 3+ ve skor 2+/FISH+ olgular) %22,1 idi. HER-2/neu pozitifliği gastroözofageal bileşke kanserlerinde mide kanserlerine göre daha yüksek olarak izlendi (%33' e karşı %21). İntestinal tip kanserler diffüz tipe göre belirgin derecede daha yüksek oranda pozitiflik göstermekteydi (%32,2' ey karşı %6,1) (110). Bizim çalışmamızda da kardial lokalizasyonlularda HER-2/neu pozitiflik durumu daha yüksek bir oranda görülmekle beraber skor 2+ ve skor 3+ kategorilere düşen olgu sayılarının çok az olması hem de FISH analizinin sınırlı sayıda olguda, sadece immün ekspresyonlu 21

olguda gerçekleştirilebilmiş olması nedeniyle sonuçlarımızı ihtiyatla karşılamamız gerekmektedir.

Hofmann ve ark' nın validasyon çalışmasından sonra revize skorlama sisteminin FISH sonuçları ile uyumluluğunu ve tekrarlanabilirliğini analiz eden başka çalışmalar da yapılmış olup bu çalışmaların bir kısmında meme kanseri için uygulanan skorlama sisteminin birebir mide kanseri serilerinde uygulandığı çalışmaların sonuçları ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Barros-Silva ve ark 463 mide kanseri olgu serisinde meme kanseri için uygulanan skorlama sistemini birebir kullanarak yaptıkları analizde skor 2+ olguların %3,9, skor 3+ olguların %5,4 oranında saptandığını rapor ettiler (111). ToGA çalışmasında aynı skorlara karşılık gelen oranlar ise sırasıyla %12 ve %11 idi ve her bir skor kategorisindeki oranlar, Barros-Silva ve ark' nın oranlarına göre yaklaşık 2 kat yüksekti (108). Yine meme kanseri skorlama sisteminin birebir kullanıldığında bir diğer çalışmanın sonuçlarına göre skor 2+ ve skor 3+ olguların oranı sırasıyla %1,6 ve %3,2 olarak rapor edildi (112). Revize skorlamanın kullanıldığı bir başka çalışmada da skor 2+ ve skor 3+ olguların oranı %4 ve %13 olarak saptanmaktaydı (113). Bu sonuçlardan, mide kanserlerinde meme kanseri skorlama sistemi revize edilmeden kullanılırsa %50 gibi bir oranda yanlış negatifliğin söz konusu olduğu anlaşılmaktadır. Trastuzumab tedavisinden fayda görecektir olguların atlanmaması için FISH analizi primer yöntem olarak kabul edilirse çok az sayıda skor 3+ olgunun atlandığı ancak bu sefer de gen amplifikasyonu olduğu halde tedaviye yanıtız olguların oldukça yüksek bir oranıyla karşılaştığı yine ToGA çalışması sonuçlarından görülmektedir (107, 108).

Rüschoff ve ark (114), pre-ToGA (İHK validasyon çalışması) (62) ve ToGA çalışmalarından (110) sonra kendi validasyon çalışmalarında iki farklı ticari marka ve klonda antikorun duyarlılığını, FISH ile uyumunu analiz ettikten sonra farklı merkezler arasında uyumluluk ve tekrarlanabilirlik analizlerini gerçekleştirdiler. Onların sonuçlarına göre her ikisi de FDA onaylı ve yaygın olarak kullanılan Hercep Test™ (Dako Denmark A/S. Glostrup, Denmark) ve Pathway ® HER2/neu (4B5) (Ventana Medical Systems SA, Illkirch, France) antikorları analiz edildiğinde farklı merkezler arasında skor uyumunun 4B5 antikoru ile daha yüksek seviyede olduğu saptandı (%44,8' e karşı %37,9). Bu çalışmada ayrıca FISH pozitifliğinin İHK skor

2+/3+ durumu ile daha yüksek oranda ilişkisi 4B5 antikoru ile saptandı. FISH+ 8 olgunun 5' i 4B5 antikoru ile skor 2+/3+ İHK gösterirken Hercep Test™ ile sadece 2 olgu skor 2+/3+ idi. Geri kalan 6 olgu İHK ile belirsiz kategoride yer almaktaydı. Rüschoff ve ark, çalışmalarının birinci ayağını oluşturan 30 olgudaki bu ilk analizlerinden, 4B5 antikorusunun daha güvenilir olduğu sonucuna vardılar (114). Çalışmalarının ikinci ayağı olan gözlemciler arası tekrarlanabilirlik ve gen amplifikasyonu ile İHK sonuçlarının uyumluluğu analizinden önce HER-2/neu İHK değerlendirmesinde tuzak durumlar ve kurallar belirlendiler. Bunlardan birincisi HER-2/neu ekspresyonunun midede intestinal metaplazi alanlarında ve ülser/erozyon komşuluğundaki reaktif epitelyal alanlarda da görülebileceğiydi. Bir diğer durum %10' un altındaki ekspresyonlarda 5' den az sayıdaki tümör hücrelerinde belirgin intersellüler boyanma yerine perisellüler, granüler boyanmanın yanlış pozitifliğe yol açmasıydı. Bir diğer yanlış pozitif skorlamaya yol açan durum, diffüz sitoplazmik boyanma idi. Bu gözlemlere bağlı olarak endoskopik mide mukoza biyopsilerinde HER-2/neu skor 3+ diyebilmek için en az 5 boyanmış tümör hücresinden oluşan hücre klonun görülmesi şartını getirdiler. Boyanmış hücre sayısı 5' den az olduğunda gözlemciler arası görüş birliğinin düşük kaldığını saptadılar. En az 5 tümör hücresinde belirgin membranöz boyanmanın komplet ve basolateral ya da hücre-hücre temas yüzünde lateral karakterde olması endoskopik biyopside skorlama yapılabilmesi için gerekli durum olarak kabul edildi. Herhangi bir biyopsi materyali tipinde (rezeksiyon ya da endoskopik) %10' un altındaki herhangi bir oranda kuvvetle spesifik boyanmış tümör hücrelerinin varlığında in situ hibridizasyon ile gen durumunun teyit edilmesinin gerekli olduğunu ve böylelikle yanlış negatifliklerin önüne geçilebileceğini ileri sürdüler (115). Boyanmanın bazal membranda tartışmalı karakterde olması (sınırları net olmayan kalın veya granüler karakterde) veya tek izole bir hücrenin buruşuk kenar özelliğinde çevrelenerek boyanmasının değerlendirme dışı tutulması gerektiği ileri sürülmüştür. Bu şekilde izole, koheziv olmayan boyanmış hücrelerin skorlama dışı tutulması çoğu kez nonspesifik membranöz boyanma gösteren ancak FISH negatif olan taşlı yüzük hücrelerini de kapsar. Yine glandın luminal kenarında, intersellüler belirgin boyanma ile ilişkili olmayan herhangi bir karakterdeki boyanma da artifisiyel karakterde kabul edilmiş olup skorlama dışı tutulması gerektiği ileri sürülmüştür (114).

Rüschhoff ve ark HER-2/neu İHK değerlendirmesinde pratik yaklaşım geliştirmek amaçlı daha güncel olan bir diğer makalelerinde kötü tespitten kaynaklanan ezilme, büzülme artefaktları, nonspesifik boyanmalar (sitoplazmik ve/veya nükleer boyanma) ve normal-metaplastik mukozal boyanmaların skorlama dışı tutulması veya in situ hibridizasyonla yeniden analiz edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (115). Boyanma yoğunluğunun yanında spesifik membranöz boyanmanın da dikkate alınarak yapılan skorlamalarda gözlemciler arası uyumun belirgin şekilde düzeldiğini saptayan Rüschhoff ve ark skorlamada kolaylık sağlayacak bir yöntem olarak mikroskop büyütmesinin dikkate alındığı bir algoritmayı da geliştirdiler. Büyütme kuralı (magnification rule) dedikleri bu algoritmaya göre; kuvvetli membranöz boyanmanın teyit edilmesi için küçük büyütme (x2.5-5) yetiyor ise olgu skor 3+ olarak sınıflandırılmakta, membranöz boyanmanın kesinleştirilmesi için x40 büyütme gerekiyor ise olgu skor 1+ kategoride değerlendirilmekteydi. Eğer x10 ve x20 büyütme ile membranöz boyanma kesin olarak saptanıyor ise olgu skor 2+ kategoride yer almaktaydı. Aynı çalışmada gözlemciler arası tekrarlanabilirlik analizi 4B5 antikoruna ile boyanan 547 olguda gerçekleştirildi. Skorlar arası tam uyum olguların %92,5' inde elde edilirken sadece 5 olguda belirgin uyumsuzluk vardı. Bunun nedeni de bu olgularda değerlendirilebilir tümör hücrelerinin sayısının 5'den az olmasıydı (114, 115).

Rüschhoff ve ark' nın çalışmasının ikinci ayağı 447 mide kanseri olgusunda validasyon çalışması olup ortalama HER-2/neu pozitiflik oranı %22,8 olarak bulundu (114). Bu ToGa çalışmasında elde edilen %22,1' e çok yakın bir orandı. Aynı çalışmada 152 olgulu bir seride FISH analizi gerçekleştirildi ve skor 3+ olguların tamamı gen amplifikasyonu gösterirken skor 2+' lerin %32' si, skor 1+'lerin %5' inde gen amplifikasyonu saptandı. Gen amplifikasyonlu skor 2+ ve 1+ olguların büyük kısmındaki amplifikasyon düşük seviyeli amplifikasyondur. Skor 3+ olguların içinde ise düşük seviyeli amplifikasyon gösteren olguların oranı %16 idi. Rüschhoff ve ark bu sonuçlardan 4B5 antikorunun en azından HercepTest™ kadar sensitif olduğunu ve daha yüksek laboratuvarlar arası uyum gösterdiğini ve ayrıca skor 3+ olgularda FISH pozitifliği ile daha kuvvetli bir ilişkide olduğunu ileri sürdüler (114). Bizim çalışmamızda kullandığımız HER-2/neu primer antikoruna ile elde ettiğimiz İHK skorlarının FISH sonuçları ile karşılaştırmasında skor 2+ ve skor 3+ olguların

tamamı gen amplifikasyonu gösterirken skor 1+ kategorideki olguların %14,3' ü (2 olgu) FISH pozitif. Skor 0 olgulara FISH analizini uygulayamadığımız için skor 0 kategorideki olguların ne kadarında gen amplifikasyonu olduğu hakkında veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda HER-2/neu immün ekspresyonu gösteren sadece 21 olguda FISH analizi uygulandı. Skor 2+ grupta sadece 1 olgu yer aldığından sağlıklı bir yorum yapmak mümkün değildi. Ancak skor 2+ ve skor 3+ olguları bir kategoride toplarsak kuvvetli HER-2/neu immün-ekspresyonlu 7 olgunun tamamında gen amplifikasyonu saptadığımızı ifade etmemiz gerekir. Skor 1+ olgularımızı irdelediğimizde ise 14 olgunun 2' sinde (%14,3) gen amplifikasyonu mevcuttu. Skor 1+ grup için gen amplifikasyon oranımız biraz yüksek kalmaktaydı. FISH analizinin sınırlı sayıda olguda uygulanması, yorum yapmamızı sınırlamakla beraber sonuçlarımıza göre skor 2+/3+ grupta FISH sonuçları ile uyumluluk oranı %100 iken skor 1+ grubun FISH sonuçları ile uyumluluğu %85,7 seviyesinde idi.

