T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DÜŞÜK HER-2 EKSPRESYON DÜZEYİNİN İLERİ EVRE MİDE KANSERİ TANILI HASTALARDA PROGNOSTİK VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Ceren KARAALİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DÜŞÜK HER-2 EKSPRESYON DÜZEYİNİN İLERİ EVRE MİDE KANSERİ TANILI HASTALARDA PROGNOSTİK VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Ceren KARAALİ

Tez Danışman(lar)ı: Doç. Dr. Melih ŞİMŞEK; Doç. Dr. Emel SAĞLAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecimin en zorlu döneminde yanımda olan, desteğini ve güvenini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimimiz içim her türlü emeği sarfeden, her zaman yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Engin Atay'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve donanımıyla desteğini esirgemeyen, sabrı ile örnek olan, tez danışmanım, kıymetli ve saygıdeğer abim Doç. Dr. Melih Şimşek'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitim sürecimde değerli bilgi ve deneyimleri ile bizlere yol gösteren Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Prof. Dr. Elif Yorulmaz, Doç. Dr. Emel Sağlam, Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu, Uzm. Dr. Ceren Gür'e, Uzm. Dr. Mürselin Güney'e ve isimlerini sayamadığım tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Her derdimize koşan, her zaman arkamızda dimdik duran, içtenliği, samimiyeti ve fedakârlığıyla bize hem abla hem de yol gösterici olan Uzm. Dr. Şerife Değirmencioğlu Tosun'a teşekkür ederim.

Beraber çıktığımız bu yolculukta her adımda yanımda olan , koşulsuz desteği ile hep arkamda duran , sadece eşkıdemim değil kardeşim olan Dr. Damla Aslan Kirazoğlu'na teşekkür ederim. Her zaman yanımda oldukları için minnettar olduğum, bu süreci katlanır hale getiren Dr. Bahar Bayrakdar, Dr. Ceren Altundaş, Dr. Ezgican Çiftçi, Dr. Edanur Köse, Dr. Melike Hazal Yavuz, Dr. Kübra Atçıyurt'a teşekkür ederim. Son 15 yıldır olduğu gibi bu süreçte de beni yalnız bırakmayan Berna Karataş, Büşra Şahin, Güllü Yavuzakıncı'ya teşekkür ederim.

Sonsuz sevgi ve emekle beni bugünlere getiren, koşulsuz desteğini hep hissettiğim, sahip olduğum için çok şanslı hissettiğim canım annem, babam ve ağabeyime hayatımdaki varlıkları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **iv**

İÇİNDEKİLER ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **ix**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **xi**

ÖZET ..... **xiv**

ABSTRACT ..... **xvi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. MİDENİN ANATOMİSİ 3

2.2. EPİDEMİYOLOJİ 5

2.2.1. İnsidans ve Mortalite 5

2.2.2. Patolojik varyasyon 6

2.3. ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ 6

2.3.1. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu 6

2.3.2. Diyet 7

2.3.3. Sigara 7

2.3.4. Alkol 7

2.3.5. Sosyoekonomik Düzey 8

2.3.6. Radyasyon 8

2.3.7. Obezite 8

2.3.8. Ebstein -Barr Virus (EBV) 9
2.4. GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ 9
2.4.1. A Kan Grubu 9
2.4.2. Aile Öyküsü 9
2.5. PREKÜRSÖR FAKTÖRLER 9
2.5.1. Kronik Atrofik Gastrit 9
2.5.2. İntestinal Metaplazi 10
2.5.3. Displazi 10
2.5.4. Gastrik Polipler 10
2.5.5. Menetrier Hastalığı 11
2.5.6. Postgastrektomi 11
2.6. MİDE KANSERİ SINIFLAMASI 11
2.6.1. Makroskopik Sınıflama 11
2.6.2. Anatomik lokalizasyonuna göre sınıflama 12
2.6.3. İnvazyon derinliğine göre sınıflama 13
2.6.4. Mikroskopik Sınıflama (Lauren sınıflaması) 13
2.6.5. Morfolojik Sınıflama 14
2.6.6. DSÖ sınıflaması 15
2.6.6.1. Tübüler Adenokarsinom 15
2.6.6.2. Papiller Adenokarsinom 15
2.6.6.3. Müsinöz Adenokarsinom 16
2.6.6.4. Zayıf koheziv karsinom 16

2.6.7. Glandüler diferansiyasyon 16
2.7. KLİNİK SEMPTOMLAR 16
2.8. TANI YÖNTEMLERİ 18
2.9. MİDE KANSERLERİNİN YAYILIM ŞEKİLLERİ 19
2.10. EVRELEME 20
2.11. PROGNOZ 21
2.12. TEDAVİ 23
2.12.1. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon ve Endoskopik Submukozal Diseksiyon 23
2.12.2. Evreleme Laparoskopisi 23
2.12.3. Cerrahi 23
2.12.4. Kemoterapi 24
2.12.5. Neoadjuvan Kemoterapi 24
2.12.6. Adjuvan Kemoterapi 25
2.12.7. Moleküler Hedefli Ajanlar 26
2.12.8. Radyoterapi 27
2.13. HER2 27
2.14. HER2 ve MİDE KANSERİ İLİŞKİSİ 30
2.15. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER 32
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ 32

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ.....33

3.4. HER2 EKSPRESYONUNUN BELİRLENMESİ.....33

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....34

4. BULGULAR.....35

4.1. HER2 EKSPRESYONU VARLIĞININ GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ.....36

4.2. HER2 EKSPRESYONU VARLIĞININ PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ.....37

4.3. ECOG PERFORMANS DURUMU VE HER2 KATEGORİSİNE GÖRE GENEL SAĞKALIMIN İNCELENMESİ.....39

4.4. GSK-1 İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ İLE İNCELENMESİ.....44

4.5. HER2 EKSPRESYONU VARLIĞININ METASTAZ SONRASI SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ.....46

4.6. ECOG Performans Durumu ve HER2 Kategorisine Göre GSK-2 Süresinin İncelenmesi.....47

4.7. METASTAZ SONRASI SAĞKALIMLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ İLE İNCELENMESİ.....52

5. TARTIŞMA.....54

6. SONUÇ.....60

7. KAYNAKLAR.....61

8. ÖZGEÇMİŞ.....78

9. EKLER.....80

EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....80

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: WHO'ya Göre Mide Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması.....14

Tablo 2.2: TNM Evrelendirme Sistemi.....20

Tablo 2.3: Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) TNM sınıflaması ve mide kanseri evreleri-2017.....21

Tablo 2.4: Mide adenokarsinomları için revize edilen c-erbB-2 İHK skorlama sistemi.....30

Tablo 4.1: Hastaların temel özelliklerinin HER2 skoruna göre karşılaştırılması.....35

Tablo 4.2: Hastaların metastaz durumlarının ve hastalık sonuçlarının HER2 kategorisine göre karşılaştırılması.....36

Tablo 4.3: Hastalarda HER2 kategorisine göre GSK-1 süresinin karşılaştırılması....37

Tablo 4.4: Hastalarda HER2 kategorisine göre PSK süresinin karşılaştırılması (n=39 kişi).....38

Tablo 4.5: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-1 karşılaştırılması.....39

Tablo 4.6: Hastalarda ikili ECOG performans durumu ve HER2 kategorisine göre GSK-1 sürelerinin karşılaştırılması.....42

Tablo 4.7: GSK-1 ilişkili faktörlerin çok değişkenli Cox Regresyon analizi (backward stepwise) ile incelenmesi.....44

Tablo 4.8: Hastalarda HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması....46

Tablo 4.9: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması.....47

Tablo 4.10: Hastalarda ikili ECOG performans durumu ve HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması.....50

Tablo 4.11: GSK-2 ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli Cox Regresyon analizi (backward stepwise) ile incelenmesi.....52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Midenin Lenfatik Drenajı.....5

Şekil 2.2: Borrmann Sınıflaması 12

Şekil 2.3: Erken mide kanserinde büyüme paterni.....13

Şekil 2.4: Performans skoru.....22

Şekil 4.1: HER2 kategorisine göre GSK-1 süresinin karşılaştırılması 37

Şekil 4.2: HER2 kategorisine göre PSK süresinin karşılaştırılması 38

Şekil 4.3: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-1 karşılaştırılması 41

Şekil 4.4: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK -1 karşılaştırılması.....43

Şekil 4.5: Çok değişkenli analizde HER2 grupları için oluşturulan GSK-1 eğrileri. 45

Şekil 4.6: HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması 46

Şekil 4.7: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması 49

Şekil 4.8: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması.....51

Şekil 4.9: Çok değişkenli analizde HER2 grupları için oluşturulan GSK-2 eğrileri. 53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC : Antikor İlaç Konjugatı

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CagA : Sitotoksinle İlişkili Gen A

CEA : Karsinoembriyonik.antijen

CI : Confidence İnterval

CISH : Chromogenic In Situ Hybridization

CTLA 4 : Sitotoksik T Lenfosit Antijeni-4

DSB : DNA çift zincir kırıklarının

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EBV : Ebstein Barr Virus

ECF : Epirubisin, Sisplatin ,5-fluorourasil

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR : Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

EMR : Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ESD : Endoskopik Submukozal Diseksiyon

ESD/ EMR : Endoskopik Submukozal Diseksiyon/ Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ESMO : Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

FGFR2b : Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 2b

FISH : Fluoresan In situ Hibridizasyon

FLOT **:** Fluorourasil, Lökovorin, Oksaliplatin, Dosetaksel

FOLFOX **:** Oksaliplatin, infüzyonel FU, Lökovorin

GEJ **:** Gastroözofageal Bileşke

GSK **:** Genel Sağkalım (overall survival)

H.pylori **:** Helikobakter pylori

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HR **:** Hazard Ratio

HR **:** Homolog Rekombinasyon

IHC **:** İmmunohistokimya

ISH **:** In Situ Hibridizasyon

KAPOX **:** Kapesitabin, Oksaliplatin

MALT **:** Mukozayla İlişkili Lenfoid Doku

MAPK **:** Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MRI **:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

PD -1 **:** Programlanmış Hücre Ölüm Proteini -1

PDL-1 **:** Programlanmış Ölüm Ligandı-1

PET -BT **:** Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

PET **:** Pozitron emisyon tomografisi

PI3K **:** Fosfatidil İnositol 3 Kinaz

PSK **:** Progresyonsuz Sağkalım

ROS **:** Oksijen Reaktif Ürünleri

RT -PCR **:** Ters transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SISH **:** Silver-Enhanced In Situ Hybridization

SOX **:** S-1, Oksaliplatin

SS **:** Standart Sapma

T-DXd **:** Trastuzumab, Deruxtecan

TNM **:** Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

UICC **:** International Union Against Cancer

VEGF **:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

WHO **:** World Health Organisation

ÖZET

Giriş: Gastrik kanser, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere karşın, hastaların çoğu ileri evrede tanı almakta ve bu durum sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), özellikle meme ve gastrik kanserde önemli bir hedeflenebilir biyobelirteçtir. HER2 pozitif gastrik kanserlerde anti-HER2 tedavilerin sağkalımı iyileştirdiği bilinmektedir; ancak HER2 düşük ekspresyonunun klinik ve prognostik önemi henüz netleşmemiştir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ileri evre gastrik kanserli hastalarda HER2 negatifliğinin sağkalım ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Retrospektif olarak değerlendirilen 178 ileri evre gastrik kanser hastası, HER2 negatif (immunohistokimya testi (IHC) sonucu 0) ve HER2 düşük ekspreyon (IHC 1+ veya 2+ ve in situ hibridizasyon (ISH) sonucu negatif) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmış, log-rank testi ile gruplar karşılaştırılmış ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile bağımsız prognostik faktörler belirlenmiştir.

Bulgular: Medyan genel sağkalım (GSK) HER2 negatif grupta 13,2 ay, HER2 düşük ekspresyon grubunda ise 10,3 ay olarak saptanmıştır; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. ($p = 0,094$). Alt grup analizinde, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru ≥2 olan hastalarda HER2 düşük ekspresyon grubunda GSK anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur ($p = 0,020$). Çok değişkenli Cox analizinde, HER2 düşük ekspresyon ($p = 0,008$) ve ECOG skoru ≥2 ($p < 0,001$) bağımsız kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, akciğer metastazı HER2 düşük ekspresyon grubunda anlamlı olarak daha sık saptanmıştır ($p = 0,015$).

Sonuç: HER2 düşük ekspresyon, ileri evre gastrik kanser hastalarında özellikle kötü performans durumuna sahip bireylerde sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: ECOG performans skoru, gastrik kanser, HER2 ekspresyonu, prognoz

ABSTRACT

Introduction: Gastric cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths and represents a significant public health issue. Despite advances in diagnosis and treatment, the majority of patients are diagnosed at an advanced stage, which negatively affects survival. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is an important targetable biomarker, particularly in breast and gastric cancers. While anti-HER2 therapies are known to improve survival in HER2-positive gastric cancers, the clinical and prognostic significance of low HER2 expression remains unclear.

Objective: The aim of this study is to evaluate the impact of HER2 negativity on survival and clinical outcomes in patients with advanced-stage gastric cancer.

Methods: A total of 177 patients with advanced-stage gastric cancer were retrospectively evaluated and divided into two groups: HER2-negative (IHC 0) and HER2 low expression (Immunohıstochemıstry test (IHC) 1+ or 2+ and ISH negative). Survival analyses were conducted using the Kaplan-Meier method, group comparisons were made with the log-rank test, and independent prognostic factors were determined via multivariate Cox regression analysis.

Results: The median overall survival (OS) was 13.2 months in the HER2-negative group and 10.3 months in the HER2 low expression group; however, this difference was not considered statistically significant ($p = 0.094$). In the subgroup analysis, among patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of ≥2, the OS was significantly shorter in the HER2 low expression group ($p = 0.020$). In multivariate Cox regression analysis, HER2 low expression ($p = 0.008$) and ECOG score ≥2 ($p < 0.001$) were identified as independent poor prognostic factors. Additionally, lung metastases were significantly more frequent in the HER2 low expression group ($p = 0.015$).

Conclusion: Low HER2 expression can be considered an independent factor negatively affecting survival in patients with advanced-stage gastric cancer.

Keywords: Low HER2 expression, gastric cancer, prognosis, ECOG performance score, targeted therapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrik kanser, dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenleri arasında yer almakta olup, özellikle Doğu Asya ülkelerinde yüksek insidansa sahiptir. 2022 yılı verilerine göre, mide kanseri küresel düzeyde en yaygın beşinci kanser türü olmakla birlikte, kanser ilişkli ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır (1). Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede tanı almakta ve bu durum sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Modern tedavi yöntemlerinin gelişmesine rağmen, ileri evre gastrik kanserde 5 yıllık sağkalım oranı %15'in altında seyretmektedir (2).

Gastrik kanser heterojen bir tümör grubudur ve son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar bu hastalığın biyolojik alt tiplerini ortaya koyarak, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Bu bağlamda HER2 , hem prognostik hem de terapötik açıdan önemli bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Trastuzumab gibi HER2'yi hedef alan ajanlarla tedavi edilen HER2 pozitif hasta grubunda sağkalımda anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir (3). Ayrıca HER2 pozitif metastatik mide veya GEJ kanseri olan hastalarda, birinci basamakta uygulanan pembrolizumab, trastuzumab ve kemoterapi kombinasyonu, trastuzumab ve kemoterapiye eklenen plaseboya kıyasla genel sağkalımı (GSK) anlamlı ve klinik olarak önemli düzeyde artırmaktadır (4).

Klasik sınıflamada HER2 negatif olarak kabul edilen hastalar, uzun yıllar boyunca bu tedavilerden faydalanamayan bir grup olarak değerlendirilmiştir. Ancak son yıllarda HER2 immünohistokimya (IHC) skorlamasına göre IHC 1+ veya IHC 2+ olup in situ hibridizasyon (ISH) ile amplifikasyon göstermeyen "düşük HER2 ekspresyonu" alt grubu tanımlanmıştır. Bu grup, özellikle yeni nesil antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler) ile yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt gösterebilen, biyolojik olarak farklı bir alt tip olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (5).

Meme kanseri alanında düşük HER2 ekspresyonu olan hastaların tedaviye yanıt gösterdiği geniş kapsamlı çalışmalar yayımlanmış olsa da, gastrik kanserde düşük HER2 ekspresyonun klinik önemi halen tartışmalıdır.

Bazı çalışmalar düşük HER2 eskpresyonu durumunun sağkalım üzerine olumsuz etkilerini vurgularken (6), bazıları ise bu grubun HER2 negatif hastalarla

benzer bir prognoza sahip olduğunu bildirmektedir. Literatürdeki bu çelişkiler, HER2 düşük ekspresyonun ileri evre gastrik kanser üzerindeki klinik etkisinin daha net belirlenmesini gerektirmektedir.

Bu çalışmanın amacı, ileri evre gastrik kanser tanısı almış hastalarda HER2 düşük ekspresyonun genel sağkalım üzerindeki etkisini retrospektif olarak değerlendirmek; HER2 düşük ekspresyon ve HER2 negatif grupların klinik özellikleri ve sağkalım verilerini karşılaştırarak, düşük HER2 ekspreyonu durumunun bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİDENİN ANATOMİSİ

Mide, kardiak bölge, gastroözofageal bileşik, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş ayrı bölümden meydana gelir. Midenin korpus ve antrum kısımlarının kesişiminde küçük kurvatur üzerinde incisura angularis adı verilen bir oluk bulunur.

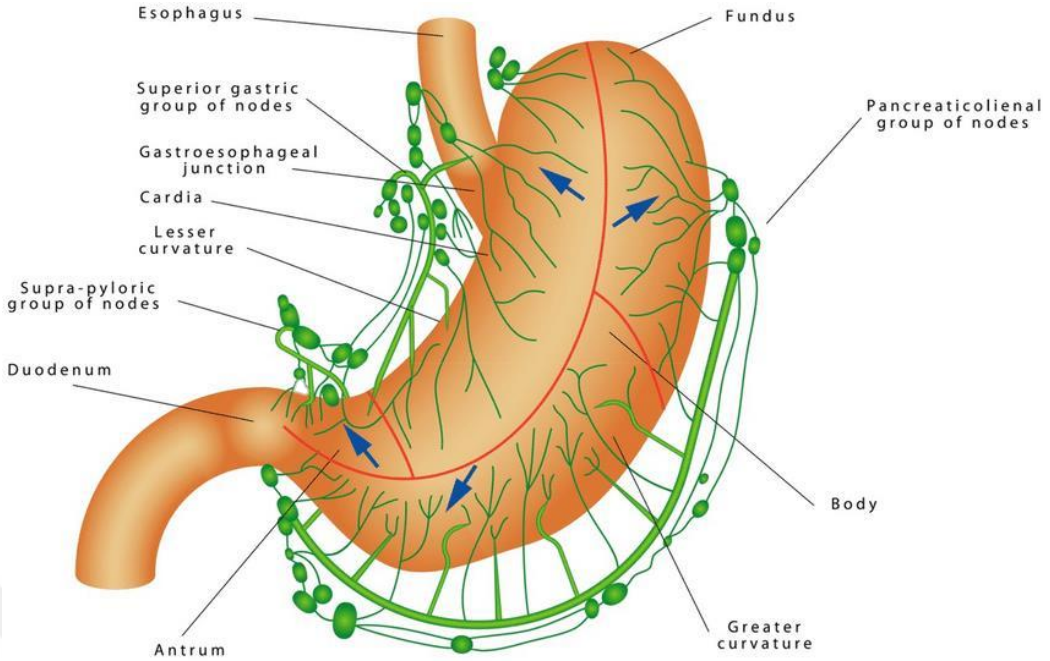
Mide, anatomik olarak diyafram ve kruslarla yakın komşuluk içerisindedir. Fundus ve proksimal korpusun lateral kısmında dalak yer almakta olup, posteromedialinde abdominal aort bulunur. Ayrıca mide, büyük kurvatur aracılığıyla kolonla bağlantı halindedir. Safra kesesi, pilor ve duodenal bulbusun ise üst tarafında yer alır. Midenin büyük kurvaturuna omentum majör, küçük kurvatura ise omentum minör ile asılıdır (7).

Mide duvarı dört katmandan oluşur. En içteki tabaka mukozadır ve epitel hücreleriyle kaplıdır. Mukoza, mide sıvısının asiditesinden koruma sağlar. Bunun hemen dışında submukoza bulunur ve bağ dokusunu, sinirleri, kan ve lenfatik damarları içerir. Ardından gelen muskularis propria tabakası, midenin mekanik sindirimini ve yiyeceklerin pilora doğru iletilmesini sağlar. En dış tabaka ise serozadır. Tüm bu katmanlar arasındaki tümöral dokunun yayılması, hastalığın evresini belirlemede ve tedaviyle ilgili karar alma sürecinde önemli bir rol oynar (7).

Midenin arteriyel kanlanması, beş ana arter grubunun katkısıyla sağlanmaktadır. Sol gastrik arter, çölyak trunkusundan çıkarak küçük kurvaturun üst bölümüne ulaşır. Sağ gastrik arter, genellikle hepatik arterden ayrılarak çıkar ve mide küçük kurvaturunun distal bölümüne doğru ilerleyerek bu bölgeyi besler. Öte yandan, sağ gastroepiploik arter ise gastroduodenal arterin bir dalı olarak ortaya çıkar ve mide alt korpusu ile antrum bölgesine kan akışı sağlar. Sol gastroepiploik arter ise splenik arterden ayrılır ve üst korpusun kanlanmasından sorumludur. Buna ek olarak, splenik arterden çıkan kısa gastrik arterler, fundus ile korpusun üst bölümlerine doğru ilerleyen küçük damarlar olarak tanımlanır (8)

Mide venlerinin drenajı, arteriyel dağılımla benzer bir düzen izler ve nihayetinde portal ven sistemine katılır. Midenin küçük kurvaturundan drenaj yapan sol gastrik (koroner) ven ile sağ gastrik ven, doğrudan portal vene akım sağlar. Büyük kurvatura ait venöz dönüş ise sağda yer alan gastroepiploik venin superior mezenterik vene, soldaki gastroepiploik venin ise splenik vene boşalması yoluyla gerçekleşir. Splenik ven ayrıca kısa gastrik damarları ve inferior mezenterik veni de toplar ve süperior mezenterik ven ile birleşerek portal veni oluşturur (8).

Mide lenfatik sistemi ise bölgesel anatomik alanlara göre farklı lenf nodlarına drene olur. Özellikle kardiya bölgesi ile küçük kurvaturun proksimal segmentinden gelen lenfatik akım, sol gastrik arter çevresindeki ve gastroözofageal bileşkeye (GEJ) komşu olan süperior gastrik lenf nodlarına yönelir. Küçük kurvaturun distal bölümünden gelen akım ise suprapilorik lenf nodlarında sonlanır. Fundus ve büyük kurvaturun proksimal kısmı, pankreatikosplenik lenf nodlarına drene olur; bu nodlar dalak hilusuna yakın konumlanmıştır. Tüm bu bölgesel lenf nodları, çölyak eksen çevresindeki ana lenf nodlarına, oradan da sisterna şiliye ve nihayetinde torasik kanala açılarak sistemik dolaşıma katılır (9)(Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Midenin Lenfatik Drenajı (9)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

2.2.1. İnsidans ve Mortalite

Mide kanseri dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olup her yıl yaklaşık 989.600 yeni mide kanseri vakası tespit edilmekte ve 738.000 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Dünya genelinde mide kanseri en yaygın beşinci malignite ve kanser kaynaklı ölümler arasında akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından üçüncü sırada gelmektedir (10). Özellikle 1980'li yıllarda kadar tüm kansere bağlı ölümlerde en sık neden mide kanseri iken, son yıllarda bu durum akciğer kanserinin liderliği almasıyla değişti (11).