ISH (in situ hibridizasyon) yöntemi olarak özellikle FISH ve SISH yöntemleri önerilmektedir. HER-2/neu İHK skor 2+ olgular için İSH yöntemi ile gen durumunun kesinleştirilmesi kuvvetle önerilmektedir. İSH yöntemi olarak SISH yönteminin FISH yöntemine bazı üstünlükleri söz konusudur. Öncelikli olarak SISH parlak sahada çalışma imkânı sağlayarak heterojen tümör dokusunda HER-2/neu gen amplifikasyon odağının hızlıca saptanmasına olanak tanır (115). SISH ve FISH uyumluluğunu araştıran bir çalışmada her iki yöntem arasındaki uyumun %95,3 gibi yüksek bir düzeyde olduğu saptandı (116). SISH yönteminin bir diğer avantajı sinyallerin solması veya kaybolması riski olmaksızın preparatların daha uzun süreli arşivlenmesine imkân vermesidir. İHK boyamanın analizde ilk yöntem olarak kullanılması, heterojen tümör dokusunda HER-2/neu pozitif bölgenin saptanması ile İSH yönteminin uygulanacağı bölgenin doğru bir şekilde seçilmesi sağlanır. FISH ve SISH sonuçları en az 20 tümör hücre nükleusunda sayılan HER-2/neu gen sinyalinin kromozom 17 sinyaline oranı olarak ifade edilir. Mide ve gastroözofageal kanserlerde HER-2/neu gen amplifikasyonu, bu oranın (HER-2/neu:CEN17) 2 ve üzerinde olduğu durumlarda söz konusudur (115). Dual probeler kullanıldığında değerlendirmeye alınması gereken nükleuslar HER-2/neu:CEN17 oranının 1 ve üzeri olduğu nükleuslar olmalıdır. Tek kromozomun izlendiği nükleuslar monozomik olgulardır (115). İSH örneklerinin değerlendirilmesinde hangi alanda sayımın

yapılacağıın tayini önemlidir. Tüm örnek X20 büyütmede taranarak sayım yapılacak alan belirlenir. Bu tarama, özellikle FISH yönteminde karanlık sahada çalışılacağı için önemlidir. Nükleusların üst üste bindiği, zemin boyanmasının olduğu veya sinyallerin zayıf izlendiği alanlar ile artefaktların olduğu sahalar değerlendirme dışı bırakılarak X40 büyütmede morfolojisi korunmuş, katlantılı olmayan, sinyal seviyesi kuvvetli, üst üste binmemiş, ayrı duran 20 tümör hücre nükleusu sayılması önerilmektedir. Farklı tümör alanlarından değerlendirilebilir nükleusların sayıma dâhil edilmesi ile daha üniform bir skor elde edilecektir. Sınırdaki amplifikasyon değerlerinde (HER-2/neu:CEN17 oranının 1.8-2.2 arasında olduğu durumlar) dokunun başka bir alanında ya da yeni bir tümör doku örneğinde ilave 20 nükleusta daha sayımın yapılması önerilmektedir. Eğer amplifikasyonlu sadece beş hücrelik bir küme mevcut ise 20 hücre değerlendirilerek sonuç elde edilmelidir. Böyle olgularda oranın 2 ve üzeri olması yüksek olasılık dâhilindedir (115).

HER-2/neu:CEN17 oranı yanında total HER-2/neu sinyal sayısı da dikkate alınması gerekli bir durumdur. Oranın 2' ye yakın olduğu sınırdaki amplifikasyon değerlerinde total HER-2/neu geni sayısı 6' nın üzeri ise bu durum HER-2/neu gen amplifikasyonuna işaret etmektedir. Bu tek probe özelliğinde olan kitler için geçerlidir. Eğer HER-2/neu geni sinyal sayısı 4-6 arası ise dual probe test tavsiye edilmekte ve oranın ilave 20 nükleus daha sayılarak belirlenmesi gerektiği ileri sürülmektedir. HER-2/neu geni sinyal sayısının 4' ün altında olması HER-2/neu gen amplifikasyonunun olmadığına işaret etmektedir (115).

Hematoksilen-eozin boyalı tümör kesitlerinin ISH değerlendirmesi yapılırken rehber olarak kullanılması özellikle düşük HER-2/neu:CEN17 oranı durumlarında önemlidir. Aynı zamanda İHK kesitlerinden de faydalanılabilir. Ayrıca düşük oranlarda kromozom 17 polizomisi durumu da akılda tutulmalıdır. Polizomi yorumlanırken dikkat edilmesi gerekli bir diğer durum tüm kromozom 17' nin polizomisinden başka sadece sentromer bölgesinin koamplifikasyonunun söz konusu olmasıdır. ToGA çalışmasına göre kromozom 17 polizomisi (kromozom 17' yi temsil eden sinyallerin sayısının 3 ve üzeri olduğu durum) gen amplifikasyonlu olgular dâhil taranan tüm popülasyonun sadece %4,1' inde saptanmıştır (117).

Bizim çalışmamızda FİSH analizi yaptığımız 21 olgunun 9' unda (%42,9) HER-2/neu:CEN17 oranı 2' nin üzerinde saptandı. Kullandığımız HER-2/neu FİSH kiti dual-color probe özelliğinde idi. Farklı filtre setleri ile sadece HER-2/neu genine ait sinyalleri görebildiğimiz gibi triple filtre ile hem HER-2/neu genine ait sinyalleri (yeşil renkte) hem de kromozom 17 sentromerine ait sinyalleri (turuncu renkte) aynı anda görebildik. Analizi yapılan 21 olguda kromozom 17 polizomisi bulgusuna rastlamadık.

Herhangi bir merkezde mide kanseri olgularında HER-2/neu İHK ve İSH analizlerini uygulamaya başlandığında kaliteyi artırmak ve en yüksek doğrulukla pozitif ve negatif olguları belirlemek için 25-50 arasında değişen bir sayıda olguda İHK ve İSH' nin paralel olarak uygulanarak sonuçların karşılaştırılması önerilmektedir. Meme kanserinde olduğu gibi skor 2+ olguların dışındaki skorlarda İHK ve İSH sonuçları arasındaki uyumun %90' nin üzerinde olması gerektiği ifade edilmektedir (115). Chung ve ark' nın ToGA çalışması temelinde gerçekleştirdikleri bir analizde İHK (Hercep Test™-Dako) ve FİSH (Dako) arasındaki uyum skor 3+ (373 olgu) ve FİSH (+) olgular (354 olgu) arasında %94,9 iken skor 1+/0 olgular (2519 olgu) ile FİSH (-) olgular (2329 olgu) arasında %92,5 olarak bulundu (117). Rüschoff ve ark' nın validasyon çalışması kapsamında analizlerin gerçekleştirildiği merkezlerden birindeki 152 olguda İHK (4B5, Ventana) ve SİSH (Ventana Dual ISH DNA probe Cocktail) sonuçlarının karşılaştırmasında skor 3+ ve skor 1+/0 olguların SİSH sonuçları ile total olarak uyum oranı %98 olarak hesaplanmıştı (114). Bizim primer tümör dokularımızdaki İHK ve FİSH sonuçlarımızın uyumluluğu da %90,5 idi ve oranımız önerilen %90 eşik değeri seviyesindeydi.

ToGa çalışması kapsamındaki farklı hasta ve tümör karakteristiklerine göre HER-2/neu analiz sonuçlarının derlendiği ve yorumlandığı en son yayında (103) mide ve gastroözofageal bölge kanserlerinde HER-2/neu durumu ile ilgili bazı vurgulanması gereken özellikler ifade edilmiştir. Cutsem ve ark gastroözofageal bölge kanserlerinin midenin diğer lokalizasyonlarındaki kanserlerinden etiyolojik ve patogenetik açıdan farklı olduğuna dikkati çekmektedirler. Bu farklılık içinde HER-2/neu pozitifliğinin gastroözofageal bölge kanserlerinde daha yüksek olması da yer

almaktadır. Bu durum bu bölge kanserlerinin çoğunlukla intestinal tipte olması ile açıklanmaya çalışılmıştır (118, 119).

Cutsem ve ark' nın endoskopik biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde HER-2/neu pozitifliği açısından bir farkın olup olmadığına yönelik analizlerinde HER-2/neu aşırı pozitifliğinin endoskopik biyopsilerde az bir farkla daha yüksek bir oranda görüldüğü saptanmıştır (%23,2' ye karşı %19,7) (103). Bu duruma bir açıklama endoskopik biyopsiler ile rezeksiyon materyallerinde farklı cut-off değerlerinin uygulanması gösterilebilir. Rezeksiyon materyali tümör doku örneklerinde %10 ve üzeri tümör hücresinde orta-şiddetli ekspresyon pozitiflik için eşik değer kabul edilirken endoskopik biyopsilerde kuvvetli ekspresyon gösteren 5 koheziv hücre kümesinin pozitiflik için kâfi olması endoskopik biyopsiler lehine bu farkı açıklayabilir (103).

HER-2/neu immün ekspresyonundaki heterojenite ve endoskopik biyopsiler ile rezeksiyon materyallerindeki ekspresyon oranları arasında az da olsa dikkati çeken HER-2/neu pozitiflik oran farkı, endoskopik mukoza biyopsilerinde HER-2/neu analizi için ideal olarak ne kadar mukoza örneğine gereksinim olduğu sorusunu gündeme getirmektedir. Bunun iyi tespit ve doku takip işlemi uygulanmış, tümörü temsil eden 6 ila 8 adet mukoza örneğinde çalışılması kuvvetle önerilmektedir (103). Bir ya da iki mukoza örneğinde yapılacak HER-2/neu analizi, heterojenite nedeniyle gerçek sonucu yansıtmaktan uzak olacaktır. Bir çalışmada HER-2/neu analizi için ideal olarak en az 8 adet mide mukoza örneği gerektiği rapor edilmiştir (120). HER-2/neu analizi değerlendirmesinde hataları azaltmak için bir diğer öneri de parlak saha HER-2/neu analiz tekniklerinin kullanılmasıdır (115). Çalışmamızda 43 olgunun endoskopik mukoza biyopsi örneğinde HER-2/neu İHK analizi gerçekleştirildi. Olguların 37' sinin (%86) mukoza-HER-2/neu skoru skor 0 iken 4 olgunun (%9,3) skor 1+ ve 2 olgunun (%4,7) skor 3+ immün-ekspresyon gösterdiği saptandı. Mukoza biyopsisinde skor 2+ düzeyde immün-ekspresyon hiçbir olguda saptanmadı. Kendi serimizin endoskopik mukoza HER-2/neu aşırı ekspresyon oranı rezeksiyon materyalinde saptanan orandan biraz daha düşük değerde idi. Literatüde ifade edildiği gibi mukoza HER-2/neu İHK pozitifliğimiz primer tümörde saptanan HER-2/neu pozitifliğinden daha yüksek değildi. Aynı olguların rezeksiyon materyali HER-

2/neu İHK skorları ile uyumluluğu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) ve uyumluluk oranımız %95,4 idi. Mukoza-HER-2/neu skor 3+ olan 2 olgunun primer-HER-2/neu skoru da, skor 3+ idi. Mukoza-HER-2/neu skor 0/1+ olan 41 olgunun 39'unun (%95) primer-HER-2/neu skoru da skor 0/1+ kategorisindeydi. Primer tümör odağının gen amplifikasyonu ile de mukoza HER-2/neu durumu karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak sonuçların uyumlu olduğu görüldü. Uyum oranı %80 idi. Mukoza biyopsi örneği skor 3+ olan 2 olgunun gen amplifikasyonu gösterdiği saptanırken skor 0 olgularda gen amplifikasyonunun bulunmadığı görülmüştür. Skor 1+ 3 olgunun ise 2' sinde (%66,7) gen amplifikasyonu dikkati çekmiştir. Hem primer tümör İHK skorları hem de gen amplifikasyonları ile karşılaştırıldığında mukoza biyopsilerinde skor 1+ olarak değerlendirdiğimiz olguların temsil ettikleri tümör dokularının oldukça heterojen olduğu anlaşılmaktadır. Bu mukoza örneklerindeki tümörlerin karşılık gelen rezeksiyon materyallerindeki tümör dokuları her skordan HER2/neu ekspresyonu göstermekte ve %66,7 gibi yüksek bir oranda HER-2/neu geni amplifikasyonu saptanmaktaydı. Bu sonuçlar mukoza biyopsi örneklerindeki skor 1+ ekspresyonların son derece heterojen tümörleri temsil ettiğini ve rezeksiyon materyalleri tüm tümör dokusu kesitlerindeki skor 1+ ekspresyonlar kadar dengeli olmadıklarına işaret eder niteliktedir. Gerçekten de primer-HER-2/neu skor 1+ olgularımızın sadece %14,3' ünde gen amplifikasyonu saptanırken mukoza-HER-2/neu skor 1+' lerde %66,7 oranında FISH pozitifliği görülmesi bunu kuvvetle destekler bir bulgudur. Preoperatif endoskopik mukoza biyopsisi elde edilmiş olan 43 olgumuzun mukoza biyopsi sayıları incelendiğinde olgulardan alınan endoskopik mukoza örneklerinin sayısının 1-14 arasında değiştiği görülmüştür. Olgularımız preoperatif olarak ortalama 6 mukoza örneği ile değerlendirilmiş olup literatürde bu analiz için önerilen mukoza örneği sayısı ile uyumluydu. Bununla birlikte 16 olgunun mukoza örnek sayısı 6' dan daha azdı.

Cutsem ve ark HER-2/neu pozitifliği için coğrafi farklılığa da dikkat çekmişlerdir. Orta-Güney Amerika' da (%16,1), Avrupa ve Asya' ya (sırasıyla %23,6 ve %23,9) göre daha düşük pozitiflik oranını, taranan olgu sayısının daha az olması ile açıklamışlardır (103).

ToGA çalışmasından sonra başka çalışmalarda da mide kanseri olgu serilerinde HER-2/neu pozitifliği, İHK ve İSH yöntemleri arasındaki uyumlar yanında farklı İHK antikorlarının kendi aralarında ve gen amplifikasyon sonuçları ile uyumluluğu, HER-2/neu gen durumunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi ve Trastuzumab tedavisinden fayda görme oranları analiz edildi.

Park ve ark 1091 mide kanseri olgusunda Hercep Test™ (rabbit poliklonal) ve 4B5 (rabbit monoklonal) antikorları ile elde edilen sonuçları karşılaştırdıklarında çok yüksek bir uyum oranı elde ettiklerini rapor ettiler (%96,1, $\kappa=0,785$) (121). Poliklonal antikorların monoklonal antikora göre genelde daha fazla nonspesifik sinyale neden olduğuna inanılmaktadır. Bu çalışmada da Hercep Test™ ile daha fazla oranda (%23,4' e karşı %8,2) nonmembranöz, nonspesifik boyanmanın elde edildiği bildirilmiştir. Hercep Test™ ve 4B5 antikorları arasında İHK skor farklılığının olduğu olgular total uyumu etkilememiştir çünkü skorlar arası farklılık gösteren olgular büyük çoğunluğu skor 0 ve skor 1+ olgulardı (121).

Park ve ark çalışmalarında (121) Hercep Test™ ve 4B5 antikorları ile hem meme kanseri hem de mide kanseri için revize edilmiş skorlama sistemlerine göre olguları değerlendirdiklerinde HER-2/neu pozitif olguların oranlarında belirgin farklılıkların ortaya çıktığını saptadılar. Hercep Test™ yöntemi ile boyanan olgular meme kanseri skorlama sistemi ile değerlendirildiğinde 59 olgunun (%5,6), aynı antikor yönteminde mide kanseri için revize edilmiş skorlama sistemi uygulandığında ise 92 olgunun (%8,73) HER-2/neu pozitif (skor2+/3+) olduğunu saptadılar. 4B5 antikoru kullanıldığında ise bu oranlar sırasıyla %6,53 (68 olgu) ve %11,4 (119 olgu) olarak bulundu. Park ve ark' nın çalışmasında HER-2/neu İHK pozitif olguların oranları ToGA çalışmasında elde edilenlerden daha düşük kalmaktaydı. Park ve ark bu farklılığı hasta karakteristikleri ile açıklamaya çalışmışlardır. Tümör lokalizasyonu ve tümör histolojik tipi bu iki çalışma arasındaki belirgin farktan sorumlu olabilir. Park ve ark' nın çalışmasında diffüz tip mide kanseri olguları büyük çoğunluğu oluşturmakta idi ve distal mide lokalizasyonlu tümörler de tüm olguların yaklaşık yarısına yakındı (121). Park ve ark' nın HER-2/neu pozitif İHK (skor 2+/3+) oranları bizim oranımıza yakındı. Gerekçe olarak ileri

sürdükleri diffüz tip mide kanseri olgu sayısının oransal fazlalığı bizim çalışmamız için de geçerli idi.

Park ve ark' nın çalışmasında (121) gen amplifikasyonunu değerlendirmede kullanılan FISH ve SISH sonuçları arasında da yüksek oranda uyum mevcut idi ($\kappa=0,927$). İHK sonuçları dual-color SISH sonuçları ile de yüksek uyuma sahipti. Çalışmalarında İHK ve SISH arasındaki yüksek uyuma rağmen olguların küçük bir bölümünde skor 0 İHK' ya rağmen gen amplifikasyonu söz konusu idi. Bu olguları irdelediklerinde bunların bir kısmında %10' un altında ekspresyon olduğu için skor 0 olarak değerlendirilmiş olgular olduğunu gördüler. Geri kalan olgular ise tamamen HER-2/neu ekspresyonu göstermeyen ancak gen amplifikasyonu olan olgulardı. HER-2/neu gen amplifikasyonu ile ekspresyonunu karşılaştıran bir çalışmada gen amplifikasyonunun homojen olduğu olgularda bile protein ekspresyonunun heterojen olabileceği rapor edilmişti (113). Bu heterojenitenin posttranskripsiyonel mekanizmalar ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Mide kanserlerinde HER-2/neu protein ekspresyonu ile gen amplifikasyonu arasındaki bu uyumsuzluğun önemi trastuzumab ile tedavide kendisini göstermektedir. ToGA çalışmasının sonuçları gen amplifikasyonu gösteren ancak İHK skor 0 veya skor 1+ ilerlemiş mide kanseri olgularının trastuzumab tedavisinden gen amplifikasyonlu ve skor 2+/skor 3+ olgular kadar fayda görmediğine işaret etmektedir (108). Bundan dolayı mide kanserlerinde trastuzumab tedavisinde HER-2/neu protein aşırı ekspresyonu gen amplifikasyonuna göre daha önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. İHK, sadece HER-2/neu protein ekspresyonunu tayin etmek için değil fakat aynı zamanda HER-2/neu gen amplifikasyon durumunun daha ileri düzeyde değerlendirmesinin gerekli olup olmadığını belirlemek için bir tarama aracı olarak da hizmet etmektedir.

Park ve ark HER-2/neu pozitif olgular ile negatif olgular arasında sağ kalım süresi açısından fark bulunmadığını rapor ettiler (121). Bu durum HER-2/neu pozitif hastaların kötü prognostik özelliklere sahip oldukları bilgisi ile çelişen bir durumdur. Literatürde HER-2/neu pozitifliğinin kötü prognoz ve daha agresif hastalıkla ilişkili olduğunu rapor eden çalışmalar (89, 92, 122-124) yanında az da olsa HER-2/neu aşırı ekspresyonunun mide kanserinde kötü prognostik etkisini tartışmalı bulan ya da olumlu bir prognostik faktör olduğunu ileri süren çalışmalar da literatürde yer

almaktadır (125-128). Jorgensen ve ark' nın derleme makalesinde (97) 1991-2011 yılları arasındaki 100 ve üzeri mide kanseri olgusunda gerçekleştirilmiş HER-2/neu pozitifliğinin prognozla ilişkisini araştıran 39 makale analiz edilmiştir. Bu 39 çalışmanın 15' inde (%39) HER-2/neu pozitifliği kısa sağ kalım süreleri ile ilişkili bulunurken 13 çalışmada (%33) HER-2/neu pozitifliği olumsuz klinikopatolojik parametreler ile ilişkili bulunmuştur. Kalan 11 çalışmada ise HER-2/neu pozitifliğinin ne kısa sağ kalım süresi ne de olumsuz klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi saptanmamıştır. İHK analizi içeren çalışmaların %72' si (28 çalışma) HER-2/neu pozitifliğini kısa sağ kalım süresi/olumsuz klinikopatolojik özellikler ile ilişkili bulurken İSH yöntemlerini kullanan çalışmaların %63' ü (8 çalışmanın 5' i) gen amplifikasyonunun olumsuz prognostik özellikler ile ilişkili olduğunu rapor etmekteydi. Jorgensen ve ark' nın kapsamlı derleme makalesi, 20 yıllık bir süreçte yayımlanmış ve geniş olgu serilerini içeren çalışmaların sonuçlarına göre HER-2/neu aşırı ekspresyonu/amplifikasyonunun çoğunlukla olumsuz bir prognostik gösterge olduğuna işaret etmekteydi (97).

Kendi çalışmamızda HER-2/neu durumunun sağ kalım süresine etkisini analiz ettiğimizde aşırı ekspresyon ve gen amplifikasyonunun sağ kalım süresinde anlamlı bir azalmaya neden olmadığını saptadık. HER-2/neu skor 2+/3+ olan 7 olgunun ortalama sağ kalım süresi 675 gün iken skor 0/1+ 102 olgununki 558 gün idi. Beklenenin tersi bir durum söz konusu idi. HER-2/neu aşırı ekspresyonu durumunda ortalama sağ kalım süresi bizim verilerimize göre istatistiksel anlam olmamakla beraber uzamaktaydı. Gen amplifikasyonu durumuna göre ortalama sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında da gen amplifikasyonu olmayan olguların (12 olgu) ortalama sağ kalım süresi 544 gün iken FİSH pozitif (9 olgu) olguların 678 gün idi. FİSH analizi sonucuna göre de beklenenin tersi bir durum söz konusuydu. Daha doğru bir analiz yöntemi olarak Kaplan-Meier yöntemi ile sağ kalım ortanca değerleri analiz edildiğinde gen amplifikasyonlu olguların 215 gün, FİSH negatif olguların ise 260 günlük bir sağ kalım ortanca değerine sahip olduğu görüldü. HER-2/neu gen amplifikasyonu ile sağ kalım süresinde bir miktar azalma dikkati çekmekle fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Burada üzerinde tekrar durulması gereken bir durum FİSH analizi ile değerlendirilen olguların sayısının sadece 21 olmasıydı. Sınırlı sayıda olguda yapılan analiz temelinde sonuçların ihtiyatla yorumlanması

gerekmektedir. HER-2/neu İHK sonuçlarına göre Kaplan-Meier ile sağ kalım ortanca değerleri karşılaştırıldığında ve sağ kalım eğrisi incelendiğinde çalışma grubunun tamamı (109 olgu) irdelenmiş olacağı için daha gerçeğe yakın sonuçlardan bahsedebiliriz. Skor2+/3+ olguların (7 olgu) tamamı gen amplifikasyonu gösterdiğinden bu 7 olgu hem immün-ekspresyon hem de gen amplifikasyonu açısından HER-2/neu pozitif olgu olarak kabul edilebilir. Diğer iki FISH pozitif olgumuzun İHK skorları skor 1+ olduğu için pratik anlamda HER-2/neu durumu için tartışmalı, sorgulanabilir olgulardı. Geri kalan skor 0 olgularda FISH analizi yapılmamış olmasına rağmen immün-ekspresyonları yok ya da minimal düzeyde olduğu için bunlar HER-2/neu durumu için pratik olarak negatif kabul edebileceğimiz olgulardı. Dolayısıyla olgularımızın %6,4' ünü (çalışmamızın HER-2/neu pozitiflik oranı) meydana getiren bu 7 olgunun sağ kalım ortanca değeri ile geriye kalan HER-2/neu negatif 102 olgunun sağ kalım ortanca değeri arasında fark çıkmamasını, salt FISH analizi sonucuna göre daha güvenilir olarak kabul edebiliriz. Yine de HER-2/neu pozitif (skor2+/3+/FISH+) olgu sayımızın düşüklüğü ve serimizde diffüz tip kanser olgularının oranının yüksek olması sağ kalım üzerine HER-2/neu durumunun etkisini yorumlamamızı sınırlandıran faktörlerdi. Bununla beraber HER-2/neu durumunun prognoz üzerine olumsuz etkisi olan klasik histopatolojik parametrelerle de ilişkisi saptanmadı. Gen amplifikasyonu sadece tümör histolojik tipi ile ilişkili idi. FISH pozitif olan 9 olgunun tamamı intestinal tipte adenokarsinoma olgusuydu. Tümör diferansiyasyonu ise gen amplifikasyonu ile ters korelasyon göstermekteydi. HER-2/neu gen amplifikasyonu grade I ve grade II olgularda yoğunlaşmakta buna karşın FISH analizi yapılan grade III olgulardan (8 olgu) sadece 1' inde (%12,5) gen amplifikasyonu saptanmaktaydı. FISH analizi yapılan olgu sayısı sınırlı olmakla beraber çalışmamızda HER-2/neu durumunun olumsuz prognostik parametrelerle de ilişkisi görülmemekteydi. Shan ve ark da çalışmalarında (129) HER-2/neu pozitifliğinin tümör invazyon derinliği, lenf düğümü ve uzak metastaz ile ilişkili olmadığını, tek anlamlı korelasyonun tümör diferansiyasyon derecesi ile görüldüğünü bildirdiler. İyi ve orta diferansiye tümörlerin daha yüksek oranlarda HER-2/neu ekspresyonu gösterdiğini çalışmalarında saptadılar. Diğer bir çok çalışmada HER-2/neu aşırı ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (130-133). HER-

2/neu ekspresyonunun tümör çapı, ekspansiv büyüme paterni, serozal invazyon ve lenf düğümü metastazı ile pozitif yönde korele olduğunu gösteren çalışmalar (92, 100, 111, 134-138) yanında HER-2/neu ekspresyonunun yaş, tümör çapı, grade, histolojik tip, tümör invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf düğümü metastazı ve sağ kalım süresi ile ilişkisinin bulunmadığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur (87, 100, 104, 111,125, 126, 139-142).