2018 Türkiye verilerine göre, mide kanseri erkek bireylerde en sık teşhis edilen beşinci, kadınlarda ise altıncı kanser olarak kaydedilmiştir. Kansere bağlı ölüm oranlarında ise akciğer kanserinin ardından ikinci sırada yer almaktadır. Mide kanseri, ülkemizde tanı konulan yeni kanser olgularının yaklaşık %5,7'sini oluşturmakta olup, bu hastalığa bağlı ölüm oranı %8,6 civarındadır (10).

2.2.2. Patolojik varyasyon

Lauren tarafindan tanımlanan histolojik sınıflama, gastrik kanserlerin sınıflandırmasında en çok kullanılan yöntemdir. Lauren sınıflamasına göre, farklı epidemiyoloji, etiyoloji ve patogeneze sahip iki histolojik alt tip vardır (12). Her iki cinsiyette diffüz veya infiltratif tipler benzer sıklıkta görülürken, diffüz tip genç yaş grubunda daha yaygındır ve intestinal tipe kıyasla genellikle daha olumsuz bir prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (13).

İntestinal tip genellikle glandüler yapıların belirgin olduğu, iyi ya da orta derecede diferansiye tümörlerden oluşur ve sıklıkla çevresel faktörlerle ilişkilidir. Buna karşın, diffüz tip histolojide hücreler arasında belirgin sınırlar bulunmaz ve "signet ring" hücreleri sıklıkla görülür. Bu tip tümörler özellikle genç hastalarda daha sık izlenir ve genellikle linitis plastica gibi yaygın mide duvarı tutulumu ile seyreder (14).

Ülkemizde en sık görülen histolojik tip intestinal adenokarsinomdur ve en çok antrum yerleşimlidir (15). Başka bir çalışmada, kırsal bölgelerde Helicobacter pylori (H. Pylori) enfeksiyon oranlarının yüksek olduğu ve buna bağlı olarak intestinal tip adenokarsinomun daha baskın olduğu gözlemlenmiştir. Buna karşın, diffüz tip vakalarının şehir merkezlerinde ve genç yaş grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir (16).

2.3. ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ

2.3.1. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

Dünya nüfusunun yaklaşık %50'sinde bulunan spiral şekilli gram-negatif bakteri H. pylori, insanlara genellikle fekal-oral veya oral-oral yolla bulaşmaktadır (17,18).

Konakçıya bağlı genetik yatkınlık ve H. pylori'nin virülans faktörleri (örneğin, sitotoksinle ilişkili gen A [CagA] antijeni üreten suşlar), enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir (19). H. pylori, özellikle, homolog rekombinasyon (HR) onarımı yoluyla DNA çift zincir kırıklarının (DSB) onarımında görev alan proteinlerin kodlandığı genlerde kalıtsal mutasyonlar taşıyan bireyler için zararlıdır (20).

Kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasının patogenezinde H. pylori önemli bir rol oynamaktadır. Bu bakteri, 1994 yılından bu yana sınıf 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (21). H. pylori enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri coğrafi ve etnik köken, sosyoekonomik durum, ileri yaş ve düşük hijyen koşullarıdır (22).

2.3.2. Diyet

Aşırı tuz alımı, salamura yöntemiyle hazırlanmış gıdalar ve sebzeler, işlenmiş et ürünleri, tuzlanmış balık, tütsülenmiş yiyecekler ve kırmızı etin yüksek miktarda tüketimi, mide kanseri için başlıca risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Öte yandan Akdeniz diyeti, taze meyve ve sebzeler, tam tahıllar, balık ve zeytinyağı gibi sağlıklı yağları içeren bir beslenme, mide kanserine karşı koruyucu etkiler göstermektedir (23).

2.3.3. Sigara

Sigara içen bireylerde, mide mukozasında intestinal metaplazi , eroziv gastrit, glandüler atrofi ve reaktif gastropati gibi prekürsör lezyonların görülme sıklığı artmaktadır. Sigara kullanımı, H. pylori enfeksiyonunun tedavisini zorlaştırmakta ve eradikasyon başarısını azaltmaktadır. Bununla birlikte gastroduodenal inflamasyon daha yüksek sıklıkta görülebilmektedir (24). Ayrıca, sigara kullanım süresi ve yoğunluğu arttıkça göreceli risk de yükselmektedir. Yapılan bir meta-analiz sonucuna göre, günde 20 ve üzeri sigara tüketen erkek bireylerde non-kardiya bölgesine ait mide kanseri gelişme riski %64 oranında artış göstermektedir (25).

2.3.4. Alkol

Etanol, vücutta metabolize edildiğinde asetaldehit adlı toksik bir bileşiğe dönüşür. Asetaldehit, DNA ile etkileşime girerek mutasyonlara yol açabilir ve DNA onarım süreçlerini bozabilir. Ayrıca, etanolün metabolizması sırasında oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), hücresel yapıları oksidatif strese maruz bırakarak DNA hasarını artırabilir (26).

Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, alkol alım düzeyindeki artışın mide kanseri riskini paralel şekilde yükselttiğini ve bu ilişkinin dozla bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle yüksek miktarda alkol tüketimi, mide kanseri riskini

anlamlı derecede artırmaktadır. Günlük alkol alımındaki her 10 gramlık artışın mide kanseri riskini %7 oranında artırmaktadır (27).

2.3.5. Sosyoekonomik Düzey

Mide kanseri riski düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkilendirilmiştir. Eğitim düzeyinin artmasıyla birlikte, sağlıklı yaşam alışkanlıklarının benimsenmesi ve risk faktörlerinden kaçınma eğilimi de artmaktadır. Daha yüksek eğitim seviyesine sahip bireylerde taze meyve ve sebze tüketimi artmakta, sigara ve alkol kullanımı ise azalmaktadır (28).

İntestinal tip mide kanseri ile düşük eğitim düzeyi arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, diffüz tip mide kanserinde böyle bir sosyodemografik bağ kurulmamıştır (29).

2.3.6. Radyasyon

Geçmişte abdominal bölgeye radyoterapi uygulanmış bireylerde mide kanseri gelişme riski anlamlı şekilde artabilmektedir. Bu artışın, uygulanan toplam radyasyon dozu ile maruziyetin üzerinden geçen süreye bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, mide dahil olmak üzere üst gastrointestinal sistem kanserlerinin, iyonizan radyasyona maruz kalan bireylerde artış gösterdiği vurgulanmıştır (30).

2.3.7. Obezite

Aşırı vücut ağırlığı ve yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), mide kanseri riskinin artışıyla ilişkilendirilmektedir. Obezitenin kardia yerleşimli mide kanseri riskini arttırdığı belirlenmiştir. Fazla kilolu bireylerde (VKİ 25–29,9) kardia kanseri riskinin %21, obez bireylerde (VKİ ≥30) ise %82 oranında arttığı rapor edilmiştir. (31) Ayrıca, yapılan geniş kapsamlı bir meta-analizde, VKİ'nin 25'in üzerinde olduğu bireylerde mide kanseri riskinin anlamlı düzeyde arttığı ve bu artışın, VKİ yükseldikçe daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir (32).

2.3.8. Ebstein -Barr Virus (EBV)

Ebstein-Barr virüsün (EBV) mide kanseri gelişimindeki rolü, virüsün mide mukozasında latent enfeksiyon oluşturması ve bu süreçte hücresel onkogenlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu mekanizmalar, mide epitel hücrelerinde malign dönüşümü tetikleyebilir (33). Bir meta-analiz çalışmasında, EBV ile ilişkili mide kanseri erkeklerde %10,83, kadınlarda ise %5,72 oranında saptanmış olup, kadınların bu kansere yakalanma riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (34).

2.4. GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

2.4.1. A Kan Grubu

A kan grubuna sahip bireylerde, hem mide kanseri riskinin hem de H. pylori enfeksiyonuna yakalanma olasılığının arttığı belirlenmiştir. Buna karşılık, 0 kan grubuna sahip kişilerde mide kanseri riskinin diğer kan gruplarına kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (35).

2.4.2. Aile Öyküsü

Mide kanseri olgularının yaklaşık %10 ila %15'inin, ailede mide kanseri hikayesi bulunan kişilerde geliştiği bildirilmektedir. Birinci derece akrabalarında mide kanseri bulunan kişilerde riskin 2-3 kat arttığı tespit edilmiştir (36). Birinci derece akrabaların, ikinci ve üçüncü derece akrabalara göre mide kanseri açısından daha yüksek risk taşıdığı belirtilmiştir (37). Ayrıca, mide kanseri nedeniyle ölüm oranı siyah ırkta, beyaz ırka göre daha yüksek bulunmuştur (38). Mide kanserlerinin çoğu rastlantısal gelişmekle birlikte, tüm vakaların yaklaşık %1-3'ünün genetik yatkınlıkla ilişkili sendromlar kapsamında ortaya çıktığı saptanmıştır (39).

2.5. PREKÜRSÖR FAKTÖRLER

2.5.1. Kronik Atrofik Gastrit

Kronik atrofik gastrit, mide kanserine ilerleyebilecek önemli bir ön lezyon olarak kabul edilir. Bu patolojik süreç; uzun süreli iltihaplanma sonucunda mide mukozasındaki bez yapılarının kaybı, mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ dokusu artışı gibi histolojik değişikliklerle tanımlanır. Özellikle H. pylori enfeksiyonunun

kronik stimülasyonu bu sürecin başlamasında temel bir etkendir (40). Yapılan kohort çalışmalarda, kronik atrofik gastrite sahip bireylerin yaklaşık %10'unda 20 yıl içinde mide adenokarsinomu geliştiği gösterilmiştir (41).

2.5.2. İntestinal Metaplazi

İntestinal metaplazi (IM), mide mukozasında uzun süreli inflamasyon sonucu, normal mide epitelinin bağırsak benzeri hücrelerle yer değiştirmesiyle ortaya çıkan bir prekanseröz durumdur. Bu süreçte, özellikle H. pylori enfeksiyonu gibi kronik irritanların etkisiyle, mide mukozasında yapısal değişiklikler meydana gelir. Farklı alt tipleri bulunmakta olup, bu alt tiplerin mide kanseri gelişim riski üzerindeki etkileri farklılık göstermektedir. Metaplazinin derecesi ve türüne bağlı olarak kanser riski farklılık göstermektedir (42).

2.5.3. Displazi

Mide displazisi, mide mukozasında anormal hücre gelişimiyle karakterize edilen ve mide adenokarsinomunun öncüsü olarak kabul edilen bir lezyondur. (41)

Displazi, genellikle düşük dereceli (low-grade) ve yüksek dereceli (high-grade) olarak sınıflandırılır. Yüksek dereceli displazi, mide kanserine dönüşüm açısından daha yüksek bir risk taşır (43). Yapılan çalışmalar, yüksek dereceli displazinin mide kanserine dönüşüm oranının, takip süresine bağlı olarak %10 ila %68,8 arasında değiştiğini göstermektedir (44). Örneğin, bir çalışmada, yüksek dereceli displazisi olan hastaların %50-60'ının kısa bir süre içinde mide kanserine ilerlediği bildirilmiştir(45).

2.5.4. Gastrik Polipler

Mide polipleri, üst gastrointestinal sistemin endoskopik incelemelerinde rastlantısal olarak saptanan, mukozal yüzeyden lümene doğru uzanan çıkıntılardır ve genel endoskopi populasyonunda %2-6 oranında görülmektedir (46).

Non-neoplastik polipler, neoplastik poliplere göre daha yaygındır ve hiperplastik ya da fundik gland polipleri gibi çeşitli türleri bulunur (47).

Adenomatöz polipler, neoplastik mide poliplerinin %10'unu oluşturur. Histolojik olarak, tübüler, villöz (papiller), tübülo-villöz (tübülo-papiller) ve pilorik gland adenomları olmak üzere dört temel alt tipe sınıflandırılır (46).

2.5.5. Menetrier Hastalığı

Menetrier hastalığı, mide foveolar epitelinin yoğun hiperplazisi ve dev, ödemli mide kıvrımlarının oluşumuyla seyreden nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastalık, protein kaybına neden olan enteropatiye yol açar ve mide asit sekresyonunun azalmasıyla sonuçlanır. Genellikle mide duvarındaki kalınlaşma fundus ve korpus bölgelerinde görülürken, antrum bölgesi genellikle etkilenmez. Menetrier hastalığının mide kanseri riskini artırabileceğine dair kanıtlar sunulduğundan bu hastalarda mide kanseri gelişimini izlemek amacıyla yıllık endoskopik değerlendirme önerilmektedir (48).

2.5.6. Postgastrektomi

Selim lezyonlar nedeniyle yapılan gastrektomiler sonrasında mide kanseri görülme sıklığı artış göstermektedir (49).

Bir çalışmada, parsiyel gastrektomiden 15 yıl veya daha uzun süre sonra gelişen gastrik kanser olgularında, bcl-2 protein ekspresyonunun hem remnant mide mukozasında hem de kanser dokusunda anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (50). Bu bulgu, postgastrektomi mide mukozasının zamanla malign dönüşüm potansiyeli taşıyabileceğini göstermektedir.

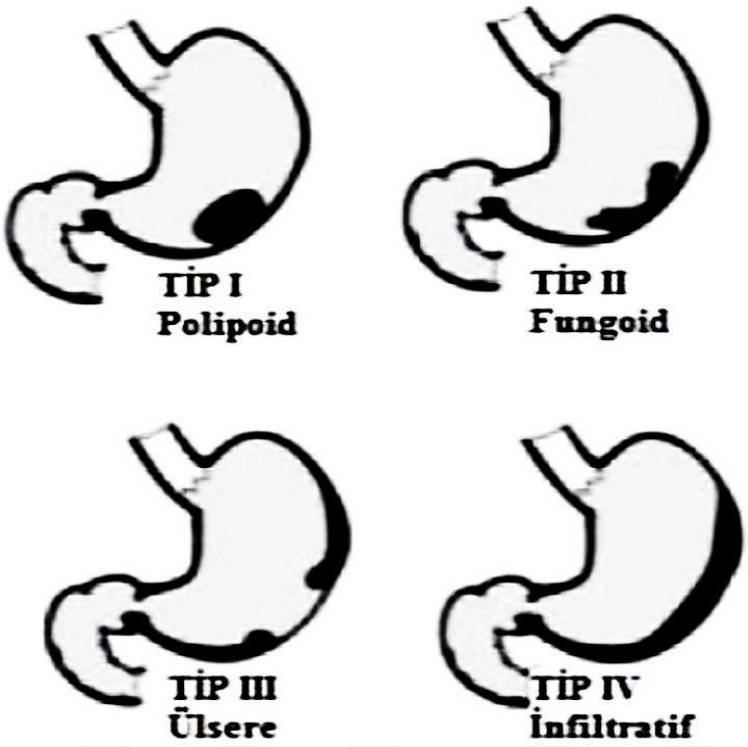
2.6. MİDE KANSERİ SINIFLAMASI

Mide kanserleri, histopatolojik özelliklerine, yerleşim bölgelerine ve morfolojik yapısına göre yıllar içerisinde farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmalar, tümörlerin tipini daha iyi anlamak, tedavi seçeneklerini belirlemek ve prognoz tahminlerini yapmak amacıyla geliştirilmiştir (51).

2.6.1. Makroskopik Sınıflama

1926 yılında Borrmann, mide kanserlerini makroskobik görünümlerine göre sistematik olarak sınıflandıran ilk çalışmayı ortaya koymuş olup, bu sınıflama

günümüzde özellikle ileri evre mide kanserlerinin değerlendirilmesinde hâlen yaygın şekilde kullanılmaktadır (52). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2: Borrmann Sınıflaması (52)

2.6.2. Anatomik lokalizasyonuna göre sınıflama

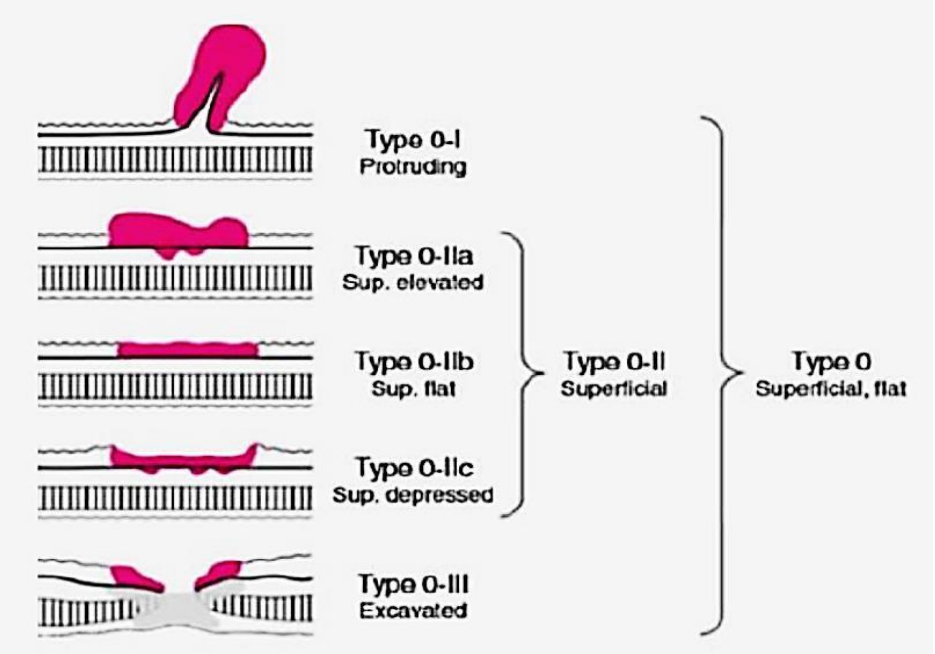
Mide kanserleri anatomik yerleşimlerine göre iki temel gruba ayrılmaktadır. Tümörün korpus ve antrumda yer aldığı olgular distal mide kanseri, kardia, fundus ve gastroözofageal bileşke (GEJ) bölgesinde yerleşenler ise proksimal mide kanseri olarak tanımlanır (53).

Proksimal tümörlerin sıklığındaki artış, özellikle batı ülkelerinde dikkat çekici boyuttadır (54) ve bu artışın reflü hastalığı, obezite ve batı tipi diyet alışkanlıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (55). Aynı evrede değerlendirildiğinde, proksimal mide kanserlerinin prognozunun distal yerleşimlilere göre daha olumsuz olduğu dikkati çekmektedir (56). Buna karşın distal mide kanserleri sıklıkla H. pylori enfeksiyonu ve atrofik gastrit gibi kronik inflamatuvar durumlarla ilişkilidir. Ayrıca, proksimal yerleşimli tümörler, ileri evrelerde tanı alma ve daha agresif seyretme eğilimindedir, bu da genel sağkalım üzerinde olumsuz bir etki yaratmaktadır (57).

2.6.3. İnvazyon derinliğine göre sınıflama

Erken evre mide kanseri, tümörün çapı ya da lenf nodu tutulumu ne olursa olsun, invazyonun submukoza tabakasını geçmediği ve muskularis propria'ya ulaşmadığı karsinomlar olarak tanımlanmıştır (58).

Japon Mide Kanseri Derneği tarafından yapılan sınıflamaya göre, erken mide kanserleri makroskopik özelliklerine göre üç ana grupta incelenmektedir. Bu grupların tamamı TNM evrelemesinde T1N0M0 olarak değerlendirilir. Tip 1 lezyonlar protrüde (kabartılı), Tip 2 lezyonlar yüzeyel (alt grupları: eleve, düz ve deprese) ve Tip 3 lezyonlar ekskave (çökük) özellik gösterir (58)(Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Erken mide kanserinde büyüme paterni (58)

Lezyon boyutları genellikle 0,5 cm ile 7 cm arasında değişmekte olup, bu evrede lenf nodu metastazı riski oldukça düşüktür (59). Erken mide kanserleri genellikle iyi prognoz göstermekte ve bu hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %90 civarındadır. Ancak düşük oranda da olsa lenf nodu metastazı ve damar invazyonu izlenebilmektedir (60).

2.6.4. Mikroskopik Sınıflama (Lauren sınıflaması)

Lauren sınıflamasına göre mide adenokarsinomları morfolojik özelliklerine dayanarak dört ana grupta incelenir: intestinal tip, difüz tip, mikst tip ve belirsiz tip.

İntestinal tip tümörlerde glandüler formasyon belirgin olup, genellikle daha iyi sınırlanmış ve diferansiye yapı gösterir. Buna karşılık, difüz tip tümörlerde hücreler arası bağlantıların kaybolması nedeniyle yapısal düzensizlik ön plandadır ve bu form kanserin mide duvarına yayılma eğilimini artırır. Tümörde her iki morfolojik komponentin benzer oranda bulunması durumunda ise bu yapı mikst tip olarak adlandırılır. Glandüler farklılaşmanın tamamen kaybolduğu ve sınıflandırılamayan tümörler ise belirsiz tip (indefinite) olarak tanımlanır (61).

İntestinal tip adenokarsinomlar genellikle atrofik gastrit, IM ve H. Pylori enfeksiyonu ile ilişkilidir ve sıklıkla ülsere görünümde görülür (62). Diffüz tip adenokarsinomlar ise daha kötü bir prognoza sahiptir ve mide duvarında kalınlaşma (linitis plastica-şişe-matara görünümü) ve infiltrasyon ile karakterizedir. Diffüz tip mide adenokarsinomlarının, intestinal tipe kıyasla daha agresif seyir gösterdiği ve genellikle daha olumsuz bir prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (63).

Öte yandan, difüz tip kanserlerde genetik belirleyiciler ve hücresel adezyon moleküllerinde (özellikle E-cadherin) kayıplar, başlıca etiyolojik mekanizmalar olarak gösterilmektedir. Bu formun genellikle genç yaş grubunda, özellikle kadın bireylerde daha sık görüldüğü, A kan grubuna sahip kişilerde ve kalıtsal geçişli mutasyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (64).

2.6.5. Morfolojik Sınıflama

Tablo 2.1: WHO'ya Göre Mide Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması (61)

Epitelyal	**Non-epitelyal**
İntraepitelyal Neoplazi	Leiomyom
Karsinom -Adenokarsinom -Adenoskuamöz karsinom -Skuamöz hücreli karsinom -Küçük hücreli karsinom -İndiferansiye karsinom	Schwannom
	Granüler hücre tümörü
	Glomus tümörü
	Leiyomiosarkom
	Stromal tümörler
	Kaposi sarkomu
Karsinoid	Lenfomalar

Mide kanserleri arasında adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, indiferansiye karsinom ve sınıflandırılamayan karsinomlar yer almaktadır (Tablo 2.1). Mide karsinomlarının yaklaşık %90-95'i adenokarsinomdur. 2010 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre adenokarsinomlar, diferansiyasyon derecelerine göre beş alt tipe ayrılmaktadır: papiller, tübüler, müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve miks tip (54).

2.6.6. DSÖ sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılında yayınladığı sınıflamaya göre mide kanserleri histopatolojik özelliklerine göre gruplandırılmaktadır. Bu sınıflamada yer alan başlıca histolojik alt tipler arasında tübüler, papiller, müsinöz ve zayıf koheziv (poorly cohesive) tipler ile birlikte, daha nadir gözlenen histolojik varyantlar da bulunmaktadır (59).