Moelans ve ark (143) daha genç yaşta tanı alan (<45 yaş) erken başlangıçlı mide kanserlerini, geç başlangıçlı (>45 yaş) mide kanserleri ile HER-2/neu aşırı ekspresyonu/amplifikasyonu açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında belirgin farklılıkların olduğunu saptadılar. Erken yaşta başlayan hiçbir mide kanseri olgusunda aşırı HER-2/neu immün ekspresyonu (skor 3+) görülmezken gen amplifikasyonu, olguların sadece %2' sinde görüldü. Geç başlangıçlı olgularda ise aşırı ekspresyon ve gen amplifikasyon oranları sırasıyla %7 ve %8 idi. Erken yaşta ortaya çıkan mide kanserlerinin geç başlangıçlı olanlardan farklı bir moleküler ekspresyon profiline sahip olduğu bilgisi Moelans ve ark' nın çalışmasında elde edilen daha düşük HER-2/neu pozitiflik ve amplifikasyon oranları ile uyumluydu. Moelans ve ark' nın çalışmasında bu sonuca destek verecek nitelikte bir diğer bulgu erken başlangıçlı olguların tümör histolojik tiplerinin ağırlıklı olarak diffüz tipte olmasıydı (143). Serimizde 45 yaşından genç sadece bir olgu bulunmaktaydı. Tümör histolojik tipi diffüz olan olgunun HER-2/neu İHK ve FİSH sonuçları da negatif idi.

Shan ve ark (129) Çin' de 1463 mide ve gastroözofageal kanser olgusunda gerçekleştirdikleri çalışmalarında HER-2/neu aşırı ekspresyon oranını %9,8 olarak rapor ettiler. Çin' de gerçekleştirilmiş 3 ayrı mide kanseri olgu serisinde de skor 3+ olguların oranı sırasıyla %9, %6,9 ve %5,8 olarak rapor edildi (100, 130,144). ToGA çalışmasındaki rezeksiyon materyallerinde skor 3+ olguların oranı yaklaşık %10,4 seviyesindeydi (110). Shan ve ark çalışmalarında İHK ve FİSH sonuçları arasında yüksek düzeyde uyumluluk (%98,5) olduğunu bildirdiler. Çin de gerçekleştirilmiş bir diğer çalışmada da (100) bu orana yakın bir değerde (%94,5) uyumluluk saptanmıştı. ToGA çalışmasındaki FİSH-İHK uyumluluğu %87,2 olarak rapor edilmişti. Aradaki belirgin farklılığın bir nedeni olarak çalışılan materyal tipi gösterilmiştir. ToGA çalışmasında kullanılan materyal hem endoskopik biyopsi hem de rezeksiyon

materyalleri idi. Biyopsi materyallerinde HER-2/neu pozitifliği ve amplifikasyonu daha yüksek oranlarda saptanmaktaydı (110). Çalışmaların çoğunda endoskopik biyopsiler ya da doku mikroarrayler (DMA) kullanılarak analizler yapılmaktaydı. Böyle çalışmalarda uyum oranları %90' lara çok yakın veya üzerinde çıkmaktaydı (99, 101, 131). HER-2/neu ekspresyonunu tüm tümör kesiti ve DMA' da değerlendiren bir çalışmada skor 2+'lığın tüm kesitte değerlendirildiğinde DMA' ya göre yaklaşık yarısı oranında saptandığı dikkati çekmekteydi (102). Tüm tümör kesitlerinin kullanıldığı diğer bazı çalışmalarda da (86, 104, 111) daha düşük HER-2/neu ekspresyonları elde edildiği rapor edilmişti. DMA ve tüm kesitte iki ayrı çalışma grubu oluşturularak HER-2/neu pozitifliğinin değerlendirildiği daha yeni bir çalışmada sırasıyla %4 ve %9 oranlarında HER-2/neu aşırı ekspresyonu saptandığı rapor edildi (127). Tümör heterojenitesi ve DMA için yapılan örnekleme hataları bu farkın nedeni olarak gösterilmektedir. Mide kanserlerinde HER-2/neu aşırı ekspresyonu/amplifikasyonu heterojenitesini araştıran başka çalışmalar da mevcuttur. Marx ve ark (113) DMA bazlı çalışmalarında mide kanserlerini HER-2/neu amplifikasyonu açısından homojen bulmuşlardı. Buna karşın Grabsch, Hofmann ve Billious mide kanserlerinin heterojenitesi üzerinde görüş birliğindeydi (62, 127, 145). Hofmann ve ark' nın (62) mide kanserlerinde heterojenite oranı olan %4,8' e karşı Lee ve ark (146) HER-2/neu için heterojenitenin çok daha yüksek bir oranda olduğunu (%50) rapor ettiler. Bununla birlikte çalışmalarda heterojenitenin ne olduğu irdelendiğinde net bir tanımlama görülmemekteydi. Hofmann ve ark heterojenite için %4,8 oranını rapor ettikleri çalışmalarında heterojeniteyi tanımlamamışlardı. Lee ve ark (146) rezeksiyon materyallerinde skor 2+/3+ klonların oranını <%33, %33-66 arası ve >%66 olarak sınıflandırarak heterojeniteyi karakterize ettiler. Skor 2+/3+ klonların %66' dan az görüldüğü olgular HER-2/neu ekspresyonu için heterojen kabul edildi. Grabsch ve ark, Lee ve ark' ninkine benzer şekilde immünreaktif tümör hücrelerini kantifiye ettiler (127). Cutsem ve ark' nın ToGA çalışması kapsamındaki raporlarında (103) heterojenite, HER-2/neu ekspresyonunun tümör hücrelerinin %30 ve altında görülmesi şeklinde tanımlanmıştı. Bu temelde ToGA çalışması kapsamındaki 584 olgunun 294' ü (%50,3) HER-2/neu ekspresyonu için heterojendi. Düşük İHK skorlu (skor 1+ ve skor 2+) olgularda heterojenite çok daha yüksek oranlarda (>%60) görülürken skor

3+ olgularda heterojenite olguların %30' unda saptanmıştı. Aynı çalışmada heterojenitenin, Trastuzumabın eklendiği kemoterapi protokolünü alan olgularda sağ kalım üzerinde olumsuz bir etkisinin saptanmadığı ancak tedaviden elde edilen faydanın nümerik olarak daha düşük değerde olduğu rapor edildi. Skor 2+ ve skor 3+ olgularda ise HER-2/neu heterojenitesinin bir etkisi görülmezsizin Trastuzumab tedavisinden fayda görüldüğü saptandı. Ancak analiz edilen alt grupların çok az sayıda olgu içermesi nedeniyle sonuçlara ihtiyatla yaklaşılması önerilmekteydi (103). Cutsem ve ark' nın ToGA çalışması kapsamındaki analizlerinde HER-2/neu heterojenitesinin değerlendirilmesinin diğer çalışmalardan bir farkı daha mevcuttu. ToGA çalışması kapsamındaki bu analizde heterojenite tüm İHK skorlarında değerlendirilirken diğer çalışmalarda en yoğun boyanma olan olgularda değerlendirilmişti (103). Mide kanserlerinde tümör heterojenitesinin önemi ve buna bağlı örnekleme hataları neticesinde yanlış pozitiflik ve negatiflik sorununa işaret eden çok daha kapsamlı bir analiz Warneke ve ark (147) tarafından yapılmıştır. Warneke ve ark 454 mide kanseri olgusunun gastrektomi materyalindeki primer tümör dokularından randomize örnekleme ile hazırladıkları 2230 korluk DMA ile 454 tüm tümör dokusu kesitlerinde HER-2/neu geni ekspresyonunu ve amplifikasyonunu analiz ettiler. Endoskopik biyopsi örneklerini temsilen hazırladıkları DMA setleri ile rezeksiyon ve endoskopik biyopsilerdeki HER-2/neu analiz sonuçlarının tutarlılığını saptamayı hedefledikleri çalışmalarında HER-2/neu pozitifliğini tüm tümör dokusu kesitlerinde %8,1, DMA' da ise %6,3 olarak buldular. DMA ve karşılık gelen tüm doku kesiti karşılaştırmasında yanlış negatiflik oranını %24, yanlış pozitiflik oranını ise %3 olarak rapor ettiler. Tüm kesit ve DMA sonuçları arasındaki uyumluluk oranları %81,2 idi (147). Yano ve ark (93) biyopsi ve tüm tümör dokusu kesitlerini karşılaştırdıkları analizlerinde uyum oranının %76,7 olarak bildirmişlerdi. Ancak Yano ve ark analizlerinde meme kanseri skorlama sistemini kullanmışlardı. Kim ve ark (102), HER-2/neu pozitiflik oranını tüm tümör doku kesitlerinde %12,3, DMA' da ise %17 olarak rapor ettiler. Lee ve ark' nın çalışmasında da (146) biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasındaki uyum %74,1 olarak rapor edildi. Bizim çalışmamızda da 43 mukoza biyopsi ve karşılık gelen rezeksiyon materyali primer tümör dokularındaki HER-2/neu İHK analizinde skor 0/1+ kategorideki 41 olgunun 39' unun mukoza ve primer tümör HER-2/neu İHK

sonuçları negatif kategoride uyumlu idi. Mukoza-HER-2/neu skor 3+ iki olgunun primer-HER-2/neu skoru da skor 3+ idi. Tüm grubun uyum oranı %95,4 gibi yüksek bir değerde idi. Mukoza biyopsi örnekleri analiz edilen 43 olgunun 4'ünde mukoza-HER-2/neu skoru skor 1+ olarak değerlendirilmesine rağmen bu olguların 2'inde karşılık gelen primer tümör dokusu HER-2/neu skorları 2+ ve 3+ idi. Bu her iki olgu aynı zamanda gen amplifikasyonu gösteren olgulardı. Dolayısıyla çalışmamızdaki mukoza biyopsi örneklerinde yanlış negatiflik oranımız %4,65 idi. Warneke ve ark yanlış negatiflik oranlarını %25 olarak bildirdiler ve bunu mide kanserlerinin heterojen HER-2/neu ekspresyonu nedeniyle ortaya çıkan örnekleme hatasına bağladılar. Bizim yanlış negatiflik oranımıza göre Warneke ve ark'ın oranı oldukça yüksek kalmaktaydı. Warneke ve ark yanlış negatiflik yanında yanlış pozitifliğin de sorun yaratabileceğine dikkat çektiler. Kendi serilerinde çok daha az oranda (%3) saptadıkları yanlış pozitifliğin, rezeksiyon materyali primer tümör dokusunda gerçekte %10' dan çok daha az bir oranda olan skor 2+ veya 3+ tümör hücre klonlarının endoskopide örneklenmesi neticesinde karşılaşılabileceğini bildirdiler (147). Bu hücre klonlarının prognostik önemi bilinmemektedir. Bizim serimizde ise mukoza biyopsilerinin değerlendirilmesi temelinde yanlış pozitiflik saptamadık. Gereksiz Trastuzumab tedavisinden kaçınılması gerekliliği yanında örnekleme hatası nedeniyle gerçekte HER-2/neu pozitif olan hastanın yanlış negatiflik sonucu tedavi şansını kaçırmaması çok daha önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Warneke ve ark bu temelde HER-2/neu analizlerinin rezeksiyonlardan elde edilecek tüm tümör doku kesitlerinde yapılması gerektiğine ve primer tümörü HER-2/neu negatif olan metastatik mide kanerli olgularda metastaz odağında da HER-2/neu analizinin planlanmasının faydasına işaret etmektedirler.

Çalışmamızda, literatürde çok az sayıda rastladığımız, primer tümöre karşılık gelen metastatik lenf düğümü tümör odaklarında da HER-2/neu ekspresyonunu analiz ettik. Genel olarak primer-HER-2/neu ve metLap-HER-2/neu ekspresyon oranlarımız istatistiksel olarak kuvvetli bir ilişki göstermekteydi ($p < 0,001$). Literatürde çok az sayıdaki benzer analizden Marx ve ark'ın çalışmasında İHK yöntemi ile HER-2/neu pozitif olgularda (skor 2+/3+) uyumluluk oranı %87,5 iken negatif kategoride (skor 0/1+) %97,7 olarak rapor edilmiştir. İHK yanında FISH yöntemi ile de primer ve metastatik tümör odaklarını değerlendiren Marx ve ark'ın

FİSH yöntemi ile her iki tümör odağı arasındaki uyumu hem negatif hem de pozitif kategoride %100 olarak rapor ettiler (113). Marx ve ark primer ve metastatik lenf düğümü odaklarındaki HER-2/neu geni için hem İHK hem de FİSH yöntemi ile elde ettikleri yüksek orandaki uyumu mide kanserlerinin HER-2/neu geni için oldukça homojen olduğu yönündeki görüşlerine destek veren bir diğer bulgu olarak yorumlamışlardır (113). Benzer şekilde primer ve metastatik lenf düğümü tümör odaklarında HER-2/neu analizi yapan bir diğer çalışma Tsapralis ve ark' na ait olup (125) onlar da hem İHK hem de CİSH yöntemleri ile karşılaştırma yapmışlardı. İHK ile pozitif kategoride uyum oranını %85,7 olarak rapor eden Tsapralis ve ark negatif kategorideki uyumu %97,4 olarak bildirdiler. Tsapralis ve ark' nın çalışmasında da CİSH yöntemi ile her iki kategorideki uyum oranı %100 olarak rapor edildi. Tsapralis ve ark primer ve karşılık gelen metastatik lenf düğümü tümör odaklarındaki HER-2/neu geni için elde ettikleri yüksek uyum oranlarını HER-2/neu geni amplifikasyonunun mide kanserinin patogenezindeki rolüne kuvvetli bir kanıt olarak yorumladılar (125). Çalışmamızda genel olarak primer ve metastatik odak HER-2/neu ekspresyonlarımız arasında kuvvetli korelasyon bulunmakla beraber negatif kategoride elde ettiğimiz uyum oranı bu iki çalışmadakinden daha yüksek iken pozitif kategorideki uyum oranımız daha düşük kalmaktaydı. Primer tümörü HER-2/neu negatif olan (skor 0/1+) olan 81 olgunun 80' ininde karşılık gelen metastatik lenf düğümü odağı da skor 0/1+ idi. Uyum oranı %98,8 olarak hesaplandı. Primer tümörü HER-2/neu için pozitif (skor 2+/3+) olan 7 olgunun ise 5' inin karşılık gelen metastatik lenf düğümlerinde HER-2/neu İHK ile pozitiflik (skor 2+/skor 3+) elde edildi. Bu kategorideki uyum oranı %71,4' de kalmaktaydı. Tüm grubumuzun uyumluluk oranı ise %96,7 gibi yüksek bir orandaydı. Bizim çalışmamızda HER-2/neu geninin primer ve metastatik lenf düğümü tümör odaklarındaki uyum analizi sadece İHK yöntemi ile yapıldı. Buna karşın metLap-HER-2/neu ekspresyonunu primer tümör gen amplifikasyonu ile karşılaştırdığımızda gen amplifikasyonu gösteren 9 olgunun 6' sının (%66,7) metLap-HER-2/neu skoru skor 2+/3+ idi. Pozitif kategoride uyum daha da düşmekteydi. FİSH negatif 9 olgunun da tamamı skor 0/1+ kategoride toplanmaktaydı. Negatif kategoride uyum oranımız %100' e yükselmişti. FİSH sonuçları ile metLap-HER-2/neu skorları arasında da istatistiksel olarak korelasyon görülmekteydi (p=0,015) ancak tüm grubumuzdaki uyum oranı %85 gibi

daha düşük bir değerde çıkmaktaydı. Pozitif kategorideki uyum oranımızın düşüklüğü teknik sebeplerden dolayı olabileceği gibi tümör heterojenitesinin bir yansıması da olabilir. Literatürde henüz primer ve karşılık gelen metastatik tümör odaklarındaki HER-2/neu geninin ekspresyon ve amplifikasyon düzeylerindeki uyumu ya da farklılığı çok az sayıda çalışmada analiz edilmiş olduğu için eldeki sınırlı sayıdaki veri ile kesin bir yargıya varmak mümkün değildir. Daha çok sayıdaki ve daha geniş serilerden elde edilecek veriler neticesinde daha isabetli bir yorum yapma imkânı doğacaktır.

Çalışmamızda birçok klinikopatolojik parametrenin kendi arasında anlamlı ilişkiler gösterdiği dikkati çekmekteydi. Kadın hastaların ortalama tümör boyutu erkek hastalarından 7 mm daha fazla idi. Ortalama tümör boyutu farkı istatistiksel anlama sahip olmamakla birlikte 70 mm ve üzeri tümöre sahip olan kadınların oranı (%62) istatistiksel anlam gösterecek şekilde erkeklerin oranından (%38,8) daha fazla idi ($p=0,043$). Çalışmamızın sonuçları, kadın olgularımızın ortalama tümör boyutunun daha fazla olmasının yanında 7 cm' yi aşan tümörlerin de çoğunlukla kadın hastalarda görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Mide kanseri histolojik tipi bizim serimizde de literatürün geneli ile uyumlu olacak şekilde olumsuz patolojik göstergeler ile anlamlı korelasyonlar göstermekteydi. Diffüz tip kanserli olgularımızın daha büyük kısmında tümöral infiltrasyon serozal yüzeye çıkmış idi. Diffüz tip histolojiye sahip olguların %64' üne karşın intestinal tip mide kanserli olgularda serozal yüzeye tümöral infiltrasyon oranı %38,6' da kalmaktaydı ($p=0,008$). Kan damarı invazyonu diffüz tip kanserli olgularda intestinal tip kanserlilere göre yaklaşık 2 kat daha sıklıkla (%61,5' e karşı %35,7) ($p=0,017$). Perinöral invazyon bulgusu da istatistiksel olarak sınırda anlam göstermekle beraber diffüz tip kanserlerde daha sık olarak saptanan bulguydu ($p=0,057$). Lenf düğümü metastaz durumu açısından diffüz tip ile intestinal tip mide kanserleri açısından serimizde farklılık saptanmamasına rağmen metastatik lenf düğümü sayısı açısından diffüz tip kanserli olgularımızın oranı intestinal tip kanserli olgularımızın oranının 2 katından daha fazla idi (%48,7' ye karşın %22,9) ($p=0,019$).

Serimizde tümör diferansiyasyon derecesi düştükçe kan damarı invazyonu sıklığı artmaktaydı. Kan damarı invazyonu gösteren olguların %65,3' üne karşın kan damarı invazyonu saptanmayan olguların %38,3' ü az diferansiye idi (p=0,012).

Çalışmamızda mide kanseri olgularında tümör invazyon derinliği arttıkça lenfatik, kan damarı, perinöral invazyon görülme olasılığı artmakta ve metastatik lenf düğümü sayısı da fazlalaşmaktaydı. Lenfatik damar invazyonu görülme oranı T4 olgularda, T2 olgulara göre yaklaşık 10 kat daha fazla idi (p=0,004). Kan damarı invazyonu, T2 olguların hiçbirinde görülmezken T3 ve T4 olguların yarısında kan damarı invazyonu saptanmaktaydı (p=0,011). Perinöral invazyon için de benzer durum söz konusuydu. T2 olgular perinöral invazyon göstermezken T3 olguların yarısında perinöral invazyon görülmekteydi. T4 olgular içinde ise perinöral invazyon gösterenlerin oranı %67,3 idi (p<0,001). Metastatik lenf düğümü durumu tümör invazyon derinliği artışı ile kuvvetli korelasyon göstermekteydi. T2 olguların yarısı lenf düğümü tutulumu göstermezken T3 olguların 1/3' ünde lenf düğümü metastazı yoktu. T4 olguların ise neredeyse tamamı (%98,1) lenf düğümü tutulumu göstermekteydi (p<0,001). Tümör invazyon derinliği arttıkça metastatik lenf düğümü sayısı da artmaktaydı. T2 olgularda 10' un üzerinde metastatik lenf düğümü görülmezken, T3 ve T4 olguların sırasıyla %23,4' ü ve %46,2' si 10' dan fazla metastatik lenf düğümü göstermekteydi.

Çalışmamızda konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin kendi aralarındaki ilişkileri genel bilgi dâhilinde beklenen ilişkilerden ibaretti. Konvansiyonel klinikopatolojik verilerin ortalama sağ kalım süresi üzerine etkileri analiz edildiğinde de yine tahmin edilebilen sonuçlarla karşılaştık. Diffüz tip mide kanseri, diferansiyasyon kaybı, tümör invazyon derinliği artışı, lenfatik, kan damarı ve perinöral invazyon varlığı ve lenf düğümü tutulumu durumlarında ortalama sağ kalım süreleri belirgin derecede azalmaktaydı. Aynı konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım ortalama ve ortanca değerleri hesaplandığında da anlamlı farklılıklar olduğu göze çarpmakta ve sağ kalım eğrilerinde de söz konusu parametrelerin olumsuz klinikopatolojik göstergeler oldukları görülmekteydi.

Sonuç olarak kendi mide kanseri serimizde İHK ve FİSH yöntemleri ile gerçekleştirdiğimiz HER-2/neu analizi neticesinde HER-2/neu pozitiflik oranımız %6,42 olarak saptanmıştır. HER-2/neu İHK analizini rezeksiyon materyallerinden elde ettiğimiz primer tümör doku örnekleri yanında endoskopik mukoza biyopsileri ve metastatik lenf düğümü tümör odaklarında da uyguladık. Mukoza doku örnekleri, primer tümör dokuları ve metastatik lenf düğümü odaklarındaki HER-2/neu ekspresyonları arasında uyumluluk saptadık. Primer tümör dokusu HER-2/neu ekspresyonu ile gen amplifikasyonu uyum oranımız %90,5 idi. Uyguladığımız İHK ve FİSH yöntemlerinin uyumluluk oranı literatürle paralellik göstermekteydi. Mukoza örnekleri ile karşılık gelen primer tümör dokularında HER-2/neu ekspresyonu uyum oranımız daha da yüksek idi (%95,4). Primer tümör dokularındaki immün-ekspresyon, metastatik tümör odaklarının HER-2/neu ekspresyonu ile %96,7 oranında uyumluydu. Mide kanseri tümör dokusunda HER-2/neu heterojenitesini, HER-2/neu ekspresyonu için bir derecelendirme yaparak analiz etmememize rağmen kendi olgu serimizde de gözlemledik. Özellikle skor 1+ olgularımızda, çapraz karşılaştırmalarda daha düşük uyum oranlarına neden olacak şekilde heterojenitenin daha belirginleştiği görülmekteydi. Skor 3+ tümörlerde deimmün ekspresyonunun hiç gözlenmediği sahalardan her skor düzeyinde ekspresyonun gözlendiği sahalar kadar alandan alana değişen heterojen ekspresyon paterni dikkat çekiciydi. Mukoza ve primer tümör dokusu arasındaki karşılaştırmada heterojenite özellikle skor 1+ olgularda dikkati çekerken primer tümör ile metastatik odakların karşılaştırmasında skor 1+olgular yanında skor 3+ olgularda da tümör heterojenitesine işaret eden belirgin bir uyumluluk azalması vardı. Mukoza biyopsilerinin diğer gruplarla karşılaştırmasında uyumsuzluğun belirginleştiği skor 1+ tümörler için heterojenite yanında örnekleme hatası da söz konusu iken primer tümör dokuları ve metastatik odakların analizinde örnekleme hatası çok daha az bir paya sahipti. Çünkü primer ve metastatik tümör odaklarında HER-2/neu İHK analizi tüm doku kesiti üzerinde gerçekleştirildi. Mukoza biyopsilerimizde HER-2/neu için yanlış negatiflik oranımız %4,65 idi. Yanlış negatiflik oranımız literatüre göre oldukça düşük kalmaktaydı. Metastatik odaklarda heterojenitenin daha da belirginleşmesi tümörlerde yeni mutasyonların birikimi ile yeni klonların ortaya çıkmasıyla açıklanabilir. Serimizde HER-2/neu pozitif olguların tamamının literatür verileri ile de uyumlu olacak şekilde