2.6.6.1. Tübüler Adenokarsinom

Tübüler adenokarsinom, gastrik adenokarsinomlarının en çok karşılaşılan histolojik alt tiplerinden biri olup, özellikle iyi ya da orta derecede diferansiye glandüler yapılarla karakterizedir. Bu tümör tipi sıklıkla intestinal tip gastrik kanser formunda görülür ve çoğunlukla antrum veya korpus gibi distal mide bölgelerinde yerleşir. Ancak bazı özel varyantları, özellikle kardia ve GEJ civarında lokalize olabilmektedir (65). Tübüler yapıların baskınlığı, tümör hücrelerinin gland benzeri formasyonlar oluşturması ile mikroskobik olarak tanınır. WHO'nun sindirim sistemi tümörlerinin sınıflandırmasına göre, bu yapıdaki tümörler iyi sınırlı, daha az infiltratif ve nispeten daha iyi prognoza sahip tümörler arasında yer alır (66).

2.6.6.2. Papiller Adenokarsinom

Papiller adenokarsinom, mide kanserlerinin nispeten seyrek görülen histolojik alt tipi olup, karakteristik olarak tümör hücrelerinin fibro-vasküler saplar üzerinde papilliform dizilimler göstermesiyle tanımlanır. Bu tümörler genellikle yaşlı bireylerde görülür ve erkeklerde daha sık rapor edilmiştir (67).

Papiller mide karsinomları diğer adenokarsinom alt tiplerine kıyasla daha yüksek lenfovasküler invazyon oranlarına ve buna bağlı olarak artmış lenf nodu metastazı riskine sahiptir (67).

2.6.6.3. Müsinöz Adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom, tümör dokusunun en az yarısından fazlasını kapsayan ekstrasellüler müsin birikimiyle tanımlanan bir histolojik alt tiptir. Sıklıkla ileri evrelerde tanı alan, belirgin bir subserozal invazyon eğilimi gösteren ve lenf nodu metastazı oranlarının diğer adenokarsinom türlerine göre daha yüksek olduğu bildirilen bir alt tiptir. Ayrıca bu alt tip, genellikle diffüz yayılım paterni gösterir ve cerrahi tedaviye rağmen nüks riski yüksektir (68).

2.6.6.4. Zayıf koheziv karsinom

Zayıf koheziv özellik gösteren bu tümör alt tipi, hücreler arası bağlantıların büyük ölçüde kaybolduğu, tek tek ya da küçük kümeler hâlinde seyreden hücre yapısıyla karakterizedir. Sıklıkla diffüz büyüme paterni gösterir ve özellikle genç yaş grubunda, kadınlarda ve E-cadherin gen mutasyonu taşıyan hastalarda daha yaygındır. Bu tümör tipi, erken dönemde mukozadan submukozaya hızla ilerleyebilmekte ve çoğu zaman linitis plastika gibi sert, geniş alana yayılan mide kalınlaşması şeklinde kendini göstermektedir (59).

2.6.7. Glandüler diferansiyasyon

Glandüler diferansiyasyon, mide adenokarsinomlarında tümör hücrelerinin ne ölçüde glandüler formasyon oluşturduğunu tanımlayan önemli bir histopatolojik parametredir. Tümörün farklılaşma derecesi; iyi, orta ve kötü diferansiye olarak sınıflandırılır ve bu sınıflama, tümör hücrelerinin ne kadar olgunlaşmış veya normal glandüler yapıya ne kadar benzer göründüğünü yansıtır (61,69).

2.7. KLİNİK SEMPTOMLAR

Mide kanseri genellikle erken dönemde belirgin bir semptom göstermeden ilerler, ancak yayılım arttıkça semptomlar ve bulgular ortaya çıkmaya başlar. Bu nedenle, hastalık genellikle ileri evrede teşhis edilir (70).

Erken dönemde hastalarda en sık görülen semptom dispeptik yakınmalardır. Hastalar genellikle spesifik olmayan karın ağrısı, hazımsızlık, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi şikayetlerle başvururlar. Ayrıca, yutma güçlüğü, erken doyma hissi ve yemeklerden sonra bulantı ve kusma gibi belirtiler de görülebilir (71).

Disfaji, genellikle özofagogastrik bileşkede veya midenin proksimalinde yer alan tümörlerin klinik belirtisi olarak görülür. Bulantı, kusma ve erken doyma gibi yakınmalar ise diffüz tip mide kanseriyle ilişkili yaygın tutulum sonucu mide duvarının esnekliğinin azalmasına veya hastalığın ileri evrelerinde distal bölgede oluşan tümöral obstrüksiyona bağlı olarak gelişebilir (72).

Mide kanseri, karaciğer, akciğerler ve periton gibi diğer organlara metastaz yapabildiğinden sarılık, asit, nefes darlığı ve lenf nodu büyümesi gibi ek semptomlara neden olabilir (73). Fizik muayene sırasında, epigastrik alanda primer tümöre bağlı kitle ya da genişlemiş mide ve bölgesel lenf nodları ele gelebilir. Lenfatik yayılım göstermiş olgularda sol supraklaviküler bölgede yer alan Virchow nodu ya da göbek çevresinde saptanan Sister Mary Joseph nodu palpabl olabilir. Ayrıca, periton metastazı varlığında hastada assit gelişimi gözlemlenebilir (73).

Hastalar çoğunlukla ilk başvurularında spesifik olmayan dispeptik şikayetler bildirirler. Dispeptik semptomlarla başvuran hastalarda bazı belirti ve bulgular, mide kanseri şüphesini artırarak ileri tanısal değerlendirmeyi gerektirebilir. Bu tür belirtiler literatürde "alarm semptomları" olarak adlandırılmaktadır (71).

Alarm semptomları; (71)

- 55 yaş ve üzerindeki bireylerde ilk kez ortaya çıkan dispepsi
- Siyah renkli dışkılama (melena) ya da kanlı kusma (hematemez) gibi gastrointestinal kanama belirtilerinin varlığı
- Yutma güçlüğünün giderek artması (progresif disfaji) ya da ağrılı yutma (odinofaji) şikayetleri
- Dirençli kusma
- Açıklanamayan kilo kaybı

- Ailesinde midede veya özefagial kanser hikayesi olması
- Epigastrik bölgede veya abdomende palpabl kitle veya anormal lenfoadenopati

Mide kanserinin ilerlemiş evrelerinde, paraneoplastik sendromlara bağlı olarak çeşitli sistemik belirtiler ortaya çıkabilir. Bu tablolar arasında dermatomiyozit, akantozis nigrikans, malignite ile ilişkili skleroderma, arteriyel ve venöz trombozlarla karakterize Trousseau sendromu ile mikroanjiyopatik hemolitik anemi bulunur (74).

2.8. TANI YÖNTEMLERİ

Tümörün lokalizasyonunu belirlemek ve biyopsi ile doku tanısı almak için ana yöntem, üst gastrointestinal sistem endoskopisidir. Benign ve malign lezyonların tespitinde, erken evre mide kanserlerinde biyopsi alınmasında, ileri evre olgularda ise özellikle gastrik çıkış obstrüksiyonuna neden olan tümörlerde stent yerleştirilmesiyle pasajın sağlanmasında önemli rol oynar (75).

Endoskopik ultrasonografi (EUS), erken mide kanserlerinde, tümörün mide duvarı katmanlarına ne ölçüde yayıldığını belirlemek ve çevresel lenf nodlarının görüntülenmesinde kullanılır. Ayrıca, EUS, erken mide kanseri olan ve endoskopik mukozal rezeksiyondan yarar görme olasılığı bulunan hastalarda submukozal invazyon varlığını değerlendirmek amacıyla da tercih edilir (76).

Toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), mide kanserinde tümörün lokal invazyonunu, metastatik lenf nodlarını ve uzak organ metastazlarını belirlemek için en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, tümörün klinik evrelemesinde de önemli rol oynar. Alternatif olarak, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), laparoskopik eksplorasyon ve pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları, uzak organ ve sistemik metastazların tespitinde kullanılabilir (77).

Taşlı yüzük hücreli histolojiye sahip mide tümörleri, genellikle düşük metabolik aktivite gösterdiklerinden, PET-BT ile değerlendirmede diğer histolojik alt tiplere kıyasla daha sınırlı bilgi sağlayabilir (78). PET-BT'nin küçük boyutlu metastazları saptamada yetersiz kalabildiği durumlarda veya peritoneal karsinomatoziden şüphelenilen olgularda, peritoneal metastazın dışlanması amacıyla

laparoskopik eksplorasyon ya da peritoneal lavaj gibi invaziv tanı yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (77).

Mide kanseri ile ilişkili tümör belirteçleri arasında karsinoembriyojenik antijen (CEA), CA- 125, CA 19-9 ve CA72-4 bulunur. Bu belirteçlerin tanı aşamasında kriter olarak kullanılmaları önerilmez. Tanı anındaki değerlerle karşılaştırılarak cerrahi sonrası nüks, metastaz takibi, tedavi yanıtının izleminde kullanılır (79). CEA seviyesindeki artışın özellikle karaciğer metastazı ile, CA19-9 seviyesindeki artışın ise periton metastazları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80).

2.9. MİDE KANSERLERİNİN YAYILIM ŞEKİLLERİ

Mide kanserleri, çevre dokulara ve uzak bölgelere farklı mekanizmalarla yayılım gösterebilir. Bu yayılım yolları; doğrudan komşu organlara uzanma, kan dolaşımı (hematojen), lenf sistemi ve periton boşluğu aracılığıyla gerçekleşebilir. Tümör serozal tabakayı aştıktan sonra sıklıkla pankreas, karaciğer, dalak, transvers kolon, omentum, diyafram ve karın ön duvarı gibi yapılara tutulum gösterebilir. Özofagus ve duodenuma yayılım gösteren mide kanserleri genellikle mide duvarında diffüz tutulum sergileyen diffüz tip karsinomlardır (81).

Hematolojik yayılımda, malign hücreler portal ven dalları aracılığıyla sistemik dolaşıma girer ve bu yolla en sık olarak karaciğere metastaz yaparlar. Karaciğer metastazını takiben akciğerler, periton, iskelet sistemi, deri ve over gibi diğer organlara yayılım görülebilir (82). Lenfatik sistem aracılığıyla gerçekleşen yayılım ise hem bölgesel hem de uzak lenf nodlarını etkileyebilir. Cerrahi sırasında yapılan lenf nodu diseksiyonunun hastalığın evresini doğru şekilde belirlemek açısından kritik olduğu vurgulanmaktadır. Bu bağlamda, en az 16 lenf nodunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (83).

Peritoneal yayılım, serozayı aşan tümörlerde yaygın olarak görülür. Assit, omental kek görünümü, periton yüzeyinde kalınlaşmalar, tümöral implantlar, Krukenberg tümörü ve gibi bulgular peritoneal yayılımı işaret eder. Peritoneal lavaj veya sıvı örneklemelerinde malign hücreler tespit edilebilir. Diffüz tip mide kanserlerinde, intestinal tipe kıyasla peritoneal yayılım sıklığı dah fazladır (82).

2.10. EVRELEME

Tablo 2.2: TNM Evrelendirme Sistemi (84)

T (Primer Tümör)
TX Saptanamayan primer tümör
T0 Primer tümöre dair kanıt yok
Tis Karsinoma in situ
T1 Tümör lamina propria, muskülaris mukoza veya submukozayı invaze etmiş
T1a-Tümör lamina propria veya muskülaris mukozayı invaze etmiş
T1b- Tümör submukozayı invaze etmiş
T2 Tümör muskülaris propriayı invaze etmiş
T3 Tümör subserozayı invaze etmiş
T4 Tümör serozayı veya komşu yapıları invaze etmiş
T4a- Tümör serozayı invaze etmiş
T4b-Tümör komşu yapıları invaze etmiş
N (Metastatik Lenf Nodu)
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı
N2 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3a- 7-15 adet bölgesel lenf nodu metastazı
N3b- 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
M (Uzak Organ Metastazı)
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Mide kanseri evrelemesini belirlemek amacıyla iki ana evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan biri, lenf nodu istasyonlarının anatomik lokalizasyonuna dayanan Japon sınıflandırma sistemi olup, en ayrıntılı sınıflama olarak kabul edilmektedir (85). Diğer yaygın kullanılan sınıflama ise American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından geliştirilen Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. Bu sistem 2002 yılından beri kullanılmakta olup, 2010 yılında revize edilmiştir (86) (Tablo 2.2,Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) TNM sınıflaması ve mide kanseri evreleri-2017 (86)

Evre
Evre 0 : Tis N0 M0
Evre IA : T1 N0 M0
Evre IB : T1 N1 M0, T2 N0 M0
Evre IIA : T1 N2 M0, T2 N1 M0, T3 N0 M0
Evre IIB : T1 N3a M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T4a N0 M0
Evre IIIA : T2 N3a M0, T3 N2 M0, T4a N2 M0, T4a N1 M0, T4b N0 M0
Evre IIIB : T3 N3a M0, T4b N1 M0, T4b N2 M0, T4a N3a M0, T1 N3b M0, T2 N3b M0
Evre IIIC : T4b N3a M0, T4b N3b M0, T4a N3b M0, T3 N3b M0
Evre IV : Herhangi T Herhangi N M1

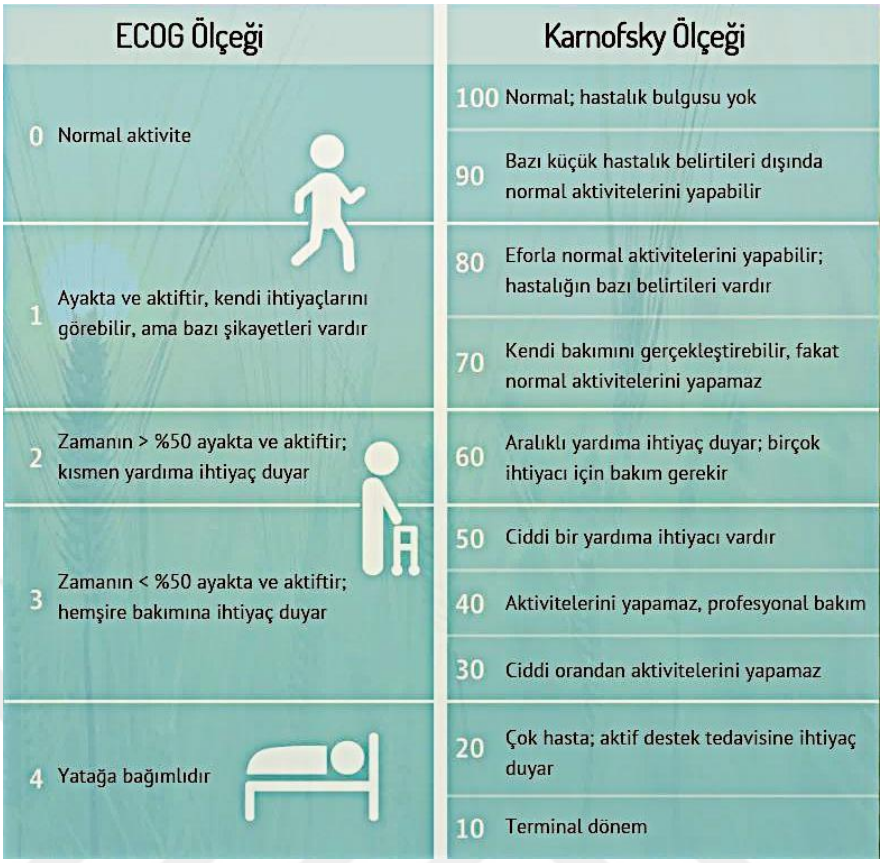
2.11. PROGNOZ

Mide kanserinin tanısı genellikle geç evrelerde konduğu için prognoz genellikle kötü olmaktadır. Erken evrelerde, yani kanser mukozaya sınırlı olduğunda, 5 yıllık yaşam süresi %90'a ulaşabilirken, ileri evrelerde bu oran %40'ın altına düşmektedir (85).

Evre: Mide kanserlerinde, diğer birçok malignitede olduğu gibi, hastalığın evresi prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Batı ülkelerinde ve Türkiye'de TNM evreleme sistemi, hastalığın seyri ve sağkalımı öngörmede yaygın olarak tercih edilmektedir. Buna karşın Japonya'da, özellikle cerrahi müdahalenin planlanmasına rehberlik etmek amacıyla geliştirilmiş olan Japon mide kanseri evreleme sistemi daha yaygın kullanılmaktadır.

Cerrahi olarak rezeksiyonu yapılmış mide kanseri olgularında patolojik evreleme (pTNM), tümörün mide duvarında ne kadar derine invaze olduğu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz varlığı (M) parametrelerine göre yapılır (85).

Hücre tipi ve histolojik diferansiyasyon: Tübüler adenokarsinomlar, genellikle daha iyi farklılaşmış olmaları nedeniyle daha olumlu bir prognoz ile ilişkilendirilirken, taşlı yüzük hücreli alt tipler daha agresif biyolojik davranış gösterir ve daha kötü sağkalımla ilişkilidir (61).



Şekil 2.4: Performans skoru (87)

Yaş: Farklı yaş grupları karşılaştırıldığında, prognoz ve sağkalım oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (88).

Performans durumu: Hastanın performans durumu, mide kanseri tedavi yaklaşımını belirlemede kritik rol oynayan klinik bir parametredir. Bu değerlendirme genellikle Karnofsky Performans Skalası veya Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorlaması ile yapılır. (Şekil 2.4) Klinik uygulamada Karnofsky skorunun %60'ın altında veya ECOG skorunun 3 ve üzerinde olduğu hastalarda, genel durumun kötü olması nedeniyle küratif tedavi seçeneklerinden çok palyatif yaklaşımlar ön planda tutulur (89).

2.12. TEDAVİ

2.12.1. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon ve Endoskopik Submukozal Diseksiyon

Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), erken evre mide kanserlerinin tedavisinde uygulanan, cerrahiye alternatif iki önemli minimal invaziv girişimsel yöntemdir. Her iki yöntem de lenf nodu metastazı riski düşük olan erken evre mide kanserli olgularda tercih edilmektedir. Japonya'daki tedavi kılavuzlarına göre, bu endoskopik girişimler, boyutu 2 cm'i aşmayan, ülseratif özelliği bulunmayan ve diferansiye histolojiye sahip mukozal yerleşimli mide kanserlerinde standart tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (90).

2.12.2. Evreleme Laparoskopisi

Mide kanserinde evreleme laparoskopisi, görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan metastatik yayılımın tespitinde önemli bir tanısal araç olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntem, peritoneal boşluğun doğrudan görüntülenmesini sağlayarak biyopsi alınmasına ve peritoneal lavaj sıvısının sitolojik analizine olanak tanır (91).

Periton lavaj sitolojisinde malign hücreler saptanması, TNM evreleme sisteminde hastalığın evre IV olarak sınıflandırılmasına neden olur. Sitoloji pozitif olan olgular doğrudan sistemik tedaviye yönlendirilmelidir. Öte yandan, neoadjuvan kemoterapi sonrası sitolojisi negatifleşen hastalarda evre yeniden değerlendirilerek cerrahi tedavi seçeneği yeniden gündeme gelebilir (92).

2.12.3. Cerrahi

Mide kanserinde küratif tedavi yaklaşımının temelini yeterli cerrahi rezeksiyon oluşturur (93). Ancak, iyi diferansiye, küçük çaplı ve erken evrede sınırlı kalan (T1a) tümörlerde, cerrahiye alternatif olarak endoskopik rezeksiyon da uygun bir seçenek olabilir (94).

Laparoskopik ve robotik tekniklerin cerrahi pratiğe entegrasyonu ile birlikte mide kanserine yönelik rezeksiyonlarda minimal invaziv yöntemler giderek daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır (95). Bu tür girişimlerin, geleneksel cerrahilere kıyasla daha az ameliyat sonrası ağrıya neden olduğu, hastanede kalış süresini kısalttığı ve

hastaların günlük yaşantılarına daha hızlı dönebildiği gözlemlenmiştir (96,97). Bunun yanı sıra, bazı araştırmalar bu yöntemlerin bağışıklık sistemine olan etkisinin daha sınırlı olduğunu ve ameliyat sonrası oluşan inflamatuvar yanıtı azaltabileceğini ortaya koymuştur (98).

Uygulanacak cerrahinin kapsamı; tümörün evresi, çapı, lokalizasyonu ve histopatolojik alt tipi gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir. Mide kanserinde küratif bir cerrahinin temel şartı, tümör çevresinde en az 3–5 cm'lik negatif cerrahi sınırın sağlanması ve D2 düzeyinde lenf nodu diseksiyonunun eksiksiz olarak gerçekleştirilmesidir (99).

Lenf nodu diseksiyonu mide kanseri cerrahisinde önemli bir tartışma konusudur. D1 diseksiyonu sadece perigastrik nodları kapsarken, D2 diseksiyonu bu nodlara ek olarak çölyak trunkus, hepatik arter, splenik arter ve pankreatikodüodenal bölge lenf nodlarını da içerir (100). D2 diseksiyonun deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında daha iyi lokal kontrol sağladığı, ancak komplikasyon riskinin cerrahi ekibin deneyimine bağlı olarak artabildiği vurgulanmıştır (101). Günümüzde mide kanseri tedavisinde D1, D1+ ve D2 lenf nodu diseksiyonları önerilmektedir (102).

2.12.4. Kemoterapi

Mide kanserinin evresine, histolojik alt tipine ve hastanın performans durumuna göre neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi, radyoterapi ya da bunların kombinasyonları ile multimodal tedavi stratejileri önerilmektedir.

Kılavuzda vurgulandığı üzere, perioperatif kemoterapide özellikle epirubisin, sisplatin ve 5-fluorourasil (ECF) veya modifiye FLOT (5-FU, oksaliplatin, dosetaksel) protokolü gibi rejimler ileri evre hastalarda tercih edilen sistemik tedavi seçenekleridir. Bu ilaç kombinasyonları, cerrahi öncesi tümör hacmini küçültmeyi, cerrahi sonrası ise mikroskobik hastalığı ortadan kaldırarak nüks riskini azaltmayı hedeflemektedir (103).

2.12.5. Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapi, özellikle lokal ileri evre mide kanseri hastalarında tümör boyutunu küçültmek, mikrometastazları kontrol altına almak ve cerrahiye olan uygunluğu artırmak amacıyla uygulanan, son yıllarda önemi giderek artan bir tedavi

stratejisidir. ESMO (Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği) 2022 kılavuzuna göre, klinik olarak T2 ve üzeri, N pozitif ve M0 olan mide veya GEJ adenokarsinomlarında, perioperatif kemoterapi önerilmektedir. Bu yaklaşım, hem patolojik yanıtı artırmakta hem de sağkalım üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (104).

Neoadjuvan tedavinin etkinliği ilk olarak FNCLCC/FFCD çalışmasıyla gösterilmiştir. Bu çalışmada ECF rejimiyle uygulanan perioperatif kemoterapinin, sadece cerrahiye kıyasla hastalıksız ve genel sağkalımı anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir (105).

Daha sonra FLOT4 çalışması, perioperatif tedavide yeni bir standart oluşturmuştur. Fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin ve dosetaksel (FLOT) kombinasyonu, ECF rejimine kıyasla hem sağkalım hem de patolojik tam yanıt oranları açısından üstün bulunmuştur. FLOT rejimi ile medyan genel sağkalım 50 ay olarak bildirilmiş, bu değer ECF grubunda 35 ayda kalmıştır (106).

Çin'de yürütülen RESOLVE çalışmasında, S-1 ve oksaliplatin (SOX) rejimi ile uygulanan neoadjuvan ve adjuvan tedavi, sadece adjuvan tedaviye kıyasla R0 rezeksiyon oranlarını ve 3 yıllık sağkalım oranlarını belirgin şekilde artırmıştır (107).

Düşük performans durumu veya komorbiditesi fazla olan hastalar için ise FOLFOX (oksaliplatin, infüzyonel FU ve lökovorin) veya KAPOX (kapesitabin ve oksaliplatin) alternatif rejimler olarak önerilmektedir (108).