intestinal tipte adenokarsinoma olguları olduğu tespit edilmiştir. Olgularımızın tümörlerinin midedeki lokalizasyonlarına göre HER-2/neu durumunun anlamlı bir ilişkisi ortaya çıkmamakla beraber kardial lokalizasyonlu olgularımız daha yüksek oranda HER-2/neu geni amplifikasyonuna sahipti. Çalışmamızda HER-2/neu gen durumunun anlamlı ilişki gösterdiği 2 parametre tümör histolojik tipi ve tümör diferansiyasyon derecesi idi. Gen amplifikasyonu gösteren olguların büyük kısmı grade II diferansiyasyon gösteren olgulardı. Sağ kalım analizinde de HER-2/neu durumunun ortalama sağ kalım süresinde anlamlı bir azalmaya yol açmadığını saptadık. Bu sonuç, HER-2/neu durumunun olumsuz klinikopatolojik parametrelerle herhangi bir ilişkisinin görülmemesiyle de dolaylı olarak desteklenmiştir.

Kendi sonuçlarımızdan ve literatürdeki verilerden yola çıkarak trastuzumab tedavisi endikasyonunun konmasında immün-ekspresyonu negatif kategoride olan olgularda daha yüksek skorlarda ekspresyon alanlarını bulmak için farklı tümör sahalarında hatta varsa metastatik odaklarda İHK yönteminin tekrarlanmasıyla trastuzumab tedavisinden fayda görecektir. Bu sonuç, daha çok sayıda hastanın saptanmasına büyük katkısı olacağını düşünmekteyiz. Bir diğer önemli nokta da İHK analizlerinin DMA' lar yerine tüm doku kesitleri üzerinde uygulanmasıyla heterojeniteden kaynaklanabilecek yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranları mümkün olduğunca azaltılmış olacaktır.

6. SONUÇ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı' nda gerçekleştirilen çalışmaya 2004-2014 yılları arasında tanısı konmuş ve rezeksiyonları yapılmış 109 olgu dâhil edildi. Olguların 85' i kendi arşivimizden 24' ü Tokat Devlet Hastanesi Patoloji Servisi arşivinden elde edilen olgulardı. Çalışma kapsamında 43 olgunun endoskopik mukoza biyopsi blokları arşivden elde edilerek analize dâhil edildi. Olguların 91' inde saptanan bölgesel lenf düğümü metastaz odaklarından uygun olanları seçilerek çalışma kapsamında analize alındı.

HER-2/neu İHK analizi mukoza biyopsi örnekleri, primer tümör doku örnekleri ve metastatik lenf düğümü tümör doku örneklerinde otomatik immünohistokimya aygıtında gerçekleştirildi. FISH analizi, HER-2/neu immün ekspresyonu gösteren 21 olgunun primer tümör doku örneklerinde manuel yöntemle uygulandı. Klinikopatolojik parametreler, İHK ve FISH sonuçları kendi aralarında karşılaştırılarak analiz edildi ve ayrıca her bir parametre için sağ kalım analizi yapıldı. Buna göre elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

1. Olguların 80' i(%73,4) erkek 29' u (%26,6) kadın hastalardı.
2. Olguların ortalama yaşı 66,9 (57,1-76,7) idi. Erkeklerin ortalama yaşı 66,9 (57,1-76,8) kadınların ortalama yaşı 66,8 (57,2-76,5) idi.
3. Yaşı 65 ve altında olanların sayısı 47 (%43,1) iken 65 yaşından büyük olanların sayısı 62 (%56,9) idi.
4. Ortalama tümör çapı 65 mm (37-93 mm) idi.
5. Erkeklerin ortalama tümör çapı 63,5 mm iken kadınlarınki 70,7 mm idi. Kadınların 18' inin (%62,1) tümör çapı 70 mm ve üzeri iken erkeklerde bu oran %38,8 (31 olgu) idi. Fark anlamlı idi ($p=0,043$).
6. Olguların 70' inin (%64,2) tümör histolojik tipi intestinal iken 39' unun (%35,8) diffüz tip idi.
7. Olguların 55' inin (%50,5) tümörü az diferansiye iken 48 olgunun (%44) orta diferansiye, 6 olgununki (%5,5) iyi diferansiye idi.
8. İntestinal tip kanserlerin 16' sı (%22,9) az diferansiye iken 48' i (%68,6) orta, 6' sı (%8,6) iyi diferansiye idi.

9. Tümör invazyon derinliğine göre 10 olgu (%9,2) T2, 47 olgu (%43,1) T3 ve 52 olgu (%47,7) T4 idi.
10. Tümör invazyon derinliği diffüz tip olguların %64,1' inde (25 olgu) T4 iken intestinal tipte bu oran %38,6 (27 olgu) idi. Fark anlamlı idi ($p=0,008$).
11. Lenfatik damar invazyonu 90 (%82,6) olguda saptandı. Diffüz tip kanser olgularının %92,3' ünde (36 olgu) lenfatik invazyon varken intestinal tip kanser olgularının %77,1' inde (54 olgu) lenfatik damar invazyonu vardı. Fark anlamlı değildi ($p=0,082$).
12. Kan damarı invazyonu 49 olguda (%45) saptandı. Diffüz tip kanser olgularının %61,5' inde (24 olgu) kan damarı invazyonu varken intestinal tip kanser olgularının %35,7' sinde (25 olgu) kan damarı invazyonu saptandı. Fark anlamlı idi ($p=0,017$).
13. Nöral/perinöral invazyon 58 olguda (%53,2) saptandı. Diffüz tip kanser olgularının %66,7' sinde (26 olgu) perinöral invazyon varken intestinal tip kanser olgularının %45,7' sinde (32 olgu) perinöral invazyon mevcut idi. Fark anlamlı sınıra yakın bir değerde idi ($p=0,057$).
14. Kan damarı invazyonu olan olguların %65,3' ü (32 olgu) az diferansiye iken %28,6' sı (14 olgu) orta, %6,1' i (3 olgu) iyi diferansiye olguları. Fark anlamlı idi ($p=0,012$). Lenfatik damar invazyonu ve perinöral invazyonun tümör diferansiyasyon derecesi ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmadı.
15. Tümör invazyon derinliği lenfatik, kan damarı ve perinöral invazyon ile anlamlı ilişkilere sahipti. Lenfatik ve perinöral invazyonlar en yüksek oranda T4 olgularda saptanırken (sırasıyla, $p=0,004$ ve $p<0,001$) kan damarı invazyonu T3 olgularda en yüksek oranda görüldü ($p=0,011$).
16. Lenfatik damar, kan damarı ve perinöral invazyonlar kendi aralarında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkilere sahipti (sırasıyla, $p=0,011$, $p=0,020$ ve $p<0,001$).
17. Bölgesel metastatik lenf düğümü 91 (%83,5) olguda saptandı. Metastatik lenf düğümü sayısı 10' un altında olan olguların sayısı 56 (%51,4) iken 10' un üstü olanların sayısı 35 (%32,1) idi.

18. Diffüz tip kanser olgularının %48,7' sinde (19 olgu) metastatik lenf düğümü sayısı 10 ve üzeri iken intestinal tipte bu oran %22,9 (16 olgu) idi. Fark anlamlı idi ($p=0,019$).
19. Lenf düğümü metastazı gösteren olguların oranı tümör invazyon derinliği arttıkça artmaktaydı. T4 olguların %46,2' si (24 olgu) 10 ve üzeri metastatik lenf düğümüne sahip iken T3 olguların %23,4' ü (11 olgu) 10 ve üzeri metastatik lenf düğümü göstermekte idi. T2 olgular içinde 10 ve üzeri metastatik lenf düğümüne sahip olgu yoktu ($p<0,001$).
20. Çalışmamızda rezeksiyon materyallerinden örneklenen tümör dokularında HER-2/neu aşırı ekspresyonu (skor 3+) 6 olguda saptandı. Primer-HER-2/neu aşırı ekspresyon oranımız %5,5 idi.
21. Mukoza biyopsilerinde HER-2/neu aşırı ekspresyon (skor 3+) oranımız ise %4,7 idi. Mukoza biyopsisi değerlendirilen 43 olgunun 2' sinde HER-2/neu aşırı ekspresyonu mevcuttu.
22. Metastatik lenf düğümü tümör odaklarındaki HER-2/neu aşırı ekspresyon oranımız %3,4 idi. Metastatik lenf düğümlü 91 olgunun 88' inde metastatik lenf düğümü odağında HER-2/neu İHK analizi yapılmış olup bunların 3' ünde HER-2/neu skoru skor 3+ olarak saptandı.
23. FİSH analizi primer tümör dokularında immün ekspresyon saptanan olgularda uygulandı. Buna göre gen amplifikasyonu 21 olguda değerlendirildi. Gen amplifikasyonu 9 olguda (%42,9) saptandı.
24. Primer-HER-2/neu ve gen amplifikasyonu analizi 21 olgu üzerinden gerçekleştirildi. Buna göre skor 3+ olan 6 olgu ile skor 2+ olan 1 olgu gen amplifikasyonu gösterirken skor 1+ olan 14 olgunun 2' si (%14,3) FİSH pozitif idi.
25. Primer-HER-2/neu ekspresyonu ve gen amplifikasyonu uyum oranımız skor2+/3+ olgularda %100 iken skor1+ olgularda %85,7 idi ($p=0,001$). Primer tümörü skor 0 olanlarda FİSH analizi yapılamadığı için skor 0 olgular için uyum oranı saptanamamıştır. Tüm grup için uyumluluk oranımız %90,5 olarak hesaplandı.

26. Skor 2+ ve skor 3+ olgularımızın tamamı (7 olgu) gen amplifikasyonu gösterdiği için serimizdeki HER-2/neu gen durumu için pozitiflik oranı %6,42 olarak kabul edilmiştir.
27. Skor 0 olgulara FISH analizi yapılamamış olmakla beraber trastuzumab tedavisinden yüksek oranda fayda gören olguların skor 3+ ve skor 2+/FISH+ olgular olduğu dikkate alınrsa klinik/pratik anlamda serimizdeki HER-2/neu pozitiflik oranının %6,42 olarak kabul edilmesi rasyoneldir.
28. Mukoza ve primer tümör HER-2/neu ekspresyonunun karşılaştırmasında da yüksek uyum oranı elde edildi. Mukoza-skor 3+ olan 2 olgunun primer tümör skoru da 3+ iken mukoza skor 0 ve 1+ olan toplam 41 olgunun 39'ünün da (%95,1) primer tümör skoru 0/1+ idi ($p<0,001$). Tüm mukoza biyopsi grubunun karşılık gelen primer tümör HER-2/neu ekspresyonu ile uyumluluk oranı %95,4 olarak hesaplandı.
29. Mukoza-HER-2/neu ekspresyonunun primer tümör gen amplifikasyonu ile uyumluluğu değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmakla beraber analize katılan olgu sayısı 10' a inmekteydi. Skor 3+ olan 2 olgu FISH pozitifken skor 0 olan 5 olgunun tamamı FISH negatif idi. Skor 1+ olan 3 olgunun ise 2' sinde (%66,7) gen amplifikasyonu saptandı. Buna göre skor 0/1+ grupta uyumluluk %75 iken skor 3+ grupta %100 idi. Tüm grupta ise uyum oranı %80 idi.
30. Mukoza örnekleri ile metastatik lenf düğümü odaklarının HER-2/neu ekspresyonları da istatistiksel anlamlı ilişki göstermiş olup yüksek uyum oranı elde edildi ($p<0,001$). Mukoza skor 0/1+ olguların %94,4' ünün (34 olgu) metLap-HER-2/neu skoru skor 0/1+ iken skor 3+ 2 olgunun 1'inin (%50) metLap skoru skor 2+ değerinin de skor 3+ (%50) idi. Tüm grubun uyumluluk oranı %94,7 idi.
31. Primer tümör dokusunun HER-2/neu ekspresyonu ile metastatik lenf düğümü odaklarının HER-2/neu ekspresyonları da anlamlı istatistiksel ilişki gösterdi ($p<0,001$). Primer tümörü skor 0/1+ olan 84 olgunun 83' ünün (%98,8) metLap skoru da skor 0/1+ idi. Primer tümörü skor 3+ olan 6 olgunun 3' ünün (%50) metLap-HER-2/neu skoru da skor 3+ idi. Diğer

3 olgu eşit olarak diğer skorlara dağıldı. Bir olgunun hem primer hem de metastatik odağı skor 2+ idi. Tüm grubun uyumluluk oranı %96,7 olarak hesaplandı.