2.12.6. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapi, mide kanseri tedavisinde cerrahi sonrasında uygulanan ve olası mikrometastatik hastalıkları hedef alarak nüks riskini azaltmayı amaçlayan tamamlayıcı bir yaklaşımdır. Eğer hastaya neoadjuvan tedavi verilmemişse ve cerrahi sonrasında tümör evresi II veya üzerinde ise adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Ayrıca, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye giden ve rezidüel hastalığı bulunan hastalarda da adjuvan tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (92).

Patolojik T2N0 hastaları ise adjuvan tedavi açısından takip edilebilir, ancak risk faktörleri taşıyan hastalar (örneğin, kötü diferansiyasyon, D2 diseksiyon

yapılmamış olması, 50 yaş altı, perinöral invazyon, yüksek grade, lenfovasküler invazyon) adjuvan kemoterapi için değerlendirilmelidir (109).

Adjuvan tedavi seçenekleri arasında tek başına kemoterapi, kemoterapi artı radyoterapi (kemoradyoterapi) yer alır.

INT-0116 çalışması, cerrahi sonrası 5-FU bazlı kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulamasının, sadece cerrahi yapılan gruba kıyasla genel sağkalımı ve lokal nüks kontrolünü anlamlı şekilde iyileştirdiğini göstermiştir. Ancak, bu çalışmada hastaların çoğuna D0 veya sınırlı D1 diseksiyon uygulanmıştır, bu da sonuçların D2 diseksiyon yapılan hastalara genellenmesini sınırlamaktadır (110).

Bununla birlikte D2 lenfadenektomi sonrası adjuvan FOLFOX ve benzeri oksaliplatin bazlı protokollerin hastalıksız sağkalımı uzattığı ve tolerans açısından kabul edilebilir yan etki profiline sahip olduğu bildirilmiştir (111).

2.12.7. Moleküler Hedefli Ajanlar

Son yıllarda, spesifik onkojenik sinyal yolaklarını hedef alan biyolojik ajanların geliştirilmesiyle birlikte, ileri evre mide kanseri olan hastalarda klinik sonuçlarda belirgin iyileşmeler elde edilmiştir.

Bu kapsamda, HER2 pozitifliği, mide ve GEJ adenokarsinomlarında %15-20 oranında görülmektedir (112). ToGA çalışması, metastatik HER2 pozitif mide kanseri olan kişilerde, kemoterapi ile trastuzumab kombinasyonunun sağkalımı anlamlı şekilde uzattığını göstermiştir. Bu çalışma ile birlikte ile trastuzumab, ileri evre HER2 pozitif mide kanserinde standart tedaviye dahil edilmiştir (113).

HER2 ve EGFR reseptörlerini eş zamanlı inhibe eden lapatinib ise, yapılan bir araştırmada 60 yaşın altındaki hastalarda daha etkili bulunmuş; ancak ileri yaş grubunda benzer fayda gözlenmemiştir (114). Ayrıca ipilimumab, CTLA-4 inhibitörü olarak T hücre aktivasyonunu artırırken; nivolumab ve pembrolizumab, PD-1'i (programlanmış hücre ölüm proteini -1), avelumab ise PD-L1'i (programlanmış ölüm ligandı) hedef alarak bağışıklık sisteminin tümöre karşı daha uzun süreli ve güçlü yanıt vermesini sağlar (115).

Yeni hedeflerden biri olan Claudin18.2, özellikle mide epiteline özgü bir hücre adezyon proteinidir. Bu proteini hedef alan Zolbetuximab, Claudin18.2 ekspresyonu olan mide kanserlerinde olumlu sonuçlar vermiştir. SPOTLIGHT çalışmasında, zolbetuximab ve kemoterapi kombinasyonu, sadece kemoterapiye kıyasla hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı artırmıştır (116).

FGFR2b **(**Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 2b) mutasyonları veya amplifikasyonları, belirli mide kanseri alt tiplerinde gözlemlenmektedir. Bu hedefe yönelik olarak geliştirilen Bemarituzumab**,** FGFR2b'yi hedefleyen bir monoklonal antikordur. Faz II FIGHT çalışmasında, FGFR2b aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu olan ileri evre mide kanseri hastalarında, Bemarituzumab'ın standart kemoterapi ile kombinasyonunun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı iyileştirdiği rapor edilmiştir (117).

2.12.8. Radyoterapi

Mide kanseri tedavisinde radyoterapi, tümörün bulunduğu bölgede hastalığın kontrol altına alınmasını amaçlayarak kullanılmaktadır. Çoğunlukla cerrahiden sonra adjuvan tedavi olarak kullanılırken, sınırlı rezektabl hastalarda neoadjuvan tedavi ya da cerrahiye uygun olmayan hastalarda definitif veya palyatif amaçla da uygulanabilir.(118)

Bu konuda en dikkat çekici çalışmalardan biri olan ARTIST çalışması, D2 diseksiyon yapılmış mide kanseri hastalarında kemoterapiye ek olarak radyoterapi uygulanmasının etkinliğini araştırmıştır. Bu çalışm sadece kapesitabin-sisplatin kemoterapisi ile tedavi edilen grup ile aynı kemoterapiye ek olarak eş zamanlı radyoterapi alan grup karşılaştırılmıştır. Genel hasta grubunda adjuvan radyoterapi eklenmesinin sağkalım üzerinde anlamlı fark yaratmadığı görülse de lenf nodu pozitif alt grupta lokal nüks oranlarında belirgin bir azalma saptanmıştır (119).

2.13. HER2

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2; 25 sene önce insan meme kanseri hücre dizilerinde ilk kez amplifiye olarak tanımlanmış HER2 geni, 17. kromozomun q12-q21 bölgesinde yer alır ve 185 kDa ağırlığına sahip, intrinsik tirozin kinaz

aktivitesi gösteren bir transmembran glikoprotein kodlamaktadır. Bu protein, epidermal büyüme faktörü reseptör ailesine mensuptur; bu ailede HER1, HER2, HER3 ve HER4 olmak üzere dört farklı reseptör bulunur (120).

HER2 proteininin hücre dışı (ekstraselüler) bölgesine bir ligand bağlandığında, aynı türden reseptörlerle homodimerler veya farklı HER ailesi üyeleriyle heterodimerler oluşturarak sinyal iletimini başlatır. Hücre içi (intraselüler) kısmı ise reseptörün tirozin kinaz aktivitesini taşıyan bölgedir. Ligand uyarımıyla veya dimerleşme sonucu aktive olan bu bölge, çeşitli tirozin kalıntılarını fosforile eder. Bu fosforilasyon bölgeleri, hücre içi sinyal iletiminde görevli adaptor proteinlerin bağlanma noktalarını oluşturur (121).

HER2 geninin amplifikasyonu sonucunda hücre zarındaki HER2 reseptörlerinin sayısı normalin çok üzerine çıkar; bu da tümör hücrelerinde kontrolsüz büyüme sinyallerinin sürekli hale gelmesine neden olur. Artan HER2 protein düzeyi, tirozin kinaz aktivitesini artırarak hücre döngüsünün hızlanmasına, apoptoz mekanizmalarının baskılanmasına ve tümörün daha agresif davranış göstermesine yol açar (121).

HER ailesi üyeleri tarafından uyarılan en temel hücre içi sinyal iletim yolları arasında PI3K (fosfatidil inositol 3 kinaz) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolakları yer almaktadır. HER3 reseptörü, kendi başına aktif tirozin kinaz aktivitesi taşımamasına rağmen, özellikle PI3K sinyal yolu ile güçlü etkileşim kuran bölgelere sahiptir. Bu yönüyle HER2 ile oluşturduğu heterodimerler aracılığıyla, PI3K yolunun en güçlü aktivatörlerinden biri olarak kabul edilir (122).

EGFR, HER3 ve HER4 reseptörleri için birçok doğal ligand tanımlanmışken, HER2 için bilinen bir özgül ligand bulunmamaktadır. HER2, çoğunlukla bir "ko-reseptör" olarak işlev görür; ligand bağlanmasına ihtiyaç duymadan aktif bir konformasyona sahiptir ve bu özelliği sayesinde başka ligandla aktive olan HER ailesi reseptörleriyle dimer oluşturmada öncelikli bir partner olarak rol üstlenir (123).

HER2 değerlendirilmesindeki zorluklar, mide kanseri vakalarının %69-75'inde gözlenen tümör içi heterojenlikten kaynaklanır. Bu heterojenlik, tek bir biyopsi örneğinde HER2 pozitifliğinin tespit edilmesini zorlaştırabilir, bu nedenle en az 3-4

farklı tümör parçası üzerinden inceleme yapılması önerilir (124). Ayrıca, meme kanseri hücrelerinden farklı olarak mide kanseri hücrelerinin bazolateral boyanması, HER2 pozitifliğinin değerlendirilmesini daha karmaşık hale getiren başka bir faktördür (125).

HER2 değerlendirmesi farklı düzeylerdeki moleküler yapıların analizine yönelik farklı yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Gen amplifikasyonu, başta Southern blot, Slot blot, kantitatif RT-PCR (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) ve İSH yöntemleriyle tespit edilebilirken; mRNA düzeyindeki aşırı ekspresyon ise Northern blot, reverse transkriptaz PCR ve yine İSH ile belirlenebilmektedir. Öte yandan, HER2 onkoprotein ekspresyonunun değerlendirilmesinde en sık başvurulan teknikler arasında; immünohistokimya (İHK), Western blot, ELISA ve akım sitometrisi (flow cytometry) yer almaktadır (126).

Klinik tanı ve tedavi kararlarında HER2 durumunun doğru belirlenmesi kritik öneme sahiptir. Bu amaçla en yaygın başvurulan yöntemler arasında İHK ve fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) yer almaktadır. İHK yöntemi, HER2 protein ekspresyonunu değerlendirmek için uygulanmakta olup, antikor klonunun seçimi sonuçların güvenilirliğini doğrudan etkileyebilmektedir. Özellikle 4B5 klonunun, hem sensitivite hem de spesifite açısından HercepTest gibi diğer ticari kitlere kıyasla daha tutarlı sonuçlar verdiği bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (127).(Tablo 2.4)

Gen düzeyindeki HER2 amplifikasyonunun değerlendirilmesinde ise FISH, hâlâ altın standart olarak kabul edilmekte; bununla birlikte, chromogenic in situ hybridization (CISH) ve silver-enhanced in situ hybridization (SISH) gibi alternatif yaklaşımların da özellikle rutin patoloji laboratuvarlarında uygulanabilirliği artırdığı ve benzer doğruluk oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (128). Bu yöntemlerin standardizasyonu, özellikle tedavi yanıtının öngörülmesi ve uygun hastaların hedefe yönelik ajanlara yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Tablo 2.4: Mide adenokarsinomları için revize edilen c-erbB-2 İHK skorlama sistemi (129)

Skor	Rezeksiyon materyali	Biyopsi materyali	HER2 durumu
0	Tümör hücrelerinin %10'undan daha azında membranöz boyanma var ya da boyanma yok	Boyanma yok ya da herhangi bir tümör hücresinde membranöz boyanma yok	Negatif
1+	Tümör hücrelerinin %10'unda ya da daha fazlasında membranın bir kısmında zayıf, güçlükle algılanabilen boyanma	Boyanan tümör hücrelerinin yüzdesine bakılmaksızın, zayıf, güçlükle algılanabilen membranöz boyanan tümör hücre kümesi	Negatif
2+	Tümör hücrelerinin %10'unda ya da daha fazlasında zayıf-orta şiddette, komplet, bazolateral ya da lateral membranöz boyanma	Boyanan tümör hücrelerinin yüzdesine bakılmaksızın zayıf -orta derecede komplet, bazolateral veya lateral membranöz boyanmaya sahip tümör hücre kümesi	FISH
3+	Tümör hücrelerinin %10'unda ya da daha fazlasında güçlü komplet, bazolateral veya lateral membranöz Boyanma	Boyanan tümör hücrelerinin yüzdesine bakılmaksızın güçlü komplet, bazolateral veya lateral membranöz boyanmaya sahip tümör hücre kümesi	Pozitif

2.14. HER2 ve MİDE KANSERİ İLİŞKİSİ

Mide kanserlerinin yaklaşık %10-30'unda HER2 gen amplifikasyonu ya da protein düzeyinde aşırı ekspresyon gözlemlenmektedir. HER2 pozitiflik oranı, özellikle intestinal tip histolojiye sahip, iyi diferansiye adenokarsinomlarda ve GEJ'e yakın yerleşimli tümörlerde daha yüksek görülmektedir (130). HER2 pozitifliği, hücre proliferasyonunun hızlanmasına, apoptoz mekanizmalarının baskılanmasına ve sonuç olarak daha agresif bir biyolojik seyirle ilişkilendirilmektedir (131).

HER2'nin gastrik kanserlerdeki prognostik değeri ise hâlâ tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar HER2 pozitifliğinin daha agresif tümör davranışı, daha yüksek proliferasyon hızı ve düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (132).

Başka bir çalışmada ise HER2 pozitif mide kanserlerinde Topoisomerase IIα gen amplifikasyonunun da eşlik edebileceği ve bu durumun kemoterapiye duyarlılığı etkileyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca trastuzumab gibi hedefe yönelik tedavilere yanıt alınabiliyor olması, sağkalımı artırmakta ve tedaviye rehberlik edici bir faktör olarak

avantaj sağlamaktadır (113). Sonuç olarak, gastrık ve GEJ kanserlerinde HER2'nin kesin prognostık değeri halen tam olarak aydınlatılamamıştır (133).

2.15. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

Son yıllarda kemoterapiye ek olarak immünoterapi ve tedaviler üzerine yapılan çalışmaların tedaviler üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. ToGA çalışması, kemoterapiye trastuzumab eklenmesinin, yalnızca kemoterapi uygulanan hastalara kıyasla genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı uzattığını ortaya koymuş; bu bulgular doğrultusunda trastuzumab, HER2-pozitif hastalar için birinci basamak standart tedavi olarak kabul edilmiştir (113). Bu nedenle, metastatik mide veya GEJ kanseri tanısı alan hastalarda, HER2 durumu İHK ve gerektiğinde FISH yöntemi ile mutlaka değerlendirilmelidir (134).

Trastuzumab sonrası direnç gelişen hastalar için yeni tedavi alternatifleri de geliştirilmiştir. Bu ajanlardan biri olan trastuzumab deruxtecan (T-DXd), ADC yapısı sayesinde hücre içine sitotoksik ilaç taşır ve daha önce trastuzumab tedavisi almış hastalarda bile etkinliğini korur (135).

Son dönemde HER2 ve PD-L1 pozitif mide kanseri hastalarında pembrolizumabın, trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyonunun etkinliğini göstermiş ve bu kombinasyonun GSK ve PSK'de iyileşme sağladığı gösterilmiştir (136). Yapılan başka bir çalışmada HER2-negatif ve PD-L1 pozitif ileri evre mide adenokarsinomu hastalarında ise kemoterapiye eklenen nivolumabın ölüm riskini %29 oranında azalttığı gösterilmiştir (137).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER

Bu çalışma; Helsinki Bildirgesi'nde tanımlanan ve İyi Klinik Uygulamalarında tanımlanan ilkelere bağlı kalacak şekilde gerçekleşmiştir. Çalışmamız; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.01.2025 tarihinde yapılan toplantıda 2024/419 numaralı karar ile onaylanmıştır.

Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasına yönelik JASP 0.18.3 programı ile yürütülen güç analizi için Yang ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada elde edilen tümör diferansiyasyonuna ilişkin veriler kullanılmıştır. Bu çalışmada, düşük HER2 ekspresyonubulunan hastalarda kötü diferansiyasyona sahip kişilerin oranı %74,68 ve HER2 ekspresyonu bulunmayan hastalarda kötü diferansiyasyona sahip kişilerin oranı %56,0 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre; %95 güç ve 0,05 alfa hata ile anlamlı fark elde edebilmek için çalışmaya en az 160 kişinin dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır.

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan gerekli etik onaylar alınarak, 1 Ocak 2014 ile 30 Kasım 2023 tarihleri arasında mide kanseri tanısı almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 178 hasta, patolojik incelemeleri kurumumuz Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmış ve HER2 sonuçları negatif (skor 0 olan 109 hasta) ya da düşük ekspresyonlu (skor 1+ veya 2+ olup ISH negatif olan 69 hasta) olarak raporlanmış bireylerden oluşmaktadır.

Hasta verileri, Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda bulunan takip dosyaları ile hastane bilgi işlem sistemi üzerinden geriye dönük şekilde tarandı. Toplanan veriler arasında hastaların yaşı, cinsiyeti, kan grubu, boy ve kilo ölçümleri, tanı tarihi, tümör lokalizasyonu, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, tümör evresi, histolojik derecesi, alt tip özellikleri, HER2 skoru, ISH sonuçları, uygulanan kemoterapi rejimi, tanı ile metastaz gelişimi arasındaki süre ve tanı ile ölüm arasındaki süre gibi klinik ve patolojik bilgiler yer aldı.

Takibi yapılan hastaların son poliklinik ziyaret tarihleri hastane bilgi işlem sistemi aracılığıyla, ölüm bilgileri ise resmi ölüm bildirim sistemi üzerinden temin edilerek kaydedildi.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- ✓ Metastatik mide kanseri tanısı almış olmak
- ✓ HER2 durumunun immünohistokimya ve FISH/DISH yöntemleri ile değerlendirilmiş olması ve her iki yöntemde de negatif sonuçlanmış olması
- ✓ Tanı sırasında hastanın yaşının 18 veya üzeri olması,
- ✓ Hasta takip sürecine ilişkin verilerin dosya veya bilgi işlem sistemi üzerinden erişilebilir olması.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- ✓ Tanı anında hastanın 18 yaşından küçük olması,
- ✓ HER2 pozitifliği immünohistokimya ve/veya FISH/DISH ile doğrulanmış olan olgular,
- ✓ Merkezimizde düzenli takibi yapılmamış hastalar
- ✓ Hastalığın metastatik evrede olmaması

3.4. HER2 EKSPRESYONUNUN BELİRLENMESİ

Bu çalışmada, 178 biyopsi örneği HER2 ekspresyonu immünohistokimya (IHC) yöntemi ile belirlenmiştir. HER2 immün boyaması, daha önce bildirildiği gibi evrensel derecelendirme sistemine göre 0, 1+, 2+ ve 3+ olarak puanlanmıştır (149).

Ayrıca, 2+ puanı alan tümör dokuları, ek olarak floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile değerlendirilmiştir. HER2 ekspresyonu açısından 0 puan negatif kabul edilirken, 1+ ve 2+ (FISH negatif) düşük ekspresyon olarak değerlendirilmiş, 3+ ve 2+ (FISH pozitif) pozitif olarak kabul edilmiştir.

PSK tanı tarihinden metastaz gelişen tarihe kadar olan süre olarak tanımlanmıştır. GSK-1; hastaya tanı konulduğu tarihten itibaren ölüm ya da son takip tarihine kadar geçen süreyi ifade edecek şekilde tanımlanmıştır. GSK-2 ise metastaz tarihinden ölüme ya da son kontrol tarihine kadar geçen zaman aralığı olarak tanımlanmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 21.0 programı kullanıldı. Çalışma verilerinin sunulmasında tanımlayıcı istatistiksel yöntemler [ortalama, standart sapma (SS), frekans (%)] kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Yate's düzeltmeli Ki-kare ve Pearson Ki-kare testleri kullanıldı. HER2 negatif olan ve düşük HER2 ekspresyonu bulunan hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri Kaplan Meier analizi ve Log Rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağkalım üzerinde bağımsız ve anlamlı etkiye sahip olan faktörlerin incelenmesi için Cox Proportional Hazard Regresyon (backward stepwise) analizi kullanıldı. Tüm analizlerde, $p<0,05$ olması durumunda istatistiksel anlamlılık düzeyinin sağlandığı varsayıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya HER2 laboratuvar sonuçları negatif (skor 0 olan 109 hasta) veya düşük ekspresyonlu (skor 1+ veya 2+, ISH negatif olan 69 hasta) olarak raporlanmış toplam 178 gastrik kanser hastası çalışmaya dahil edildi.

Tablo 4.1: Hastaların temel özelliklerinin HER2 skoruna göre karşılaştırılması

		HER2 Negatif		**HER2 Düşük ekspresyon**		
		Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**p değeri[a]**
Yaş	65 yaş altı	65	60,2	43	39,8	0,721
	65 yaş ve üzeri	44	62,9	26	37,1	
Cinsiyet	Erkek	86	67,7	41	32,3	**0,005**
	Kadın	23	45,1	28	54,9	
Patoloji	Adenokarsinom	81	59,6	55	40,4	0,409
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	28	66,7	14	33,3	
Yerleşim	Tek bölge	69	60,5	45	39,5	0,795
	2 ve üzeri bölge	40	62,5	24	37,5	
Kardiyovasküler hastalık	Yok	62	64,6	34	35,4	0,321
	Var	47	57,3	35	42,7	
ECOG	0	20	64,5	11	35,5	0,881
	1	63	59,4	43	40,6	
	2	21	65,6	11	34,4	
	3	5	55,6	4	44,4	

[a]Pearson Ki-kare

İki grup arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p=0,005). HER2 negatif grupta erkek hasta oranı (%67,7) HER2 düşük ekspresyonlu gruba (%32,3) göre belirgin şekilde yüksekti (Tablo 4.1)

Tablo 4.2: Hastaların metastaz durumlarının ve hastalık sonuçlarının HER2 kategorisine göre karşılaştırılması

		HER2 Negatif		HER2 Düşük ekspresyon		
		Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**p değeri[a]**
Karaciğer metastazı	Yok	65	67,0	32	33,0	0,084
	Var	44	54,3	37	45,7	
Akciğer metastazı	Yok	96	65,3	51	34,7	**0,015**
	Var	13	41,9	18	58,1	
Lenf nodu metastazı	Yok	9	64,3	5	35,7	0,807
	Var	100	61,0	64	39,0	
Kemik metastazı	Yok	90	62,5	54	37,5	0,476
	Var	19	55,9	15	44,1	
Periton metastazı	Yok	54	60,7	35	39,3	0,878
	Var	55	61,8	34	38,2	
Ölüm	Yok	5	62,5	3	37,5	0,940
	Var	104	61,2	66	38,8	

[a]Pearson Ki-kare

Metastaz yerleşimleri incelendiğinde, iki grup arasında akciğer metastazı dağılımında anlamlı fark bulunduğu saptandı (p=0,015). HER2 negatif grupta metastaz bulunmayan hasta oranı %65,3 (n=96), bulunan hasta oranı %41,9 (n=13); HER2 düşük ekspresyon grubunda ise bu oranlar sırasıyla %34,7 (n=51) ve %58,1 (n=18) olarak bulunmuştur (Tablo 4.2).

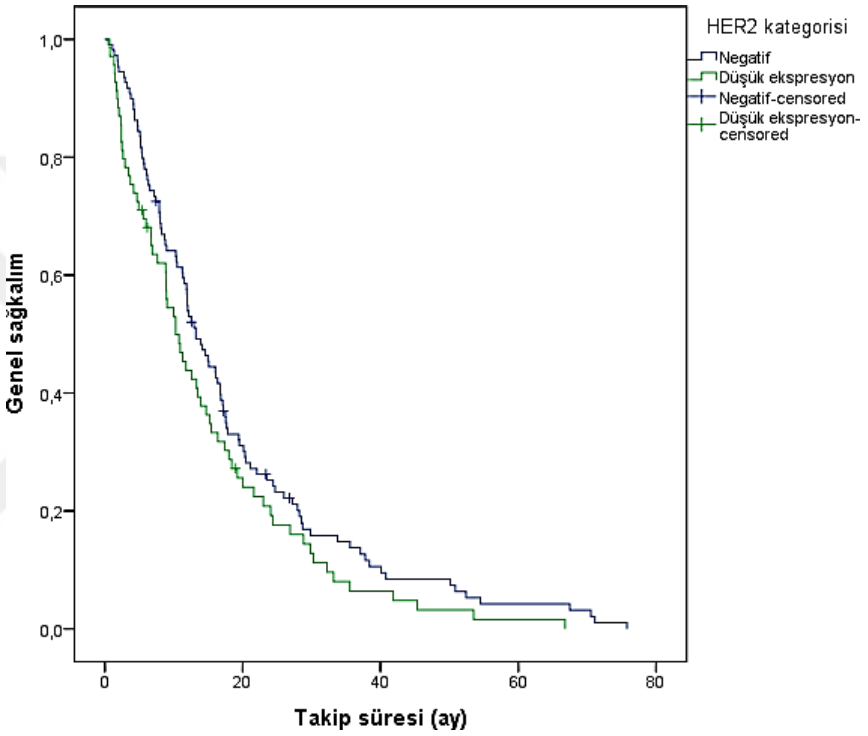
4.1. HER2 EKSPRESYONU VARLIĞININ GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

HER2 negatif ve HER2 düşük ekspresyonlu gastrik kanser hastalarında medyan GSK-1 süreleri Tablo 4.3'te sunulmuştur. HER2 negatif grupta medyan GSK-1 süresi 13,2 ay (%95GA: 10,581-15,819 ay) olarak bulunurken HER2 düşük ekspresyonlu grupta bu süre 10,3 ay (%95GA: 7,470-13,063 ay) olarak saptandı. Tüm hasta grubunun medyan GSK-1 süresi ise 12,1 aydı (%95GA:10,258-14,008 ay). HER2 negatif grupta medyan GSK-1 süresi daha uzun olmasına rağmen, güven aralıklarının kısmen örtüşmesi nedeniyle iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak belirsiz olduğu tespit edildi (Şekil 4.1).

Tablo 4.3: Hastalarda HER2 kategorisine göre GSK-1 süresinin karşılaştırılması

HER2 kategorisi	Medyan sağkalım süresi(ay)	SH	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Negatif	13,200	1,336	10,581	15,819
Düşük ekspresyon	10,267	1,427	7,470	13,063
Toplam	12,133	0,957	10,258	14,008

Log Rank testi: p=0,094



Şekil 4.1: HER2 kategorisine göre GSK-1 süresinin karşılaştırılması

(Kaplan-Meier analizi, Log Rank test: p=0,094)

4.2. HER2 EKSPRESYONU VARLIĞININ PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

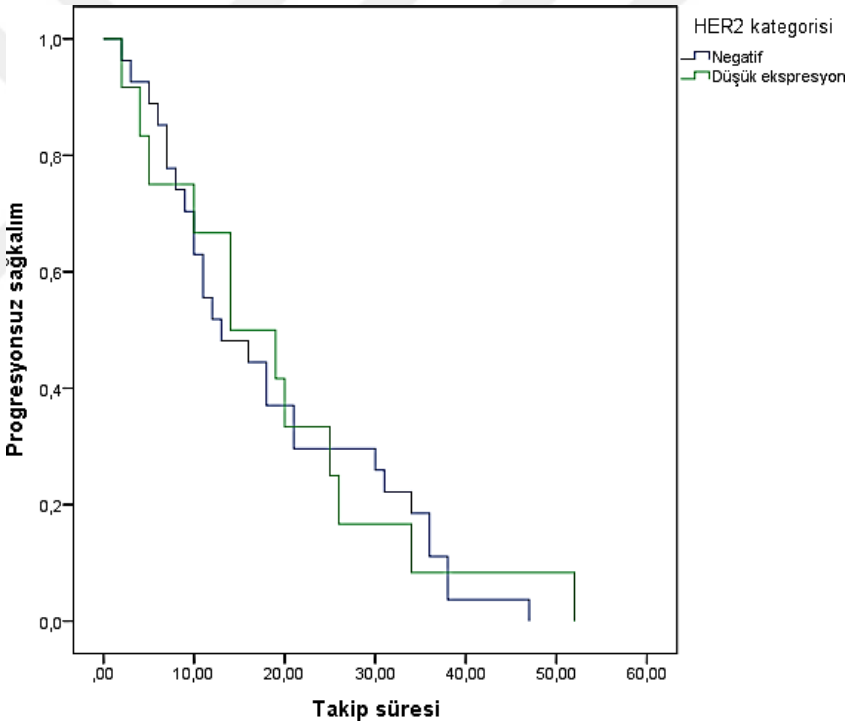
Tanı konulduktan sonra metastaz gelişen 39 hastanın HER2 kategorilerine (negatif ve düşük ekspresyon) göre PSK süreleri karşılaştırılarak sonuçlar Tablo 4.4 'te sunulmuştur. HER2 negatif grupta medyan PSK süresi 13,0 ay (%95GA: 4,519-21,481 ay) olarak bulunmuştur. HER2 düşük ekspresyon grubunda ise medyan PSK süresi 14,0 ay (%95 GA: 3,816-24,184 ay) olarak tespit edildi. Tüm hastaların medyan

PSK süresi 14,0 ay (%95GA: 7,882-20,118 ay) olarak belirlendi. Log Rank testinde anlamlı sonuç tespit edilmedi. (Şekil 4.2)

Tablo 4.4: Hastalarda HER2 kategorisine göre PSK süresinin karşılaştırılması (n=39 kişi)

HER2 kategorisi	Medyan sağkalım süresi(ay)	SH	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Negatif	13,0	4,327	4,519	21,481
Düşük ekspresyon	14,0	5,196	3,816	24,184
Toplam	14,0	3,121	7,882	20,118

Log Rank testi: p=0,873



Şekil 4.2: HER2 kategorisine göre PSK süresinin karşılaştırılması

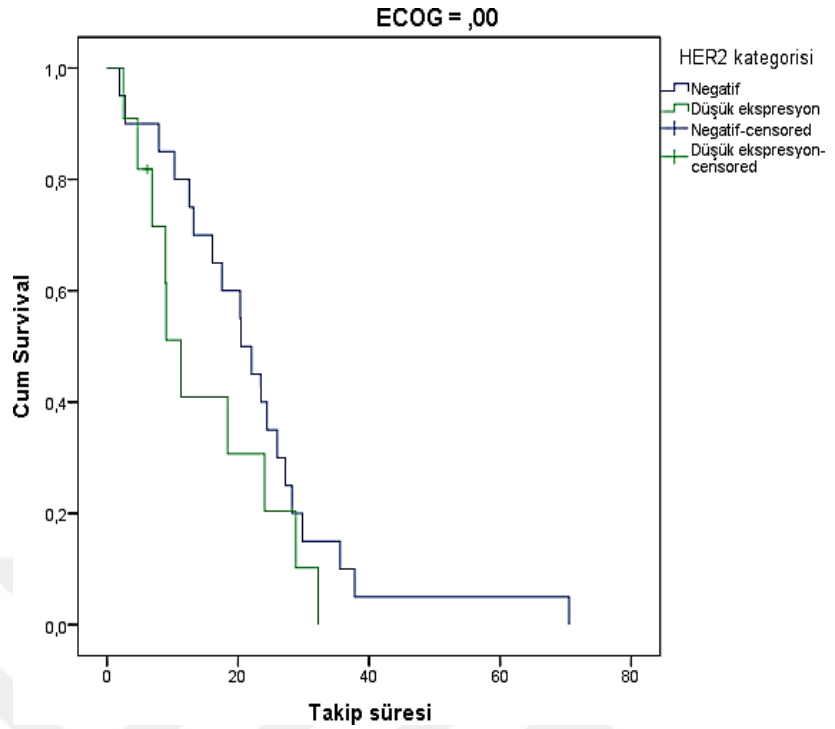
(Kaplan-Meier analizi, Log Rank test: p=0,424)

4.3. ECOG PERFORMANS DURUMU VE HER2 KATEGORİSİNE GÖRE GENEL SAĞKALIMIN İNCELENMESİ

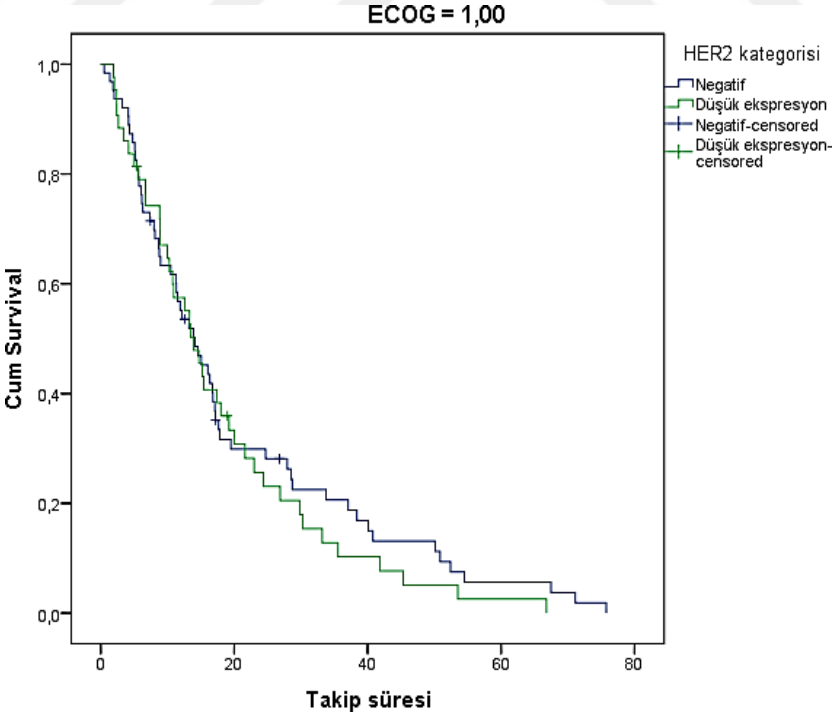
HER2 negatif ve HER2 düşük ekspresyonlu gastrik kanser hastalarında ECOG performans durumuna göre GSK-1 süreleri karşılaştırılarak Tablo 4.5'te sunulmuştur. ECOG 0 olan hastalarda HER2 negatif grupta medyan GSK-1 süresi 20,4 ay, HER2 düşük ekspresyonlu grupta ise 11,3 ay olarak bulundu. ECOG 1 olan hastalarda ise iki grup arasında medyan GSK-1 süreleri açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. ECOG 2 ve 3 olan hastalarda ise HER2 negatif grupta medyan GSK-1 süreleri, HER2 düşük ekspresyonlu gruplara göre anlamlı derecede daha uzun bulundu. Log Rank testi sonucuna göre, ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında iki grup arasında GSK-1 süreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edildi. (p=0,020) (Şekil 4.3).

Tablo 4.5: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-1 karşılaştırılması

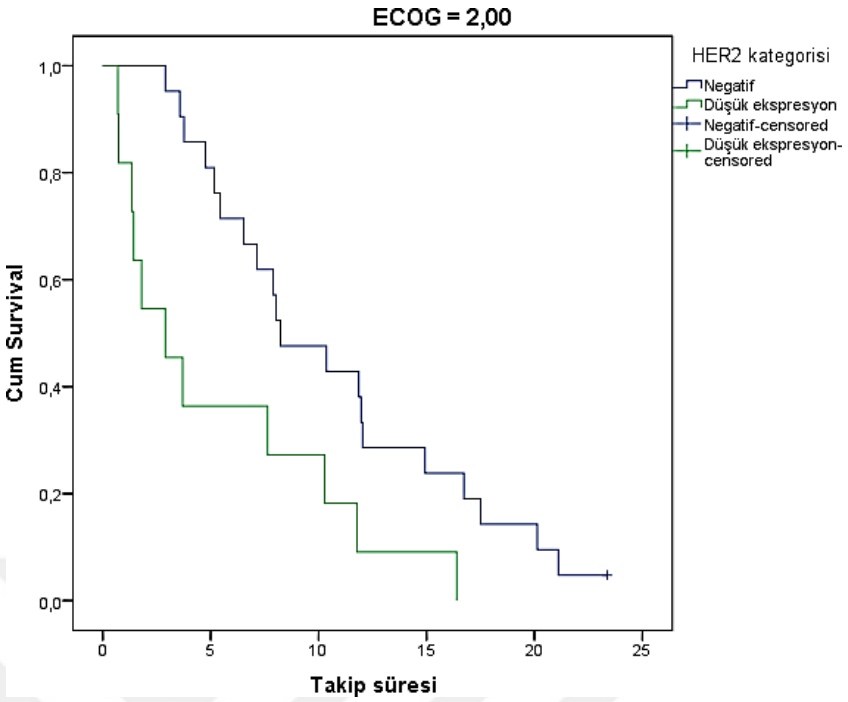
ECOG	HER2 kategorisi	Medyan GSK-1(ay)	SH	%95 GA	
				Alt sınır	Üst sınır
0	Negatif	20,433	1,938	16,635	24,232
	Düşük ekspresyon	11,300	1,804	7,765	14,835
	Toplam	**20,333**	**2,969**	**14,514**	**26,153**
1	Negatif	14,133	2,253	9,718	18,549
	Düşük ekspresyon	13,933	1,717	10,568	17,298
	Toplam	**13,933**	**1,406**	**11,177**	**16,690**
2	Negatif	8,233	1,882	4,545	11,922
	Düşük ekspresyon	2,900	1,248	,454	5,346
	Toplam	**7,633**	**1,061**	**5,554**	**9,712**
3	Negatif	11,933	8,398	,000	28,394
	Düşük ekspresyon	1,700	,450	,818	2,582
	Toplam	**4,267**	**12,932**	**0,000**	**10,013**



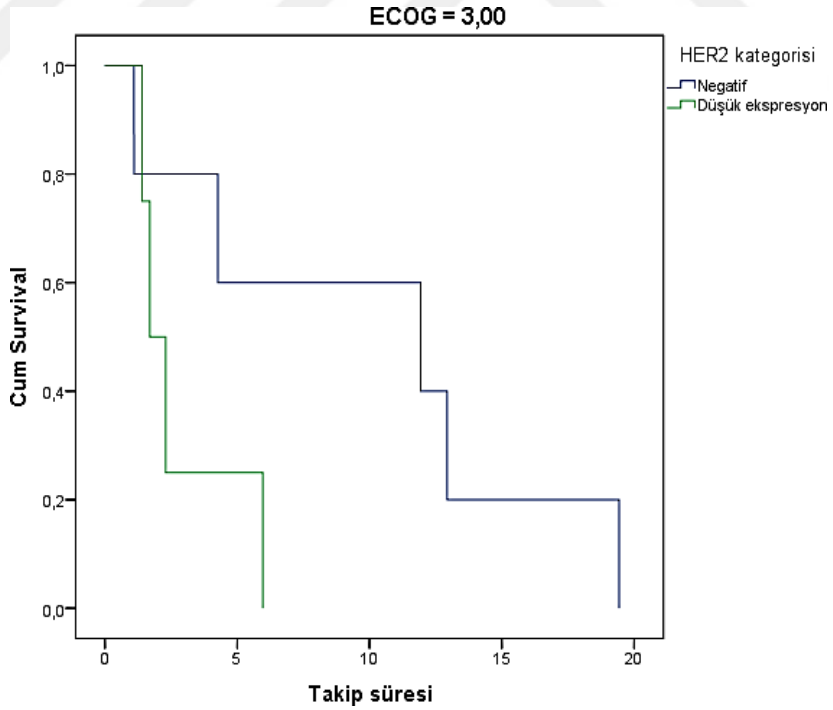
Şekil 4.3a



Şekil 4.3b



Şekil 4.3c



Şekil 4.3d

Şekil 4.3: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-1 karşılaştırılması

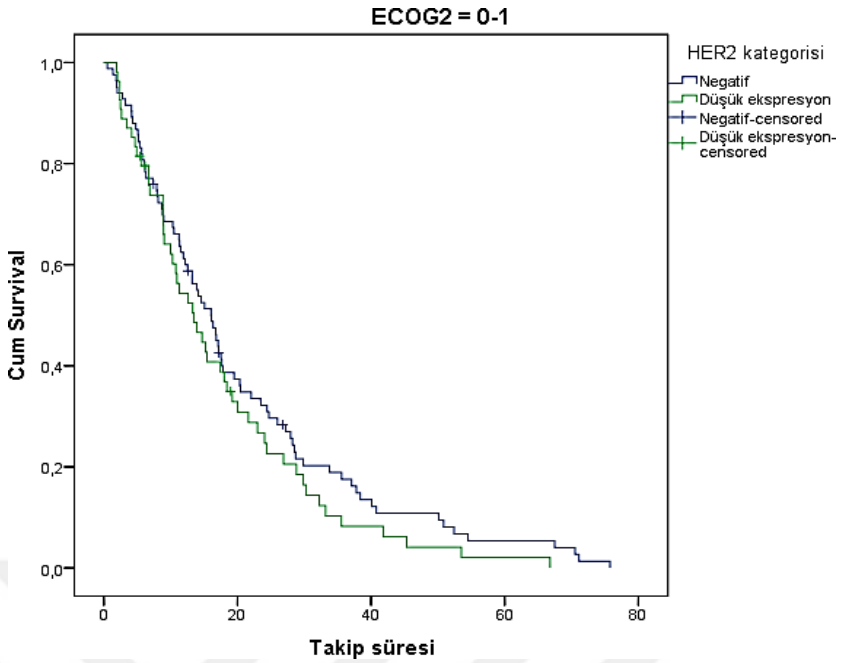
Kaplan-Meier analizi, Log Rank test: p=0,020

Gastrik kanser hastalarında ikili ECOG performans durumu (0-1 ve 2 ve üzeri) ve HER2 kategorisine göre GSK-1 süreleri karşılaştırılması Tablo 4.7'de sunulmuştur. ECOG 0-1 olan hastalarda, HER2 negatif grupta medyan GSK-1 süresi 16,1 ay, HER2 düşük ekspresyonlu grupta ise 13,4 ay olarak bulundu. ECOG 2 ve üzeri olan hastalarda ise HER2 negatif grupta medyan GSK-1 süresi 8,2 ay, HER2 düşük ekspresyonlu grupta 2,3 ay olarak saptandı. Log Rank testi sonucuna göre, ikili ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında GSK-1 süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptandı (p=0,013).(Şekil 4.4)

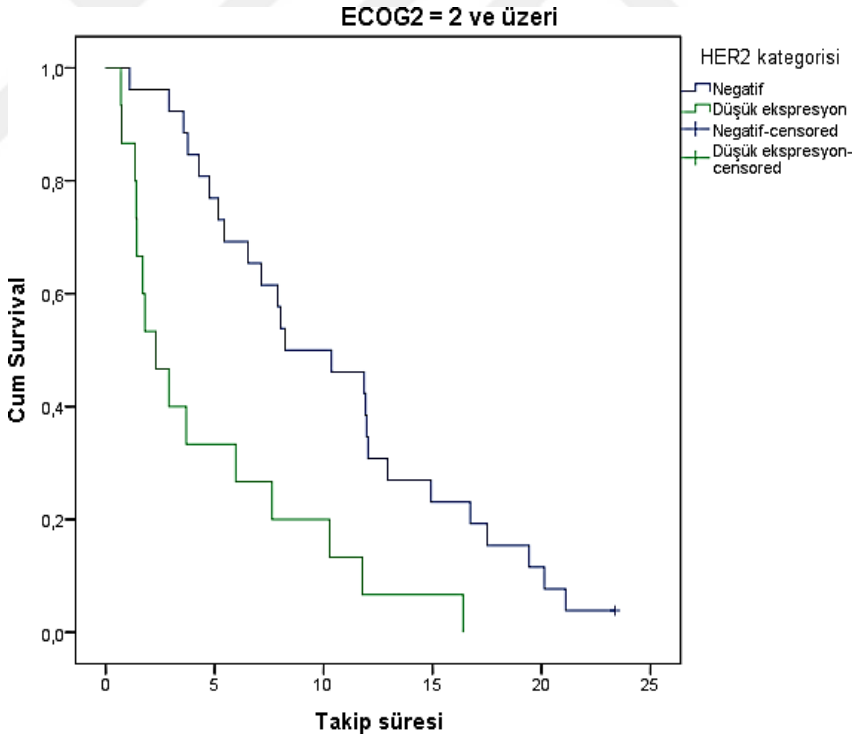
Tablo 4.6: Hastalarda ikili ECOG performans durumu ve HER2 kategorisine göre GSK-1 sürelerinin karşılaştırılması

ECOG	**HER2 kategorisi**	**Medyan GSK-1 (ay)**	**SH**	**%95 GA**	
				Alt sınır	**Üst sınır**
0-1	Negatif	16,067	1,591	12,948	19,185
	Düşük ekspresyon	13,433	2,240	9,043	17,824
	Toplam	**14,700**	**1,439**	**11,879**	**17,521**
2 ve üzeri	Negatif	8,233	2,528	3,278	13,189
	Düşük ekspresyon	2,300	0,773	0,785	3,815
	Toplam	**7,133**	**1,579**	**4,039**	**10,228**

Log Rank testi: **p=0,013**



Şekil 4.4a



Şekil 4.4b

Şekil 4.4: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK -1karşılaştırılması

(Kaplan-Meier analizi, Log Rank test: p=0,013)

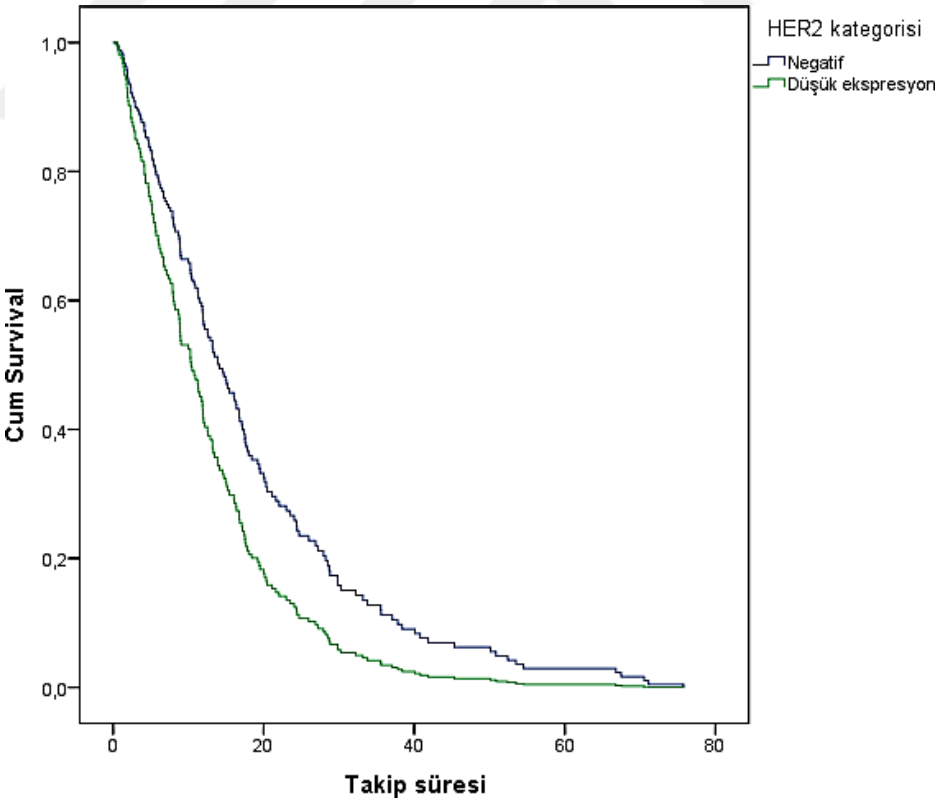
4.4. GSK-1 İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ İLE İNCELENMESİ