32. Metastatik lenf düğümü odaklarının gen amplifikasyonu ile ilişkisi de istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,015$). Skor 2+ ve skor 3+ olguların (6 olgu) tamamı gen amplifikasyonu gösterirken skor 1+ 4 olgunun 2' sinde (%50) gen amplifikasyonu saptandı. Skor 0 olguların ise sadece 1' inde (%10) gen amplifikasyonu mevcut idi. Tüm grubun uyumluluk oranı %85 olarak hesaplandı.
33. Çalışmamızda mukoza biyopsi örneklerindeki yanlış negatiflik oranımız %4,65 idi.
34. Serimizde HER-2/neu pozitif olan (primer HER-2/neu skor 3+ ve skor 2+) olguların (7 olgu) tamamının mide karsinomu intestinal tip adenokarsinoma idi.
35. Gen amplifikasyonu gösteren 9 olgunun da tamamının tümörü intestinal tip adenokarsinoma idi.
36. Gen amplifikasyonu ile tümör diferansiyasyon derecesi ile de anlamlı ilişki gösterdi. Gen amplifikasyonu gösteren olguların büyük kısmının (%66,7) tümörü grade II adenokarsinoma idi. FISH pozitif olguların sadece 1' i (%11,1) grade III iken 2' si (%22,2) iyi diferansiye adenokarsinoma olgusuydu.
37. Serimizde primer-HER-2/neu ekspresyonu ve gen amplifikasyonunun tümör lokalizasyonu ile istatistiksel anlamlı ilişkisi görülmemekle beraber kardial lokalizasyonlu tümörlerin %57,1' i (4 olgu) gen amplifikasyonu gösterirken non-kardia lokalizasyonlularda gen amplifikasyon oranı %35,7 (5 olgu) idi ($p=0,397$).
38. Çalışmamızda 109 mide kanseri olgusunun Kasım 2014 itibari ile çalışma sonlandırıldığında 71' i (%65,1) hastalık nedeniyle ölmüş 38' i (%34,9) ise hayatta olan olgulardı.
39. Kaplan-Meier Yöntemi' ne göre olgularımızın sağ kalım ortanca değeri 349 gün idi.

40. Yaşam Tablosu Yöntemi' ne göre ise sağ kalım ortanca değeri 348,54 gün olarak hesaplandı.
41. Çalışmamızda ortalama sağ kalım süresinin anlamlı fark gösterdiği parametreler tümör histolojik tipi, grade, tümör invazyon derinliği, lenfatik, kan damarı invazyonu, perinöral invazyon ve lenf düğümü durumu idi.
42. Diffüz tip kanser olgularının ortalama sağ kalım süresi 324 gün iken intestinal tip olan olguların 701 gün idi ($p=0,001$)
43. Grade III olguların ortalama sağ kalım süresi 359 gün iken grade II olguların 819, grade I olguların 441 gün idi ($p=0,001$).
44. T4 olguların ortalama sağ kalım süresi 397 gün iken T3 olguların 611, T2 olguların 1234 gün idi ($p=0,001$).
45. Lenfatik damar invazyonu gösterenlerin ortalama sağ kalım süresi 459 gün iken göstermeyenlerin 1024 gün idi ($p=0,005$).
46. Kan damarı invazyonu gösterenlerin ortalama sağ kalım süresi 339 gün iken göstermeyenlerin 752 gün idi ($p<0,001$).
47. Perinöral invazyon gösterenlerin ortalama sağ kalım süresi 426 gün iken göstermeyenlerin 725 gün idi ($p=0,022$).
48. Metastatik lenf düğümü sayısı 10 ve üzeri olanların ortalama sağ kalım süresi 344 gün iken 10' un altında olanları 525 gün, metastatik lenf düğümü saptanmayanların 1125 gün idi ($p<0,001$).
49. Kaplan-Meier Yöntemi ile hesaplandığında yine aynı parametrelere göre sağ kalım olasılıklarının (ortanca değer esas alınmıştır) anlamlı fark gösterdiği saptandı.
50. Diffüz tip kanserlerin sağ kalım ortanca değeri 200 gün iken intestinal tip kanserlerin 644 gün bulunmuştur ($p=0,004$).
51. Grade III olguların sağ kalım ortanca değeri 228 gün iken grade II olguların 901 gün grade I olguların 215 gün olarak hesaplanmıştır ($p=0,001$).
52. T4 olguların sağ kalım ortanca değeri 209 gün iken T3 olguların 684 gün, T2 olguların 1446 gün olarak hesaplanmıştır ($p=0,001$).

53. Lenfatik damar invazyonu olan olguların sağ kalım ortanca değeri 270 gün iken olmayan olguların 1650 gün idi ($p<0,001$).
54. Kan damarı invazyonu olan olguların sağ kalım ortanca değeri 102 gün iken olmayan olguların 222 gün idi ($p=0,003$).
55. Perinöral invazyon olan olguların sağ kalım ortanca değeri 260 gün iken olmayanların 644 gün idi ($p=0,012$).
56. Metastatik lenf düğümü sayısı 10 ve üzeri olgularda sağ kalım ortanca değeri 215 gün iken 10' un altında olanlarda 397 gün idi ($p<0,001$).
57. Mukoza-HER-2/neu skor 0/1+ olanların sağ kalım ortanca değeri 756 gün iken skor2+/3+ olanların 4 gün idi ($p=0,001$).

7. KAYNAKLAR

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH ve ark. World Health Organisation Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, IARC 2010.
2. Stadlander CT, Waderbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2195-208.
3. Matsubara J, Yamada Y, Nakajima TE ve ark. Clinical significance of insulin-like growth factor type 1 receptor and epidermal growth factor receptor in patients with advanced gastric cancer, *Oncology*, 2008; 74: 76–83.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F ve ark. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Int J Cancer* 2008;12: 2893–2917.
5. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>.
6. Moore KL ve Persoud TVN. Gastrointestinal Sistem Embriyolojisi, Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi, Nobel Tıp Kitabevi 2009: 213-16.
7. Drake R, Vogl W, Mitchell A, Yıldırım M (Edt). Mide Anatomisi. Gray's Anatomy, Elsevier 2007: 272-273.
8. Sancak B, Cumhur M (Edt). Mide Anatomisi, Fonksiyonel anatomi, Üçüncü baskı, ODTÜ yayıncılık, 2004: 204-208.
9. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text ve Atlas. Solakoğlu S, Aytekin Y(Çeviri edt), 9. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2009: 288-298.
10. Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: on update of their Pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000;437:581-590.
11. Dijkhuizen SM, Entius MM, Clement MJ ve ark. Multiple hyperplastic polyps in stomach: evidence for clonality and neoplastic potential. *Gastroenterology* 1997;112:561-6.
12. Owen DA. The stomach, In: Sternberg SS, Editor. *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 1999:1311-1347.
13. Watanabe T, Kudo M, Shirane H ve ark. Cronkhite-Canada syndrome associated with triple gastric cancer: a case report. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 688-691.

14. Schmitz JM, Stolte M. Gastric polyps as precancerous lesions. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7: 29-46
15. Nakamura T, Nakano G. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. *J Clin Pathol* 1985; 38: 754-764.
16. Park DI, Rhee PL, Kim JE ve ark. Risk factors suggesting malignant transformation of gastric adenoma: univariate and multivariate analysis. *Endoscopy* 2001; 33: 501-506.
17. Jass JR, Sobin LH, Watanabe H. The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1990; 66: 2162-2167.
18. Ruge M, Correa P. Gastric dysplasia, The Padova International Classification. *T Am J Surg Pathol* 2000; 24: 167-176.
19. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y. The Vienna Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 24: 167-176.
20. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;56: 1-9.
21. Nomura A. Stomach. In Schottenfeld GT, and Fraumeni JF. (eds) *Cancer Epidemiology and Prevention*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1982:624-637.
22. Tarbl NJ, Gelber RD, Weinstein HJ. Sex differences in second cancer after Hodgkin's disease in childhood. *Lancet* 1993; 341:1428-1430.
23. Allum WH, Powell DJ, Mc Conkey CC ve ark. Gastric Cancer: a 25 year-review. *Br J Surg* 1989; 76: 535-540.
24. Mosnier JF, Flejou JF, Amouyal G ve ark. Hypertrophic gastropathy with gastric adenocarcinoma: Menetrier's disease and lymphocytic gastritis? *Gut* 1991; 32: 1565-1567.
25. İşgör A, Akbayır N. Genetik, etyoloji ve patogenezi. Mihmanlı M (edt). *Mide kanseri ve cerrahi tedavisi 2. Ed.* İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık 2006: 21-89.
26. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *The Gastrointestinal Track, Pathologic Basis of Disease, Ninth Edition*, Saunderson Elsevier, 2015; 327-328.
27. Levine PH, Stemmermann GN, Lennette ET ve ark. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr associated gastric adenocarcinoma. *Int J. Cancer* 1995; 60: 642-644.

28. Nakamura S, Deki T, Yao T ve ark. Epstein -Barr virüs in gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Cancer* 1994; 73: 2239-2249.
29. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L ve ark. The neu oncogene: A erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984;312: 513–516.
30. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ ve ark. Targeted therapy in breast cancer: The HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 379–398.
31. Yarden Y. Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer. *Oncology* 2001; 61: 1-13.
32. Ritter CA, Arteaga CL. The Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase: A Promising Therapeutic Target in Solid Tumors. *Seminars in Oncology*, 2003; 30: 3-11
33. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H ve ark. The product of the human c- erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232(4758): 1644-6.
34. Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357: 39–51.
35. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF ve ark. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009; 14: 320–368.
36. Beşışık F. Mide ve duodenum hastalıkları. In Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. *Gastroenterohepatoloji* 1 ed İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2001.
37. Soll AH. Peptic ulcer and its complication. In Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH. Eds. *Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998:620-678.
38. Cecilia M. Fenoglio- Preiser, *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text*, Third Edition, 2008:135–269.
39. Owen DA. Alimentary Canal and associated Organs, the Stomach. D.Carter, Jk Greenson, HA Oberman, V Reuter, MH Stoler, S Emills, eds. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, Philadelphia, USA: Lippincott Williams Wilkins, 2004:1435-1475.

40. Arista-Nasr J, Jimenez-Rosas F, Uribe-Uribe N ve ark. Pathological Disorders of the Gastric Mucosa Surrounding Carcinomas and Primary Lymphomas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1746-1750.
41. Bin Dong, Yu-Quan Xie, Ke Chen ve ark. Differences in biological fetures of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3595–3600.
42. Meister H, Holubarch CH, Hafercamp O ve ark. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma: A histographical study. *Pathol Res Praet.* 1979;164:259-269.
43. Michael Vieth, Mandred Stolte. Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. *World J Gastroenterol* 2006; 14; 12:6109–6114.
44. Der R, Chandrasoma P. Gastric Neoplasms İn: Parakrama Chandrasoma, Editor. *Gastrointestinal Pathology* 1st ed. Appliton and Lange; 1999;5:105-144.
45. Borrmann R. Geschweslte des magens und duedonums: Handbuch der Spezieller Pathologiscshen Anotomie und Histologie. Henke F, Lubarsch (eds). Springer, Berlin, 1926: 4-865.
46. Rosai J. *Gastrointestinal Track, Volume I.* 10th Edt. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Mosby, Elseiver: 2011: 615-647.
47. Takeshi S, Yasuhiro K. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition, *Gastric Cancer* 2011; 14: 101–112.
48. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so- called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49.
49. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-2485.
50. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gann.* 1968; 59: 251-8.
51. Mulligan RM. Histogenesis and biological behaviour of gastric carsinoma. *Pathol Annu* 1972.

52. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M ve ark. Pathology and Prognosis of Gastric Carcinoma, American Cancer Society, 2000:1418-24.
53. Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simoes M. New Elements for an Updated Classification of the Carcinomas of the Stomach, Path. Res. Pract. 1995;191:571-584.
54. Guzman G, Chejfec G. Tumors of the Digestive System, Damjanov I. Fan F. (Edt.), Cancer Grading Manual, Springer, 2007: 39-40.
55. Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma, 1980.
56. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Digestive System, Seventh Edition, AJCC Cancer Staging Manual, Springer: 2010:117-126.
57. David NL Klaus JL. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, ed. Modern Surgical Pathology 1st ed. Saunders, 2003: 672-680.
58. Campbell F, Bogomoletz WV, Williams GT. Tumors of the esophagus and stomach. Fletcher C, Diagnostic Histopathology of Tumors 2nd ed. Volume I, Churchill Livingstone London 2000: 328-359.
59. Takubo K, Honma N, Sawabe M ve ark. Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: parietal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2002; 26: 458-65.
60. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P ve ark. Gastric Carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000: 37-66.
61. Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G ve ark. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. World J Surg. 2002;26: 1160-5.
62. Hofmann M, Stoss O, Shi D ve ark. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008; 52(7): 797-805.
63. Pothos A, Plastira K, Plastiras A ve ark. Comparison of chromogenic in situ hybridisation with fluorescence in situ hybridisation and

- immunohistochemistry for the assessment of her-2/neu oncogene in archival material of breast carcinoma. *Acta Histochem Cytochem* 2008; 41(3): 59-64.
64. Parkin DM, Bray F, Ferlay J ve ark. Global Cancer statistics,2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
65. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137–2150
66. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/708>.
67. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Extended lymphadenectomy is associated with a survival benefit for node-negative gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 126–131
68. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL ve ark. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer* 2000; 36: 390–396
69. Green D, Ponce DL, Leon-Rodriguez E ve ark. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 84–89
70. McKenzie SJ, DeSombre KA, Bast BS ve ark. Serum levels of HER-2 neu (C-erbB-2) correlate with overexpression of p185neu in human ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 3942–3946
71. Hirashima N, Takahashi W, Yoshii S ve ark. Protein overexpression and gene amplification of c-erb B-2 in pulmonary carcinomas: a comparative immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2001; 14: 556–562
72. Cohen JA, Weiner DB, More KF ve ark. Expression pattern of the neu (NGL) geneencoded growth factor receptor protein (p185neu) in normal and transformed epithelial tissues of the digestive tract. *Oncogene* 1989; 4: 81–88
73. David L, Seruca R, Nesland JM ve ark. c-erbB-2 expression in primary gastric carcinomas and their metastases. *Mod Pathol* 1992; 5: 384–390.

74. Xu YH, Richert N, Ito S ve ark. Characterization of epidermal growth factor receptor gene expression in malignant and normal human cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7308–7312.
75. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H ve ark. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232: 1644–1646.
76. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S ve ark. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
77. Konecny G, Pauletti G, Pegram M ve ark. Quantitative association between HER-2 / neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95; 142–153.
78. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5; 63–69.
79. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Mathieu MC ve ark. Incidence and implications of HER2 and hormonal receptor overexpression in newly diagnosed metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* 2005; 23; 69s (Abstract 764).
80. Gunturu KS, Woo Y, Beaubier N ve ark. Gastric cancer and trastuzumab: first biologic therapy in gastric cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5(2):143-51.
81. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D ve ark. 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; 2639–2648.
82. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B ve ark. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353; 1659–1672.
83. Romond EH, Perez EA, Bryant J ve ark. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353; 1673–1684.

84. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D ve ark. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719–726.
85. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y ve ark. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999; 85: 1894-1902.
86. Takehana T, Kunitomo K, Kono K ve ark. A Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer* 2002; 98: 833–837
87. Kimura M, Tsuda H, Morita D ve ark. A proposal for diagnostically meaningful criteria to classify increased epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 gene copy numbers in gastric carcinoma, based on correlation of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemical measurements. *Virchows Arch* 2004; 445 (3): 255-62.
88. Kim MA, Jung EJ, Lee HS ve ark. Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and real-time quantitative polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 2007; 38: 1386–1393
89. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT ve ark. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16: 273–278
90. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H ve ark. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 795–805.
91. Jorgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology* 2010; 78: 26–33.
92. Park DI, Yun JW, Park JH ve ark. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371–1379.
93. Yano T, Doi T, Ohtsu A ve ark. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression

- assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol Rep* 2006; 15: 65–71.
94. Zhang XL, Yang YS, Xu DP ve ark. Comparative study on overexpression of her2/neu and her3 in gastric cancer. *World J Surg* 2009; 33: 2112–2118.
 95. Aoyagi K, Kohfuji K, Yano S ve ark. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and c-erbB-2 in superspreading type and penetrating-type gastric carcinoma. *Kurume Med J* 2001;48: 197–200.
 96. Brien TP, Depowski PL, Sheehan CE ve ark. Prognostic factors in gastric cancer. *Mod Pathol* 1998; 11: 870–7.
 97. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer-A Systematic Analysis of Data from the Literature. *J Cancer* 2012; 3: 137-44.
 98. Im SA, Kim JW, Kim JS ve ark. Clinicopathologic characteristics of patients with stage III/IV (M(0)) advanced gastric cancer, according to HER2 status assessed by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol* 2011; 20: 94-100.
 99. Kunz PL, Mojtahed A, FISHer GA ve ark. HER2 Expression in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in a US Population: Clinicopathologic Analysis With Proposed Approach to HER2 Assessment. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012; 20(1):13-24.
 100. Yan SY, Hu Y, Fan JG ve ark. Clinicopathologic significance of HER-2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17(11): 1501–1506.
 101. Yan B, Yau EX, Bte Omar SS ve ark. A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer. *J Clin Pathol* 2010; 63: 839-842.
 102. Kim KC, Koh YW, Chang HM ve ark. 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.
 103. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F ve ark. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2014 Jul 20. [Epub ahead of print]

104. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K ve ark. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer* 1993; 72: 3179–3184
105. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU ve ark. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2201–2209
106. García I, Vizoso F, Martín A ve ark. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 234–241
107. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H ve ark. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to Standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18 s (suppl; abstr LBA4509)
108. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A ve ark. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-97
109. EMEA, European Medicines Agency (2009): [Opinionwww.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Herceptin_82246709en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Herceptin_82246709en.pdf)
110. Bang YH, Chung H, Xu J ve ark. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s (suppl; abstr 4556)
111. Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L ve ark. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2009; 100: 487–493
112. Tapia C, Glatz K, Novotny H ve ark. Close association between HER-2 amplification and overexpression in human tumors of non-breast origin. *Mod Pathol* 2007; 20: 192–198

113. Marx AH, Tharun L, Muth J ve ark. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Hum Pathol* 2009; 40: 769–777
114. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G ve ark. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010; 457(3): 299-307.
115. Rüschoff J, Hanna W, Bilious M ve ark. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012; 25(5): 637-50.
116. Powell WC, Zielinski D, Ranger-Moore J ve ark. Determining the HER2 status in gastric cancer: a method comparison study of two patient cohorts. *Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract 17, 2010, Orlando, FL, USA.*
117. Chung HC, Bang YJ, Xu JM ve ark. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer (GC): results of the ToGA trial screening programme and recommendations for HER2 testing. *ECCO Abstract 6511, Vol. 34; Berlin, Germany, 2009*
118. Shah M, Khanin R, Tang L ve ark. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2693–701.
119. Rüschoff J. Adenocarcinoma of the GEJ: gastric or oesophageal cancer? *Recent Results Cancer Res* 2012;196:107–13.
120. Möhler M, Al-Batran SE, Andus T ve ark. German S3-guideline “Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer” *Z Gastroenterol* 2011; 49: 461-531.
121. Park YS, Hwang HS, Park HJ ve ark. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol* 2012; 43(3): 413-22.
122. Bayrak M, Olmez OF, Kurt E ve ark. Prognostic significance of c-erbB2 overexpression in patients with metastatic gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2013; 15(4): 307-12.
123. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19: 1523–9.

124. Begnami MD, Fukuda E, Fregnani JH ve ark. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3030–6.
125. Tsapralis D, Panayiotides I, Peros G ve ark. Human epidermal growth factor receptor-2 gene amplification in gastric cancer using tissue microarray technology. *World J Gastroenterol* 2012; 18(2):150-5.
126. Halon A, Donizy P, Biecek P ve ark. HER-2 expression in immunohistochemistry has no prognostic significance in gastric cancer patients. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 941259. doi: 10.1100/2012/941259. Epub 2012 May 3.
127. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S ve ark. 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.
128. Yoon HH, Shi Q, Sukov WR ve ark. Association of HER2/ErbB2 expression and gene amplification with pathologic features and prognosis in esophageal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 546–54.
129. Shan L, Ying J, Lu N. HER2 expression and relevant clinicopathological features in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a Chinese population. *Diagn Pathol* 2013; 8: 76.
130. Wu HM, Liu YH, Lin F ve ark. Association of HER2 protein expression with clinicopathologic features and prognosis in Chinese patients with gastric carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2011; 40(5): 296–299.
131. Tafe LJ, Janjigian YY, Zaidinski M ve ark. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastroesophageal cancer: correlation between immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(11): 1460–1465.
132. Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(10): 1331–1339.

133. Zhan GH. Multicenter study on HER-2/neu gene amplification and protein expression in patients with gastric cancer. *Chin J Dig* 2006; 26(10): 657–660.
134. Zhou F, Li N, Jiang W ve ark. 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* 2012; 10: 274.
135. Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R ve ark. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2002; 10(4): 247- 56.
136. Motojima K, Furui J, Kohara N ve ark. erbB-2 expression in well-differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery* 1994; 115(3): 349-54.
137. Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S ve ark. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immunoreactivity for c-erbB-2 protein is an independent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1991, 67: 2914–2918.
138. Mizutani T, Onda M, Tokunaga A ve ark. Relationship of C-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1993, 72: 2083–2088.
139. Hsu JT, Chen TC, Tseng JH ve ark. Impact of HER-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *Oncologist* 2011; 16(12): 1706-13.
140. Ton Ö, Başaran Ş, Kabukçuoğlu, F. Mide Karsinomlarında C-ErbB-2 (Her-2/Neu) ve P53 Ekspresyonlarının Prognostik Parametrelerle İlişkisi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011; 31(3): 575-82.
141. Dursun A, Poyraz A, Celik B ve ark. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma: correlation with histopathologic characteristics and analysis of Ki-67. *Pathol Oncol Res* 1999; 5(2): 104-6.
142. Matsubara J, Yamada Y, Hirashima Y ve ark. Impact of insulin-like growth factor type 1 receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2

- expressions on outcomes of patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(10): 3022-9.
143. Moelans CB, Milne AN, Morsink FH ve ark. Low frequency of HER2 amplification and overexpression in early onset gastric cancer. *Cell Oncol* 2011; 34(2): 89-95.
144. Wang YK, Gao CF, Yun T ve ark. Assessment of ERBB2 and EGFR gene amplification and protein expression in gastric carcinoma by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Mol Cytogenet* 2011; 4(1): 14
145. Bilious M, Osamura RY, Rushcoff J ve ark. Her-2 amplification is highly homogenous in gastric carcinoma [Comment]. *Hum Pathol* 2010; 41; 304–305.
146. Lee S, de Boer WB, Fermoyle S ve ark. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. *Histopathology* 2011; 59(5): 832-40.
147. Warneke VS, Behrens HM, Böger C ve ark. Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors. *Ann Oncol* 2013; 24(3): 725-33.