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, gastrik kanser hastalarında GSK-1 üzerinde bağımsız ve anlamlı etkiye sahip olan faktörler ECOG performans durumu (p<0,001) ve HER2 düşük ekspresyonu (p=0,008) olarak belirlendi. ECOG 2 ve üzeri olan hastaların ölüm riskinin, ECOG 0-1 olan hastalara göre yaklaşık 3 kat (%95GA: 2,039-4,517), HER2 düşük ekspresyonu olan hastaların ölüm riskinin ise HER2 negatif olan hastalara göre yaklaşık 1,5 kat (%95GA: 1,150-2,239) daha yüksek olduğu belirlendi. Yaş, cinsiyet, patoloji, kardiyovasküler hastalık, akciğer metastazı ve çoklu tümör yerleşimi varlığı gibi diğer faktörlerin GSK-1 üzerinde anlamlı etkisinin bulunmadığı saptandı (p>0,05) (Tablo 4.8)(Şekil 4.5)

Tablo 4.7: GSK-1 ilişkili faktörlerin çok değişkenli Cox Regresyon analizi (backward stepwise) ile incelenmesi

Özellik		B	SH	p değeri	HR	%95 GA	
						Alt sınır	Üst sınır
Step 1	Yaş	-0,002	0,006	0,772	0,998	0,986	1,011
	Cinsiyet (Erkek)	0,170	0,181	0,347	1,185	0,832	1,690
	Yerleşim (çoklu)	-0,267	0,167	0,111	0,766	0,552	1,063
	Patoloji (THC karsinom)	0,031	0,194	0,874	1,031	0,706	1,507
	KV hastalık varlığı	0,083	0,165	0,617	1,086	0,786	1,502
	Akciğer metastazı varlığı	0,047	0,208	0,821	1,048	0,697	1,576
	HER2 (Düşük ekspresyon)	0,472	0,171	**0,006**	1,603	1,146	2,244
	ECOG (2 ve üzeri)	1,112	0,205	**<0,001**	3,041	2,036	4,542
Step 2	Yaş	-0,002	0,006	0,776	0,998	0,986	1,011
	Cinsiyet (Erkek)	0,169	0,181	0,350	1,184	0,831	1,686
	Yerleşim (çoklu)	-0,266	0,167	0,112	0,767	0,552	1,064
	KV hastalık varlığı	0,076	0,160	0,634	1,079	0,789	1,476
	Akciğer metastazı varlığı	0,047	0,208	0,823	1,048	0,697	1,575
	HER2 (Düşük ekspresyon)	0,470	0,171	**0,006**	1,599	1,145	2,234
	ECOG (2 ve üzeri)	1,108	0,203	**<0,001**	3,029	2,035	4,510
Step 3	Yaş	-0,002	0,006	0,759	0,998	0,985	1,011
	Cinsiyet (Erkek)	0,166	0,180	0,356	1,181	0,829	1,681
	Yerleşim (çoklu)	-0,271	0,166	0,103	0,763	0,551	1,056
	KV hastalık varlığı	0,078	0,160	0,625	1,081	0,791	1,478

Özellik		B	SH	p değeri	HR	%95 GA	
						Alt sınır	Üst sınır
	HER2 (Düşük ekspresyon)	0,473	0,170	**0,005**	1,605	1,150	2,239
	ECOG (2 ve üzeri)	1,110	0,203	**<0,001**	3,035	2,039	4,517
Step 4	Cinsiyet (Erkek)	0,174	0,179	0,332	1,189	0,838	1,688
	Yerleşim (çoklu)	-0,269	0,166	0,105	0,764	0,552	1,058
	KV hastalık varlığı	0,076	0,159	0,635	1,079	0,789	1,474
	HER2 (Düşük ekspresyon)	0,473	0,170	**0,005**	1,605	1,150	2,239
	ECOG (2 ve üzeri)	1,109	0,203	**<0,001**	3,030	2,036	4,509
Step 5	Cinsiyet (Erkek)	0,168	0,178	0,347	1,183	0,834	1,678
	Yerleşim (çoklu)	-0,275	0,165	0,095	,759	0,549	1,049
	HER2 (Düşük ekspresyon)	0,476	0,170	**0,005**	1,609	1,154	2,244
	ECOG (2 ve üzeri)	1,121	0,201	**<0,001**	3,069	2,070	4,550
Step 6	Yerleşim (çoklu)	-0,283	0,165	0,086	0,753	0,545	1,041
	HER2 (Düşük ekspresyon)	0,434	0,164	**0,008**	1,544	1,119	2,129
	ECOG (2 ve üzeri)	1,095	0,199	**<0,001**	2,989	2,024	4,412



Şekil 4.5: Çok değişkenli analizde HER2 grupları için oluşturulan GSK-1 eğrileri

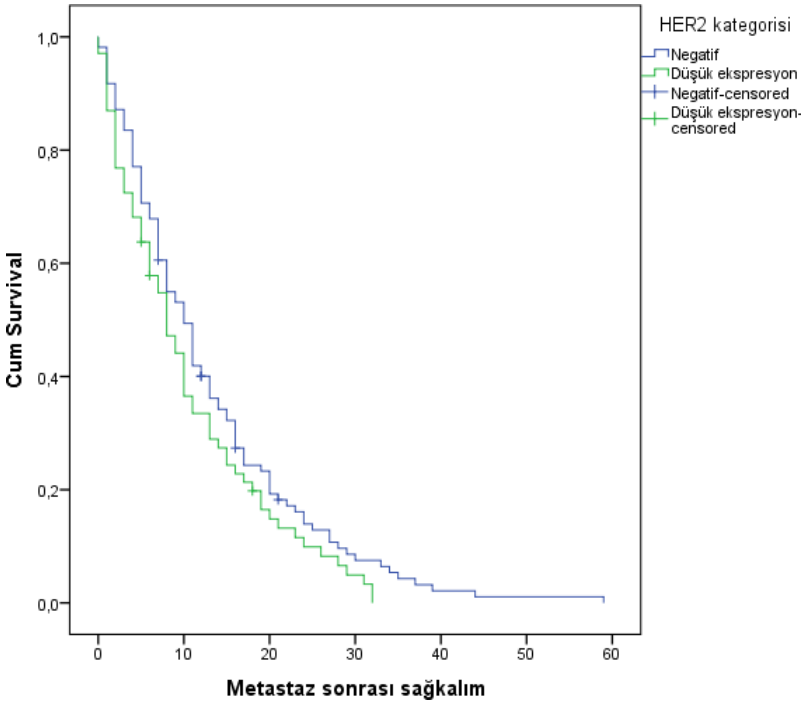
4.5. HER2 EKSPRESYONU VARLIĞININ METASTAZ SONRASI SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Hastalarda HER2 kategorisine göre metastaz sonrası sağkalım süreleri Tablo 4.8'de sunulmuştur. Buna göre, HER2 negatif hastalarda medyan GSK-2 süresi 13,2 ay (95%GA: 10.581-15.819 ay) olarak bulunurken, HER2 düşük ekspresyonlu hastalarda bu süre 10.3 ay (95%GA: 7.470-13.063 ay) olarak tespit edildi. Toplamda ise medyan GSK-2 süresi 12.133 ay (95%GA: 10.258-14.008 ay) olarak hesaplandı. Log Rank testi sonucuna göre, HER2 kategorileri arasında GSK-2 süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,094)(Şekil 4.6)

Tablo 4.8: Hastalarda HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması

HER2 kategorisi	Medyan GSK-2 süresi (ay)	SH	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Negatif	10,0	1,031	7,979	12,021
Düşük ekspresyon	8,0	1,330	5,394	10,606
Toplam	9,0	0,816	7,400	10,600

Log Rank testi: p=0,094



Şekil 4.6: HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması (Kaplan-Meier analizi, Log Rank test: p=0,097).

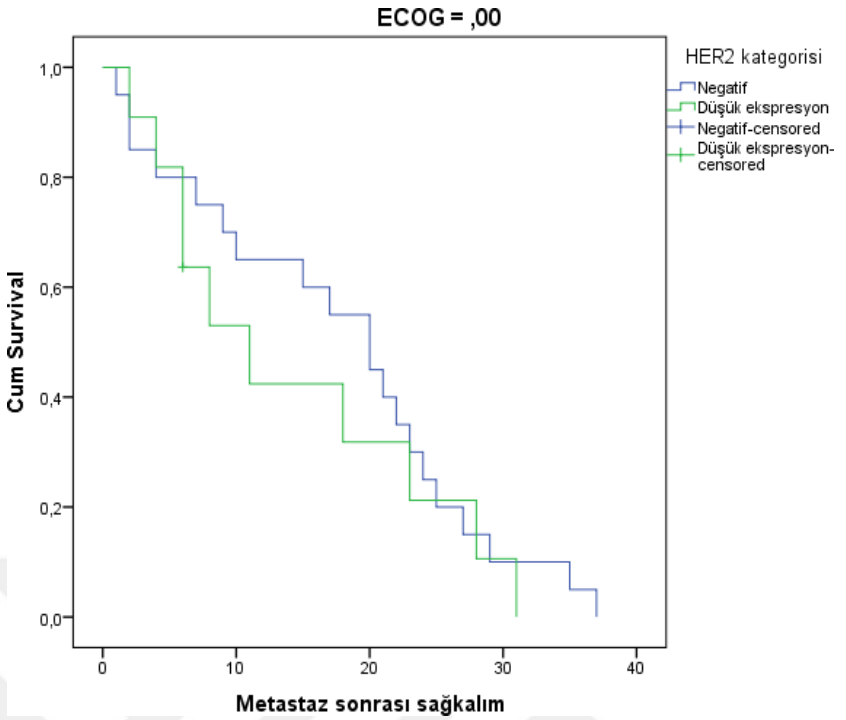
4.6. ECOG Performans Durumu ve HER2 Kategorisine Göre GSK-2 Süresinin İncelenmesi

ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-2 süreleri Tablo 4.9' da sunulmuştur. Log Rank testi sonucuna göre, ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorileri arasında GSK-2 süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,062).(Şekil 4.7)

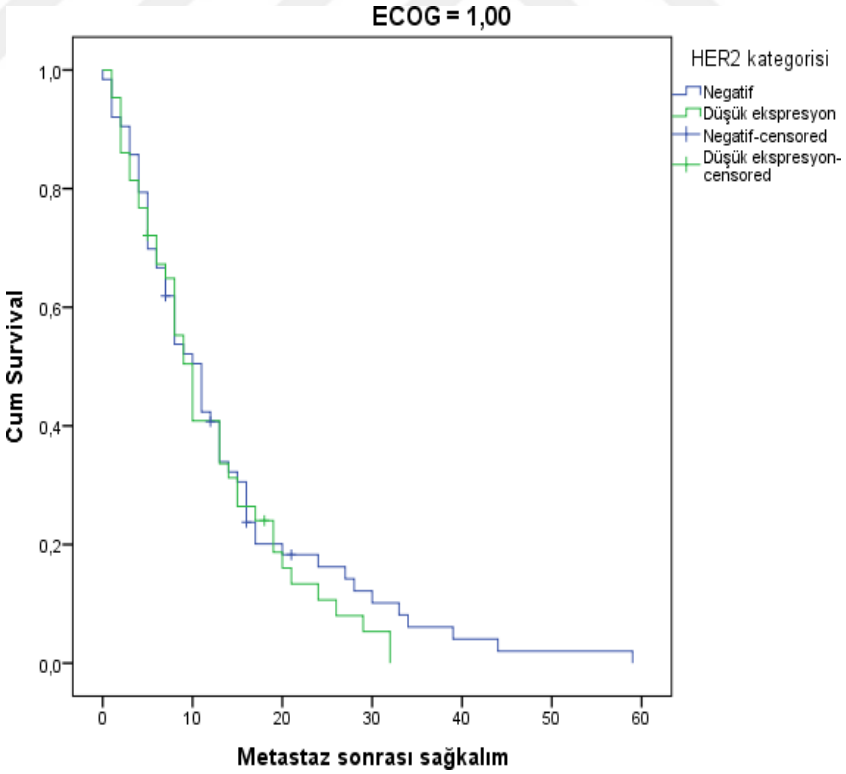
Tablo 4.9: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması

ECOG	HER2 kategorisi	Medyan GSK-2 süresi (ay)	SH	%95 GA	
				Alt sınır	Üst sınır
0	Negatif	20,000	3,337	13,459	26,541
	Düşük ekspresyon	11,000	3,678	3,791	18,209
	Toplam	**18,000**	**4,860**	**8,474**	**27,526**
1	Negatif	11,000	1,283	8,485	13,515
	Düşük ekspresyon	10,000	1,052	7,937	12,063
	Toplam	**10,000**	**,915**	**8,207**	**11,793**
2	Negatif	7,000	1,144	4,757	9,243
	Düşük ekspresyon	2,000	,991	,058	3,942
	Toplam	**7,000**	**1,111**	**4,822**	**9,178**
3	Negatif	7,000	3,286	,559	13,441
	Düşük ekspresyon	1,000	.	.	.
	Toplam	**4,000**	**2,981**	**0,000**	**9,844**

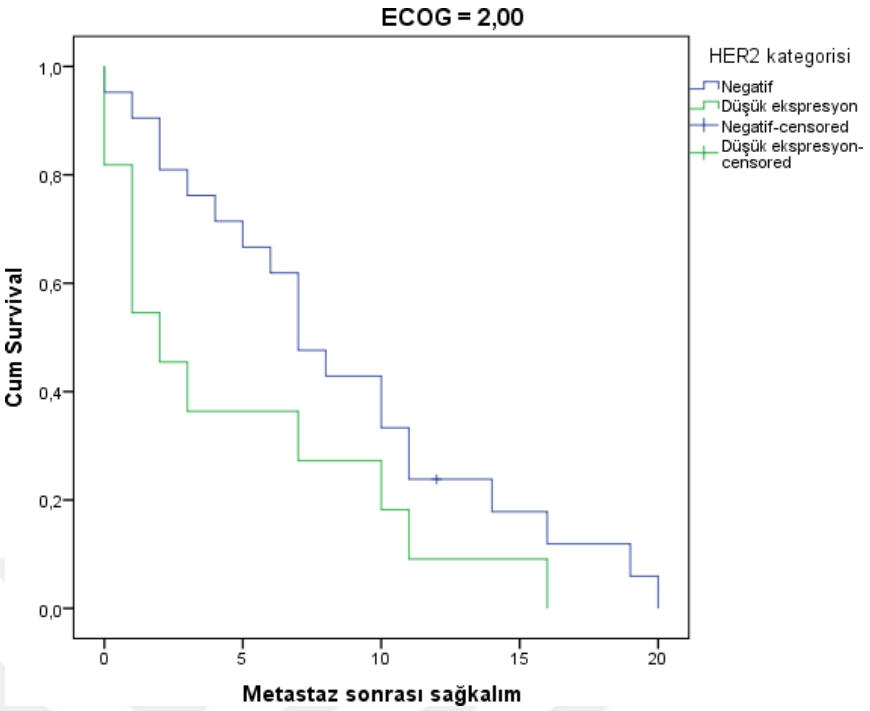
Log Rank testi: **p=0,062**



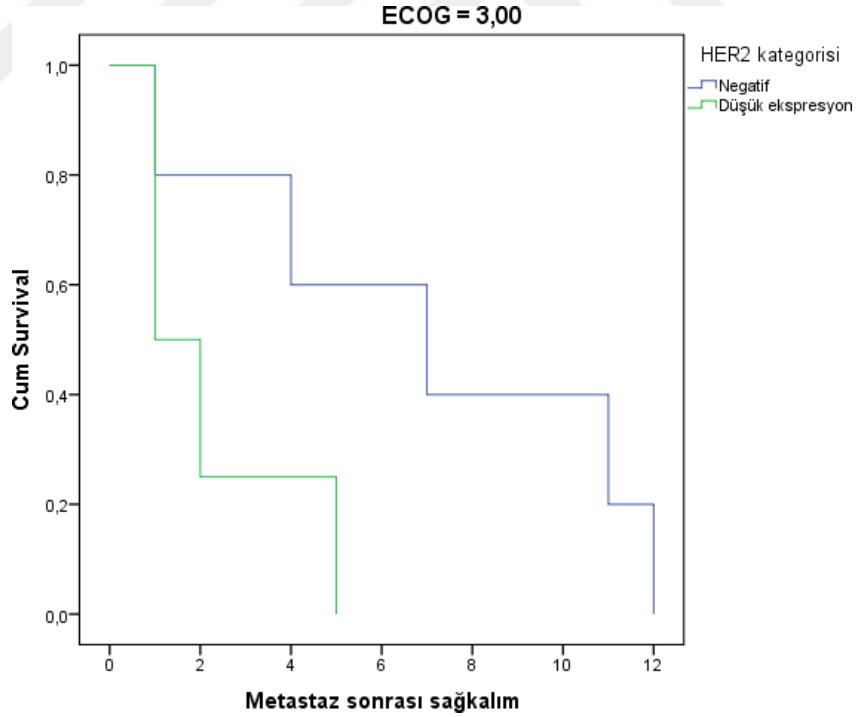
Şekil 4.7a



Şekil 4.7b



Şekil 4.7c



Şekil 4.7d

Şekil 4.7: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması

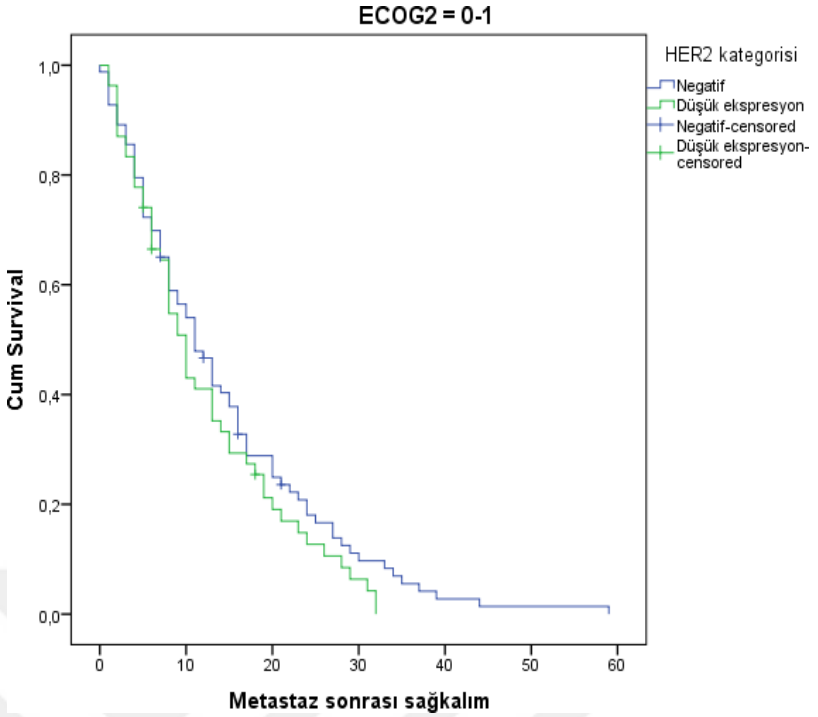
(Kaplan-Meier analizi, Log Rank test: p=0,062)

Hastalarda ikili ECOG performans durumu ve HER2 kategorisine göre GSK-2 süreleri Tablo 4.10'da sunulmuştur. Buna göre, ECOG 0-1 olan hastalarda HER2 negatif grubunda medyan GSK-2 süresi 11 ay (95%GA: 8,094-13,906 ay) olarak bulunurken, HER2 düşük ekspresyonlu grupta bu süre 10 ay (95%GA: 8,124-11,876 ay) olarak tespit edildi. ECOG 2 ve üzeri olan hastalarda HER2 negatif grubunda medyan GSK-2 süresi 7 ay (95%GA: 5,007-8,993 ay), HER2 düşük ekspresyonlu grupta ise 2 ay (95% GA: 0,937-3,063 ay) olarak saptandı. Log Rank testi sonucuna göre, ikili ECOG performans durumuna göre, HER2 kategorileri arasında GSK-2 süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,034).(Şekil 4.8)

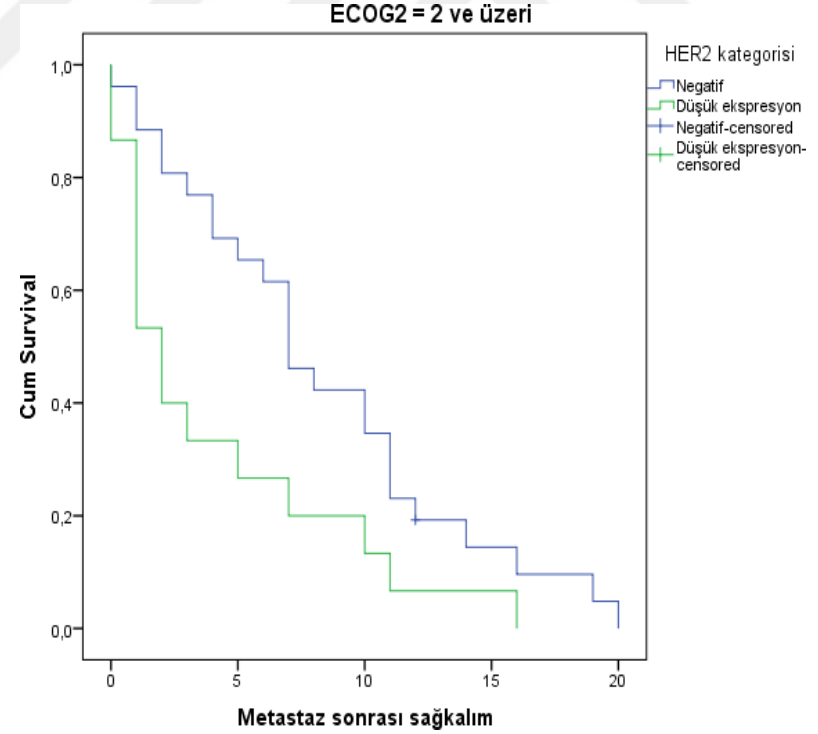
Tablo 4.10: Hastalarda ikili ECOG performans durumu ve HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması

ECOG	**HER2 kategorisi**	**Medyan GSK-2 süresi (ay)**	**SH**	**%95 GA**	
				Alt sınır	**Üst sınır**
0-1	Negatif	11,000	1,483	8,094	13,906
	Düşük ekspresyon	10,000	,957	8,124	11,876
	Toplam	**10,000**	**1,345**	**7,364**	**12,636**
2 ve üzeri	Negatif	7,000	1,017	5,007	8,993
	Düşük ekspresyon	2,000	0,542	0,937	3,063
	Toplam	**6,000**	**1,200**	**3,648**	**8,352**

Log Rank testi: **p=0,034**



Şekil 4.8a



Şekil 4.8b

Şekil 4.8: ECOG performans durumuna göre düzeltme yapıldığında, HER2 kategorisine göre GSK-2 süresinin karşılaştırılması

(Kaplan-Meier analizi, Log Rank test: p=0,013)

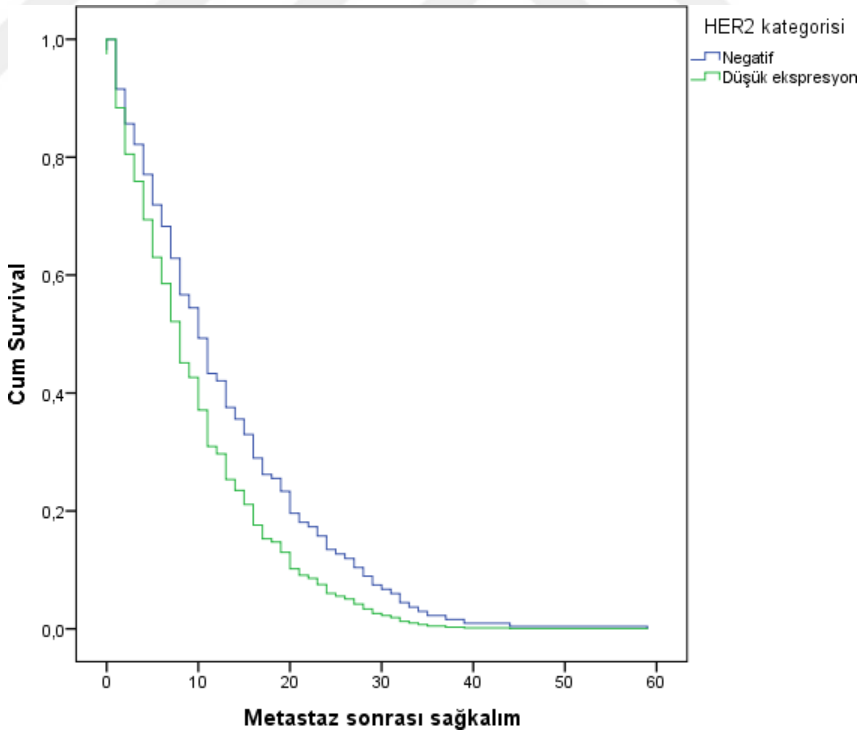
4.7. METASTAZ SONRASI SAĞKALIMLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ İLE İNCELENMESİ

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, gastrik kanser hastalarında GSK-2 üzerinde bağımsız ve anlamlı etkiye sahip olan faktörler ECOG performans durumu (p<0,001) ve HER2 düşük ekspresyonu (p=0,036) olarak belirlendi. ECOG 2 ve üzeri olan hastaların ölüm riskinin, ECOG 0-1 olan hastalara göre yaklaşık 2,4 kat (%95GA: 21,615-3,432), HER2 düşük ekspresyonu olan hastaların ölüm riskinin ise HER2 negatif olan hastalara göre yaklaşık 1,4 kat (%95GA: 1,022-1,924) daha yüksek olduğu belirlendi. Yaş, cinsiyet, patoloji, kardiyovasküler hastalık, akciğer metastazı ve çoklu tümör yerleşimi varlığı gibi diğer faktörlerin GSK-2 üzerinde anlamlı etkisinin bulunmadığı saptandı (p>0,05) (Tablo 4.11) (Şekil 4.9)

Tablo 4.11: GSK-2 ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli Cox Regresyon analizi (backward stepwise) ile incelenmesi

Özellik		B	SH	p değeri	HR	%95 GA	
						Alt sınır	Üst sınır
Step 1	Yaş	-,004	,007	0,540	,996	,983	1,009
	Cinsiyet (Erkek)	,242	,185	0,191	1,273	,887	1,829
	Yerleşim (çoklu)	-,139	,167	0,403	,870	,628	1,206
	Patoloji (THC karsinom)	-,128	,193	0,506	,880	,603	1,284
	KV hastalık varlığı	-,049	,168	0,769	,952	,684	1,324
	Akciğer metastazı varlığı	-,003	,205	0,987	,997	,666	1,491
	HER2 (Düşük ekspresyon)	,408	,169	**0,016**	**1,504**	1,079	2,095
	ECOG (2 ve üzeri)	,904	,199	**<0,001**	**2,469**	1,672	3,646
Step 2	Yaş	-,004	,007	0,539	,996	,983	1,009
	Cinsiyet (Erkek)	,242	,185	0,190	1,274	,887	1,829
	Yerleşim (çoklu)	-,139	,166	0,402	,870	,629	1,204
	Patoloji (THC karsinom)	-,128	,193	0,506	,880	,603	1,284
	KV hastalık varlığı	-,050	,168	0,769	,952	,684	1,324
	HER2 (Düşük ekspresyon)	,408	,168	**0,015**	**1,503**	1,081	2,090
	ECOG (2 ve üzeri)	,904	,199	**<0,001**	**2,469**	1,672	3,646
Step 3	Yaş	-,004	,007	0,527	,996	,983	1,009
	Cinsiyet (Erkek)	,250	,182	0,170	1,284	,899	1,835
	Yerleşim (çoklu)	-,131	,164	0,422	,877	,636	1,209
	Patoloji (THC karsinom)	-,112	,185	0,544	,894	,622	1,285
	HER2 (Düşük ekspresyon)	,408	,168	**0,015**	**1,504**	1,081	2,092

Özellik		B	SH	p değeri	HR	%95 GA	
						Alt sınır	Üst sınır
	ECOG (2 ve üzeri)	,899	,198	**<0,001**	**2,458**	1,666	3,625
Step 4	Yaş	-,004	,007	0,545	,996	,983	1,009
	Cinsiyet (Erkek)	,260	,182	0,153	1,297	,908	1,854
	Yerleşim (çoklu)	-,136	,164	0,404	,873	,633	1,202
	HER2 (Düşük ekspresyon)	,417	,168	**0,013**	**1,517**	1,090	2,110
	ECOG (2 ve üzeri)	,919	,196	**<0,001**	**2,508**	1,709	3,681
Step 5	Cinsiyet (Erkek)	,273	,181	0,132	1,313	,921	1,873
	Yerleşim (çoklu)	-,132	,163	,420	,877	,636	1,208
	HER2 (Düşük ekspresyon)	,416	,168	**0,013**	**1,517**	1,090	2,110
	ECOG (2 ve üzeri)	,911	,195	**<0,001**	**2,487**	1,696	3,645
Step 6	Cinsiyet (Erkek)	,285	,181	0,115	1,329	,933	1,894
	HER2 (Düşük ekspresyon)	,415	,168	**0,014**	**1,514**	1,089	2,104
	ECOG (2 ve üzeri)	,907	,195	**<0,001**	**2,476**	1,689	3,629
Step 7	HER2 (Düşük ekspresyon)	,338	,162	**0,036**	**1,402**	1,022	1,924
	ECOG (2 ve üzeri)	,856	,192	**<0,001**	**2,354**	1,615	3,432



Şekil 4.9: Çok değişkenli analizde HER2 grupları için oluşturulan GSK-2 eğrileri

5. TARTIŞMA

Gastrik ve GEJ kanserlerinde, son yıllarda tedavi alanında önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, hastalığın genel prognozu halen kötü seyretmektedir. Erken tanı oranlarında gözlenen artışa rağmen, hastaların büyük bir bölümü ileri evre veya metastatik hastalık aşamasında teşhis edilmektedir. Gelişen tedavi seçeneklerine rağmen, ileri evredeki hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %15'in altında kalmaktadır. Bu nedenle, sağkalımı artırmaya yönelik moleküler hedefe yönelik tedavilerin etkinliği üzerine yoğun çalışmalar yürütülmektedir. Son dönemde bu alandaki araştırmaların odak noktalarından biri HER2 ekspresyonu olmuştur (138).

Son yıllarda HER2 ekspresyon düzeylerinin sadece pozitif ve negatif olarak değil, aynı zamanda "düşük ekspresyonlu" bir alt kategori olarak sınıflandırılması, özellikle meme kanseri literatüründe yeni tedavi hedeflerinin önünü açmıştır (5). Ancak HER2 düşük ekspresyonunun gastrik kanserlerdeki prognostik etkisi halen netlik kazanmamıştır. Bu çalışma, HER2 düşük ekspresyonunun ileri evre gastrik kanser hastalarında sağkalım üzerindeki olası etkilerini ortaya koyması açısından literatüre önemli katkılar sağlamaktadır.

Annals of Oncology'de yayımlanan geniş ölçekli bir analizde, 4701 metastatik solid tümörlü hastada HER2 ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiş ve hastaların %49,8'inde HER2 IHC 1+ ila 3+ düzeyinde ekspresyon saptanmıştır. Gastrik/GEJ tümörleri özelinde ise HER2 düşük ekspresyon oranı %34,6 olarak bildirilmiştir (139). Bu sonuç, çalışmamızda gözlenen HER2 düşük ekspresyon oranı (%39) ile benzerlik göstermektedir. Söz konusu çalışma, HER2 düşük ekspresyon olan hastaların birçok solid tümör alt tipinde yaygın olduğunu ve bu grubun, anti-HER2 ADC tedavilerinden fayda sağlayabilecek potansiyel bir hasta grubunu temsil ettiğini vurgulamaktadır (139).

Mide kanseri üzerine yapılan çalışmalarda, HER2 ekspresyonunun İHK ile %4-44 arasında değişen oranlarda tespit edildiği bildirilmektedir. Bu geniş değişkenlik aralığının, çalışmalarda kullanılan yöntemlerdeki farklılıklar, hasta popülasyonunun özellikleri, örnek büyüklükleri ve HER2 skorlamasına yönelik kriterlerdeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (140).

Uprak ve çalışma arkadaşlarının araştırmasında, 135 metastatik olmayan hastanın HER2 durumu İHK ve FISH yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Uprak ve arkadaşlarının çalışmasında hasta grubunun çoğunluğu erkek olup (%65 erkek, %35 kadın), ortanca yaş 61 olarak belirlenmiştir (141). Çalışmamızda da HER2 negatif grupta erkek hasta oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%67,7, p=0.005). Bu iki çalışmada cinsiyet dağılımı açısından benzerlik görülmektedir. Ayrıca çalışmamızla paralel olarak HER2 ekspresyon durumu ile yaş arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,5) (141).

Jørgensen ve Hersom'un 2012 tarihli sistematik derlemesinde çalışmaların %40'ı HER2 pozitifliğinin kötü GSK ile ilişkili olduğunu bulmuş, %31'i HER2 pozitifliğinin klinikopatolojik kötü özelliklerle ilişkili olduğunu göstermiş, %29'unda ise herhangi bir ilişki bulunamamıştır (142). Benzer şekilde Junior ve arkadaşlarının Brezilya'da yapılan çalışmasında HER2 pozitif hastaların GSK'sinin HER2 negatif hastalara kıyasla daha kötü olduğu tespit edilmiş, elde edilen fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,62) (143).

Buna karşılık daha güncel olan Targeted Oncology'de 2023 yılında sunulan büyük hacimli retrospektif çalışmada metastatik mide kanseri tanılı HER2 pozitif hastalarda sağkalımın HER2 negatif ve HER2 düşük ekspresyonlu hastalara göre anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptanmıştır (21.7 ay vs. 15.7 ay; p = 0.002). HER2 pozitif metastatik mide kanserinde HER2' yi hedefleyen ajanlarla daha iyi sağkalım sonuçlarının elde edildiği bilinmektedir. Bu nedenle bu yeni çalışmanın eski çalışma sonuçları ile tutarlı olmaması şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte söz konusu çalışmada HER2 düşük ekspresyonlu ve HER2 negatif hastalar arasında medyan GSK açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (HR = 1.01; p = 0.843). Cinsiyet dağılımı (p = 0.193) ve iki veya daha fazla metastaz varlığı (p = 0.448) açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (144). Biz ise çalışmamızda HER2 aşırı ekspresyonu olmayan hastalarda sağkalım durumunu analiz etmeyi amaçladık. Bu nedenle HER2 pozitif hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Bununla birlikte makale ile benzer şekilde HER2 negatif ve düşük ekspresyon grupları arasında medyan GSK açısından farklılık bulunmamıştır (p= 0,094). Ancak çalışmamızda her iki grup arasından erkek cinsiyet dağılımı açısından istatiksel olarak fark saptanmıştır (%67,7,

p=0.005). Bu farklılığın sebebi çalışmamızda hasta popülasyonunun sınırlı sayıda olması, merkezimize başvuran hastaların demografik yapısının erkek cinsiyet lehine eğilim göstermesi veya erkek hastalarda mide kanserinin daha agresif seyretmesi gibi faktörler, erkek cinsiyet oranının HER2 grupları arasında farklı dağılmasına yol açmış olabilir.

Kim ve arkadaşlarının HER2 pozitif metastatik gastrik kanser hastalarında yaptıkları çalışmada; hastaların %51'inde karaciğer metastazı, %32'sinde peritoneal metastaz, %11'inde masif asit tespit edilmiştir (145). Bizim çalışmamızda ise HER2 düşük ekspresyon ile akciğer metastazı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (p=0.015). Bu fark, HER2 düşük ekspresyonun biyolojik olarak daha agresif bir tümör alt tipini temsil ettiğinden ve hematolojik yayılım yoluyla uzak organ metastazına, özellikle akciğere eğiliminin arttığından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca HER2 düşük ekspresyonun daha çok intestinal tip ile ilişkili olması ve peritoneal değil sistemik yayılım göstermesi de bu sonucu desteklemektedir. Bu açıdan net bir yorum yapabilmek ancak daha fazla hasta sayısı içeren, daha geniş çaplı çalışmalarla mümkün olacaktır.

Ayrıca çalışmamızda ECOG 0-1 olan hastalarda, HER2 negatif grupta medyan GSK-1 16,1 ay, HER2 düşük ekspresyonlu grupta ise 13,4 ay olarak bulundu. ECOG 2 ve üzeri olan hastalarda ise HER2 negatif grupta medyan GSK-1 8,2 ay, HER2 düşük ekspresyonlu grupta 2,3 ay olarak saptandı. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde ECOG performans skoru 2 ve üzeri olmasının GSK için bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (p=0.001) (145). Genel olarak solid kanserlerde düşük performans skoru sağkalımı kötü yönde etkileyen önemli bir faktördür. ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan hastalar yeni ilaç geliştirme çalışmalarında yer almamaktadır. Sistemik tedavi önerileri ECOG skoru 2'nin altında olan hastalar için geçerlidir (146). Bu haliyle bizim çalışmamızda düşük performans skorunda sağkalımın kötü olması bu bilgilerle örtüşmektedir.

Yang ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı çalışma erken evre gastrik kanser hastalarında HER2 düşük ekspresyonunun prognoza etkisini araştırmıştır. Toplamda 157 hasta bulunmaktadır ve bu hastaların 79'u HER2 negatif, 50'si HER2 düşük ekspresyonlu, 13'ü HER2 pozitif, 15'i ise HER2 durumu bilinmeyen olarak

sınıflandırılmıştır. HER2 düşük ekspresyonun bağımsız bir prognostik faktör olmadığı görülmüştür (130). Bizim çalışmamızda ise yapılan çok değişkenli analizlerde HER2 düşük ekspresyonun GSK'yi olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olduğu belirlenmiştir (HR: 1.544, p=0.008). Bu fark, bizim çalışmamızda tanı anında erken evre olup sonradan metastaz gelişen 39 hasta bulunmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle erken evre hastalarda HER2 düşük ekspresyon düzeyi ile HER2 negatif durumun sağkalıma etkisi üzerine net bir yorum yapmak uygun olmayacaktır.

Taniguchi ve arkadaşlarının 2024 yılında The Oncologist dergisinde yayımlanan geniş örneklemli çalışmasında (n=548), ileri evre mide kanseri tanılı HER2 düşük ekspresyonlu ve HER2 negatif hastalar arasında GSK açısından anlamlı fark saptanmamıştır (13.6 ay vs. 13.8 ay, p=0.2568) (147). Ancak bu çalışmada hastaların performans durumu gibi klinik parametreler alt gruplar halinde detaylandırılmamıştır. Bizim çalışmamızda alt grup analizleri ile sağkalım ve HER2 ekspresyon durumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmiş olması, hasta sayısı az olmasına rağmen, çalışmamızı daha kıymetli hale getirmektedir.

Umut Ünal ve arkadaşları tarafından 2024'de yapılan 226 metastatik gastrik kanser hastasında gerçekleştirilmiş retrospektif çalışmada, HER2 düşük ekspresyon grubunda kontrol oranları ve medyan GSK diğer HER2 negatif grup ile benzer bulunmuştur (GSK: 12,05 vs 10,41 ay; p = 0,73) (148). Bizim çalışmamızda da iki grup arasında medyan GSK-1 açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,094).

Söz konusu çalışmada HER2 düşük ekspresyon grubunda yaşlı bireyler (≥65) istatiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek (%69 vs %47,7; p = 0,003) bulunmuş olup, düşük grade tümörler daha sık (%16,9 vs %3,8; p < 0,001) izlenmiştir (144). Çalışmamızda ise her iki grup arasında yaş dağılımda anlamlı istatiksel farklılık izlenmemiştir. Bu farkın nedeni; Ünal ve arkadaşlarının çalışmasında hasta popülasyonunun daha geniş ve çok merkezli olmasının yaş dağılımındaki varyasyonu artırması olabilir. Ayrıca bu çalışmada her iki grup arasında metastaz açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup de-novo metastazın HER2 negatif grupta daha sık olduğu gösterilmiştir (p=0,047)(149). Metastaz dağılımı

değerlendirirken de-novo ve rekürren metastaz olarak ayrılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

He ve arkadaşlarının Precision Oncology dergisinde yayımlanan çalışmasında, primer tümörü HER2 negatif olan hastaların %32,7'sinde metastatik dokuda HER2 düşük ekspresyona, %10,2'sinde ise HER2 pozitifliğe evrimleştiği bildirilmiştir. Ayrıca bu evrimsel değişim, özellikle non-peritoneal metastaz bölgelerinde ve metakron metastazlarda daha sık gözlenmiştir (150). Çalışmamızda metastatik odaklardan re-biyopsi yapılmaması, HER2 durumunun metastatik evredeki gerçek biyolojik yansımasını tam olarak ortaya koyma konusunda kısıtlayıcı olmuştur. Ancak hala günlük pratikte metastatik mide kanseri hastalarında metastatik meme kanserinden farklı olarak progresyon geliştiğinde re-biyopsi rutin olarak önerilmemektedir (151).

Gokon ve arkadaşlarının çalışmasında ise 129 HER2 amplifikasyonu olmayan mide kanseri hastası incelenmiş ve bu hastalar çalışmamızla aynı şekilde HER2 negatif ve HER2 düşük ekspresyon olarak iki gruba ayrılmıştır. HER2 negatifliği kısa GSK ile ilişkili bulunmuş (HR: 3.01, p=0.02) ve HER2 düşük ekspresyon durumunun daha uzun GSK ilişkili olduğu gösterilmiştir (152). Çalışmamızda ise HER2 düşük ekspresyonun bağımsız kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur (HR: 1.544, p=0.008). Çalışmamız sadece ileri evre mide kanseri hastalarını değerlendirirken, Gokon ve arkadaşlarının çalışması erken ve ileri evre hastaları içermektedir (152). Bu farklılıklar göz önüne alındığında, HER2 düşük ekspresyonun mide kanserinde GSK üzerindeki etkisinin evreye, hasta popülasyonuna ve kullanılan yönteme bağlı olarak değişebileceği anlaşılmaktadır. Bu durumun netleştirilmesi ancak erken evre ve metastatik evredeki hastaları ayrı ayrı değerlendiren daha geniş çaplı araştırmalarla mümkün olabilir.

Angerilli ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif analizde, 2018-2022 yılları arasında İtalya'daki sekiz patoloji merkezinden elde edilen 1.210 örnek incelenmiştir. Çalışma, HER2 düşük ekspresyonunun prevalansını %28,3 olarak bildirmiştir. Bu oran, biyopsi örneklerinde %34,9 iken, cerrahi rezeksiyon örneklerinde %21,0 olarak bulunmuştur (p<0,0001). Ayrıca, HER2 düşük ekspresyonunun Lauren intestinal tipinde daha yaygın olduğu ve saf signet-ring hücreli

karsinomlarda daha az görüldüğü belirtilmiştir (p=0,002)(153). Bizim çalışmamızda ise HER2 negatif ve düşük ekspresyon durumunda patoloji sonucunun adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli olması olarak ikiye ayrılmıştır. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.(p =0,409) İki çalışmanın farklı sonuçlar vermesi; sınıflandırma yöntemi, örneklem büyüklüğü, hasta popülasyonu ve kullanılan teknik protokollerdeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmanın temel sınırlamalarından biri, retrospektif tasarımı nedeniyle önyargıya açık olmasıdır. Hasta grubunda tanı anında metastatik olmayan olguların da yer alması, verilerin homojenliğini azaltan bir diğer faktördür. Ayrıca, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, istatistiksel gücü düşürmekte ve genelleme yapılabilirliği kısıtlamaktadır.

Çalışmamızda kullanılan tedavi rejimlerinin heterojenliği, elde edilen sağkalım verilerinin doğrudan HER2 ekspresyon durumu ile ilişkilendirilmesini güçleştirmektedir. Hastaların bir kısmı sadece kemoterapi alırken, diğerleri hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler veya farklı kombinasyon protokolleriyle tedavi edilmiştir. Bu durum, HER2 düşük ekspresyonlu grupta gözlenen olası sağkalım farkının tedavi farklarından kaynaklanıp kaynaklanmadığını ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır.

HER2 düşük ekspresyonunun sağkalım üzerindeki etkisini daha güvenilir şekilde ortaya koymak için prospektif, daha geniş ve iyi tanımlanmış hasta popülasyonları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, HER2 düşük ekspresyonunun altında yatan biyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hasta grubunun daha iyi mi yoksa daha kötü mü prognoza sahip olduğu konusu ise literatürde hâlâ tartışmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamız HER2 düşük ekspresyonunun yalnızca yeni tedavi seçenekleri için potansiyel bir biyolojik belirteç olmadığını aynı zamanda performans skoru düşük ileri evre gastrik kanser hastalarında GSK'yi olumsuz etkileyebilecek bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca HER2 düşük ekspresyonu ile akciğer metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanması, bu grubun daha agresif ve farklı bir biyolojik davranış gösterebileceğine işaret etmektedir.

Son dönemde HER2'yi hedefleyen tedavilerin HER2 düşük ekspresyonu olan hatta çok düşük düzeyde olan hastalarda sağkalıma katkı sağladığını metastatik meme kanseri hastalarında gözlemlemekteyiz. Bu durum benzer şekilde diğer solid kanserlerde de bu ajanların araştırılmasını gündeme getirmiştir. Bu açıdan metastatik mide kanserinde de HER2 pozitif olmayan hastalar bu tedavilere aday konumundadır. Bizim çalışmamız da her ne kadar retrospektif yapısı ve sınırlı hasta sayısı genellenebilirliğini kısıtlasa da, HER2 düşük ekspresyonunun ileri evre gastrik kanserlerdeki klinik önemini vurgulayan az sayıdaki araştırmalardan biri olması nedeniyle hem uluslararası hem de ulusal literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektir.

Bu alandaki bilgi birikimini artırmak ve tedavi stratejilerini geliştirmek adına, HER2 düşük ekspresyonunun moleküler mekanizmalarını inceleyen translasyonel araştırmalar ile birlikte prospektif ve geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries | Enhanced Reader.

2. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2022 Feb;20(2):167–92.

3. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet. 2010 Aug;376(9742):687–97.

4. Home Page: Annals of Oncology [Internet]. [cited 2025 Apr 6]. Available from: https://www.annalsofoncology.org/

5. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low breast cancer: Pathological and clinical landscape. Journal of Clinical Oncology. 2020 Apr 24;38(17):1951–62.

6. Gu J, Zheng L, Zhang L, Chen S, Zhu M, Li X, et al. TFF3 and HER2 expression and their correlation with survival in gastric cancer. Tumor Biology. 2015 Apr 17;36(4):3001–7.

7. Soybel DI. Anatomy and physiology of the stomach. Surg Clin North Am [Internet]. 2005 Oct [cited 2025 Mar 24];85(5):875–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16139026/

8. Daniels IR, Allum WH. The Anatomy and Physiology of the Stomach. Upper Gastrointestinal Surgery [Internet]. 2005 Sep 6 [cited 2025 Apr 6];17–37. Available from: https://www.researchgate.net/publication/226470801_The_Anatomy_and_Physiology_of_the_Stomach

9. Wilson RL, Stevenson CE. Anatomy and Physiology of the Stomach. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract: 2 Volume Set. 2019 Jan 1;634–46.

10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov 12;68(6):394–424.

11. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. Int J Cancer. 1993 Dec 2;55(6):891–903.

12. Correa P. Gastric Cancer. Gastroenterol Clin North Am. 2013 Jun;42(2):211–7.

13. Dupont JB, Lee JR, Burton GR, Cohn I. Adenocarcinoma of the stomach: Review of 1,497 cases. Cancer. 1978 Mar;41(3):941–7.

14. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk Factors in Gastric Cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2013 Jan 23 [cited 2025 Mar 25];14(4):302–8. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/41706

15. Yalcin B, Zengin N, Aydın F, Ilhan M, Işikdoğan A, Demir güneş, et al. The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study. Turkish Journal of Cancer. 2006 May;36:108–15.

16. Bor S, Vardar R, Ormeci N, Memik F, Suleymanlar I, Oguz D, et al. Prevalence patterns of gastric cancers in Turkey: Model of a developing country with high occurrence of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec 19;22(12):2242–5.

17. Scott DR, Sachs G. Helicobacter pylori: Eradication or Preservation. F1000 Med Rep. 2012 Apr 2;4.

18. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017 Aug;153(2):420–9.

19. Mommersteeg MC, Yu J, Peppelenbosch MP, Fuhler GM. Genetic host factors in Helicobacter pylori -induced carcinogenesis: Emerging new paradigms. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer. 2018 Jan;1869(1):42–52.

20. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, et al. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2025 Mar 25];388(13):1181–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36988593/

21. Butt J, Epplein M. Helicobacter pylori and colorectal cancer - A bacterium going abroad? PLoS Pathog [Internet]. 2019 [cited 2025 May 19];15(8). Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/h-pylori-fact-sheet

22. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Mar 25];153(2):420–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456631/

23. Maddineni G, Xie JJ, Brahmbhatt B, Mutha P. Diet and carcinogenesis of gastric cancer. Curr Opin Gastroenterol. 2022 Sep 21;

24. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. World J Gastrointest Oncol [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 25];4(7):156. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22844547/

25. Sjödahl K, Lu Y, Nilsen TIL, Ye W, Hveem K, Vatten L, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: A population-based, prospective cohort study. Int J Cancer. 2007 Jan 11;120(1):128–32.

26. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Cancer. 2015 Dec;51(18):2820–32.

27. Han X, Xiao L, Yu Y, Chen Y, Shu HH. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. Oncotarget. 2017 Oct 10;8(47):83237–45.

28. Willis K, Hajizadeh M. Socioeconomic inequalities in gastric cancer incidence in Canada: 1992–2010. Acta Oncol (Madr). 2020 Nov 1;59(11):1333–7.

29. Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, Pera G, Del Giudice G, Westert GP, et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). Int J Epidemiol. 2007 Feb 1;36(1):66–76.

30. Gilbert ES, Curtis RE, Hauptmann M, Kleinerman RA, Lynch CF, Stovall M, et al. Stomach Cancer Following Hodgkin Lymphoma, Testicular Cancer and Cervical Cancer: A Pooled Analysis of Three International Studies with a Focus on Radiation Effects. Radiat Res. 2017 Jan 24;187(2):186.

31. Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body Mass Index and Risk of Gastric Cancer: A Meta-analysis of a Population with More Than Ten Million from 24 Prospective Studies. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2013 Aug 1;22(8):1395–408.

32. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer. 2009 Nov;45(16):2867–73.

33. Bae JM, Kim EH. Epstein-Barr Virus and Gastric Cancer Risk: A Meta-analysis With Meta-regression of Case-control Studies. Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2016 Mar 4;49(2):97–107.

34. Tavakoli A, Monavari SH, Solaymani Mohammadi F, Kiani SJ, Armat S, Farahmand M. Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Mar 25];20(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487043/

35. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, et al. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2012 Oct 17;13(10):13308–21.

36. Hebbard PC, MacMillan A, Huntsman D, Kaurah P, Carneiro F, Wen X, et al. Prophylactic Total Gastrectomy (PTG) for Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC): The Newfoundland Experience with 23 Patients. Ann Surg Oncol. 2009 Jul 1;16(7):1890–5.

37. Ligato I, Dottori L, Sbarigia C, Dilaghi E, Annibale B, Lahner E, et al. Systematic review and meta-analysis: Risk of gastric cancer in patients with first-degree relatives with gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2024 Mar 10;59(5):606–15.

38. HOWSON CP, HIYAMA T, WYNDER EL. THE DECLINE IN GASTRIC CANCER: EPIDEMIOLOGY OF AN UNPLANNED TRIUMPH. Epidemiol Rev. 1986;8(1):1–27.

39. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2009 Apr;23(2):147–57.

40. Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, Eun CS, Song KS, Kim YS, et al. The Prevalence of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia according to Gender, Age and Helicobacter Pylori Infection in a Rural Population. Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2008;41(6):373.

41. CORREA P, PIAZUELO MB. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis. 2012 Jan 21;13(1):2–9.

42. Leung WK, Sung JJY. Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Jul 25;16(7):1209–16.

43. Vasconcelos AC, Dinis-Ribeiro M, Libânio D. Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer and Pre-Malignant Gastric Lesions. Cancers (Basel). 2023 Jun 7;15(12):3084.

44. Cho SJ, Choi I, Kim C, Lee J, Kook MC, Park S, et al. Risk of high-grade dysplasia or carcinoma in gastric biopsy-proven low-grade dysplasia: an analysis using the Vienna classification. Endoscopy. 2011 Jun 21;43(06):465–71.

45. Xiao S, Lu H, Xue Y, Cui R, Meng L, Jin Z, et al. Long-Term Outcome of Gastric Mild-Moderate Dysplasia: A Real-World Clinical Experience. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022 Jun;20(6):1259-1268.e7.

46. Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. Virchows Archiv. 2000 Dec 12;437(6):581–90.

47. García-Alonso FJ, Martín-Mateos RM, González-Martín JÁ, Foruny JR, Vázquez-Sequeiros E, Boixeda de Miquel D. Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2011 Aug;103(8):416–20.

48. Almazar AE, Penfield JD, Saito YA, Talley NJ. Survival Times of Patients With Menetrier's Disease and Risk of Gastric Cancer. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Mar 25];19(4):707–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184187/

49. Gryko M, Pryczynicz A, Zareba K, Kędra B, Kemona A, Guzińska-Ustymowicz K. The Expression of Bcl-2 and BID in Gastric Cancer Cells. J Immunol Res. 2014;2014:1–5.

50. bcl-2 protein expression in gastric remnant mucosa and gastric cancer 15 or more years after partial gastrectomy - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 25]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9346182/

51. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Aug;71(2):127–64.

52. Borrmann, R. (1926) Geschwulste des Magens und Duodenum. In Henke, F. and Lubarch, O., Eds., Handbuch der spezielen pathologischen anatomie und histology, Springer Verlag, Berlin, 35. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2025 Mar 26]. Available from: https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2225639

53. ŞAHİNTÜRK Y, TAŞKOPARAN M, UYAR S, KÖKER G, TAŞ Z, ÖZÇELİK G, et al. Mide kanserinde güncel durum: Lokalizasyon, patoloji ve yaş. Endoskopi Gastrointestinal [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2025 May 19];24(3):61–4. Available from: https://www.researchgate.net/publication/328024908_Mide_kanserinde_guncel_durum_Lokalizasyon_patoloji_ve_yas

54. Colditz GA, Wei EK. Preventability of cancer: the relative contributions of biologic and social and physical environmental determinants of cancer mortality. Annu Rev Public Health [Internet]. 2012 Apr 21 [cited 2025 May 19];33:137–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22224878/

55. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2006 Nov [cited 2025 May 19];101(11):2619–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952280/

56. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer [Internet]. 2009 Nov [cited 2025 Mar 25];45(16):2867–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19427197/

57. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2004 Jul [cited 2025 May 14];128(7):765–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15214826/

58. Sano T, Kodera Y. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer [Internet]. 2011 Jun [cited 2025 May 19];14(2):101–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21573743/

59. Hu B, Hajj N El, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 25];3(3):251–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943016/

60. Chen J, Zhao G, Wang Y. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: A single institutional experience from China. World J Surg Oncol [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2025 May 19];18(1):1–7. Available from: https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-020-01834-7

61. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Mar 26];76(2):182–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433515/

62. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1991 May 1 [cited 2025 Mar 25];83(9):640–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2023282/

63. Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, Wang ZQ, Wang DS, Li YH, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. J Transl Med [Internet]. 2013 Mar 6 [cited 2025 Mar 25];11(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23497313/

64. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk Factors in Gastric Cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2013 Jan 23 [cited 2025 Mar 25];14(4):302–8. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/41706

65. Ghotli ZA, Serra S, Chetty R. Clear cell (glycogen rich) gastric adenocarcinoma: A distinct tubulo-papillary variant with a predilection for the cardia/gastro-oesophageal region. Pathology [Internet]. 2007 Oct [cited 2025 May 15];39(5):466–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17886094/

66. Fléjou JF. [WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition]. Ann Pathol [Internet]. 2011 [cited 2025 May 15];31(5 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22054452/

67. Uefuji K, Ichikura T, Tamakuma S. Clinical and prognostic characteristics of papillary clear carcinoma of stomach. Surg Today [Internet]. 1996 [cited 2025 Apr 6];26(3):158–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8845606/

68. Kawamura H, Kondo Y, Osawa S, Nisida Y, Okada K, Isizu H, et al. A clinicopathologic study of mucinous adenocarcinoma of the stomach. Gastric Cancer [Internet]. 2001 [cited 2025 Apr 6];4(2):83–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11706765/

69. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin [Internet]. 2017 Mar [cited 2025 Apr 6];67(2):93–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/

70. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. Gastric Cancer [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 6];7(1):9–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15052434/

71. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2015 Nov 5 [cited 2025 Mar 25];373(19):1853–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26535514/

72. Nieminen A, Kokkola A, Ylä-Liedenpohja J, Louhimo J, Mustonen H, Puolakkainen P. Early gastric cancer: clinical characteristics and results of surgery. Digestive surgery : an international journal for gastrointestinal surgeons [Internet]. 2009 [cited 2025 Apr 6];26(5):378–83. Available from: https://researchportal.helsinki.fi/en/publications/early-gastric-cancer-clinical-characteristics-and-results-of-surg

73. Axon A. Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2006 [cited 2025 Mar 25];20(4):697–708. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16997154/

74. Chien TL, Rau KM, Chung WJ, Tai WC, Wang SH, Chiu YC, et al. Trousseau's syndrome in a patient with advanced stage gastric cancer. World J Gastroenterol. 2015 Sep 14;21(34):10049–53.

75. Nakai Y, Smith Z, Chang KJ, Dua KS. Advanced Endoscopic Techniques for the Diagnosis of Pancreatic Cancer and Management of Biliary and GastricOutlet Obstruction. Surg Oncol Clin N Am [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Mar 27];30(4):639–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511187/

76. Nishida T, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. Histologic grade and cellular proliferation at the deepest invasive portion correlate with the high malignancy of submucosal invasive gastric carcinoma. Oncology [Internet]. 1995 [cited 2025 Mar 25];52(4):340–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7777250/

77. Wang FH, Zhang XT, Li YF, Tang L, Qu XJ, Ying JE, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. Cancer Commun (Lond) [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Mar 25];41(8):747–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34197702/

78. Harada K, Patnana M, Wang X, Iwatsuki M, Murphy MAB, Zhao M, et al. Low metabolic activity in primary gastric adenocarcinoma is associated with resistance to chemoradiation and the presence of signet ring cells. Surg Today [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Mar 25];50(10):1223–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409870/

79. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Mar 25];17(1):26–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572188/

80. Choi SR, Jang JS, Lee JH, Roh MH, Kim MC, Lee WS, et al. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. Dig Dis Sci [Internet]. 2006 Nov [cited 2025 Mar 25];51(11):2081–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009116/

81. A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age - PubMed [Internet]. [cited 2025 Apr 6]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2372774/

82. Duarte I, Llanos O. Patterns of metastases in intestinal and diffuse types of carcinoma of the stomach. Hum Pathol [Internet]. 1981 [cited 2025 Mar 25];12(3):237–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7228019/

83. Ji X, Bu ZD, Yan Y, Li ZY, Wu AW, Zhang LH, et al. The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system for gastric cancer is superior to the 7th edition: results from a Chinese mono-institutional study of 1663 patients. Gastric Cancer. 2018 Jul 22;21(4):643–52.

84. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. Ann Surg Oncol [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Mar 26];17(12):3077–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20882416/

85. Li P, He HQ, Zhu CM, Ling YH, Hu WM, Zhang XK, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: a large retrospective study from Southern China. BMC Cancer [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2025 Mar 26];15(1):370. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4435771/

86. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2009 Aug [cited 2025 Mar 25];71(2):127–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230702/

87. Performans durumu kanser hastası için ne demektir? | Prof. Dr. Mustafa ÖZDOĞAN [Internet]. [cited 2025 Mar 27]. Available from: https://www.drozdogan.com/performans-statusu-skalasi-kanser-ecog-ps-karnofsky-nedir/

88. Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, Sierzega M, Jedrys J, Szczepanik AM. Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer: multicenter evaluation of 214 patients. Langenbecks Arch Surg [Internet]. 2008 Jan [cited 2025 Mar 27];393(1):37–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618451/

89. Hess LM, Smith D, Cui ZL, Montejano L, Liepa AM, Schelman W, et al. The relationship between Eastern Cooperative Oncology Group performance status and healthcare resource utilization among patients with advanced or metastatic colorectal, lung or gastric cancer. J Drug Assess. 2021 Dec 15;10(1):10–7.

90. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer. 2017 Jan 1;20(1):1–19.

91. Batuhan C, Glu O˘, Aydın IC, Mülküt F, Uzun O, Serkan Senger A, et al. Diagnostic Efficacy of Staging Laparoscopy Compared to CT and PET-CT in Gastric Cancer: A Retrospective Cohort Analysis. Medicina (B Aires) [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 7];60:2079. Available from: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

92. Terashima M, Fujishiro M, Corresponding EB. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition) Japanese Gastric Cancer Association 1 Preface to the Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 6th edition. Gastric Cancer [Internet]. 2023 [cited 2025 May 13];26:1–25. Available from: https://doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8

93. van Cutsem E, Dicato M, Geva R, Arber N, Bang Y, Benson A, et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. Ann Oncol [Internet]. 2011 [cited 2025 Apr 5];22 Suppl 5(SUPPL. 5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21633049/

94. Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. Gastric Cancer [Internet]. 2015 Jul 27 [cited 2025 Apr 5];18(3):550–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25192931/

95. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N, Inomata M, et al. A Multicenter Study on Oncologic Outcome of Laparoscopic Gastrectomy for Early Cancer in Japan. Ann Surg [Internet]. 2007 Jan [cited 2025 May 20];245(1):68. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1867926/

96. Strong VE, Devaud N, Karpeh M. The role of laparoscopy for gastric surgery in the West. Gastric Cancer [Internet]. 2009 Oct [cited 2025 May 20];12(3):127–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19890691/

97. Lou S, Yin X, Wang Y, Zhang Y, Xue Y. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 May 20];102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35589049/

98. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet [Internet]. 2016 Nov 26 [cited 2025 Apr 5];388(10060):2654–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156933/

99. Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2010 May [cited 2025 Apr 5];11(5):439–49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20409751/

100. Abdelhamed MA, Abdellatif A, Touny A, Mahmoud AM, Ahmed IS, Maamoun S, et al. Laparoscopic gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: initial Egyptian experience at the National Cancer Institute. J Egypt Natl Canc Inst [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 May 20];32(1):1–9. Available from: https://jenci.springeropen.com/articles/10.1186/s43046-020-00023-7

101. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. J Clin Oncol [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 5];22(14):2767–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15199090/

102. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, Songun I, Tesselaar MET, Kranenbarg EK, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: Long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. European Journal of Surgical Oncology [Internet]. 2004 Aug [cited 2025 Mar 25];30(6):643–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15256239/

103. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Mar 24];20(2):167–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130500/

104. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 May 18];33(10):1005–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914639/

105. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 May 18];29(13):1715–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444866/

106. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet [Internet]. 2019 May 11 [cited 2025 May 18];393(10184):1948–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686/

107. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 May 18];22(8):1081–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34252374/

108. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, Wilson G, Dent JT, Richards FJ, et al. A "modified de Gramont" regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer [Internet]. 2002 [cited 2025 Mar 25];87(4):393–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177775/

109. Grau JJ, Martín M, Fuster J, Pera M, García-Valdecasas JC, Bombí JA, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in the long-term outcome of patients with resected gastric cancer. J Surg Oncol [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2025 Mar 25];82(4):234–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12672007/

110. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med [Internet]. 2001 Sep 6 [cited 2025 May 18];345(10):725–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11547741/

111. Wang ZX, Yang XL, He MM, Wang F, Zhang DS, Li YH, et al. The Efficacy of Adjuvant FOLFOX6 for Patients With Gastric Cancer after D2 Lymphadenectomy: A Propensity Score-matched Analysis. Medicine [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 7];95(16):e3214. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4845815/

112. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 May 20];24(7):744–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37329891/

113. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2010 Aug 28 [cited 2025 Mar 24];376(9742):687–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728210/

114. Meulendijks D, Beerepoot L V., Boot H, De Groot JWB, Los M, Boers JE, et al. Trastuzumab and bevacizumab combined with docetaxel, oxaliplatin and capecitabine as first-line treatment of advanced HER2-positive gastric cancer: A multicenter phase II study. Invest New Drugs [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Mar 27];34(1):119–28. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-015-0309-4

115. Bang YJ, Cho JY, Kim YH, Kim JW, Bartolomeo M Di, Ajani JA, et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy versus best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. Clinical Cancer Research [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Mar 27];23(19):5671–8. Available from: /clincancerres/article/23/19/5671/122972/Efficacy-of-Sequential-Ipilimumab-Monotherapy

116. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2023 May;401(10389):1655–68.

117. Wainberg ZA, Kang YK, Lee KW, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, et al. Bemarituzumab as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: final analysis of the randomized phase 2 FIGHT trial. Gastric Cancer [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Apr 7];27(3):558–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38308771/

118. Ludmir EB, Das P. Shifting sands: the role of radiotherapy for patients with gastric and gastroesophageal adenocarcinoma. Transl Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;6:50–50.

119. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol [Internet]. 2012 Jan 20 [cited 2025 Mar 25];30(3):268–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184384/

120. Shelly M, Mosesson Y, Citri A, Lavi S, Zwang Y, Melamed-Book N, et al. Polar Expression of ErbB-2/HER2 in Epithelia: Bimodal Regulation by Lin-7. Dev Cell. 2003 Sep 1;5(3):475–86.

121. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet]. 2001 Feb [cited 2025 Mar 25];2(2):127–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252954/

122. Jackson-Fisher AJ, Bellinger G, Breindel JL, Tavassoli FA, Booth CJ, Duong JK, et al. ErbB3 is required for ductal morphogenesis in the mouse mammary gland. Breast Cancer Res [Internet]. 2008 Nov 18 [cited 2025 Mar 25];10(6):R96. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2656891/

123. Park J, Neve R, Szollosi J, Benz C. Unraveling the biologic and clinical complexities of HER2. Clin Breast Cancer [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2025 Mar 25];8(5):392–401. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18952552/

124. Satala CB, Jung I, Stefan-Van Staden RI, Kovacs Z, Molnar C, Bara TB, et al. HER2 Heterogeneity in Gastric Cancer: A Comparative Study, Using Two Commercial Antibodies. J Oncol [Internet]. 2020 [cited 2025 Mar 25];2020. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144857/

125. Ankara AY, Ve OE, Hastanesi A, Kliniği P, Ankara T. Mide Kanserlerinde HER2 Değerlendirmesi. Acta Oncologica Turcica [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Mar 25];47(3):42–51. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/actaoncologicaturcica/issue/15860/167130

126. Dİnİz G, IRkkan Ç, kEltEn C, ÖzEkİnCİ S, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı İ, Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi A, et al. HER2 değerlendirmesindeki ipucu ve tuzaklar Clues and Pitfalls in the evaluation of HER2.

127. Wolff AC, Elizabeth Hale Hammond M, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol [Internet]. 2018 Jul 10 [cited 2025 May 18];36(20):2105–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846122/

128. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2025 May 18];27(34):5693–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19884553/

129. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, Van De Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 Mar 25];52(7):797–805. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422971/

130. Yang T, Xu R, You J, Li F, Yan B, Cheng J nan. Prognostic and clinical significance of HER-2 low expression in early-stage gastric cancer. BMC Cancer [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Mar 25];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371187/

131. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. Mol Biol Int. 2014 Sep 7;2014:1–9.

132. De Vita F, Giuliani F, Silvestris N, Catalano G, Ciardiello F, Orditura M. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer: a new therapeutic target. Cancer Treat Rev [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 Mar 25];36 Suppl 3(SUPPL. 3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21129604/

133. Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. Oncogene. 1999 Apr 1;18(13):2241–51.

134. Shen L, Xu J ming, Feng F yi, Jiao S chang, Wang L wei, Li J, et al. [Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a Phase III, multi-center, randomized controlled trial, Chinese subreport]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 25];35(4):295–300. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985260/

135. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2025 May 18];382(25):2419–30. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004413

136. KEYTRUDA® (pembrolizumab) Plus Trastuzumab and Chemotherapy Significantly Improved Overall Survival (OS) Versus Trastuzumab and Chemotherapy Alone in First-Line Treatment of Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma - Merck.com [Internet]. [cited 2025 Apr 7]. Available from: https://www.merck.com/news/keytruda-pembrolizumab-plus-trastuzumab-and-chemotherapy-significantly-improved-overall-survival-os-versus-trastuzumab-and-chemotherapy-alone-in-first-line-treatment-of-patients-with-her2-po/?utm_source=chatgpt.com

137. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet [Internet]. 2021 Jul 3 [cited 2025 Apr 7];398(10294):27–40. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673621007972

138. Moelans CB, Van Diest PJ, Milne ANA, Johan G, Offerhaus A. HER-2/neu Testing and Therapy in Gastroesophageal Adenocarcinoma. Patholog Res Int [Internet]. 2010 Dec 6 [cited 2025 Mar 25];2011:674182. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3005843/

139. Zhou L, Zhang Y, Zhang J, Wang H, Zhao B, Cai Y, et al. Clinical characteristics and therapeutic direction of HER2 low-expression breast cancer. Front Oncol [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 8];15:1484103. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11903420/

140. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, Van De Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 Apr 4];52(7):797–805. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422971/

141. Uprak TK, Attaallah W, Çelikel ÇA, Ayranci G, Yełen C. HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters. Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi [Internet]. 2015 [cited 2025 Mar 25];31(4):207. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4674041/

142. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. J Cancer [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 25];3(1):137. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3319979/

143. Aguiar Junior PN, Artigiani Neto R, Forones NM. HER2 expression as a prognostic factor in metastatic gastric cancer. Arq Gastroenterol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Mar 25];53(2):62–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/303871169_HER2_expression_as_a_prognostic_factor_in_metastatic_gastric_cancer

144. Ariana Pelosci. Abundant Number of HER2-Low Cases Detected in Patients With Advanced Gastric Cancer January 19, 2023. 2023;

145. Kim KC, Koh YW, Chang HM, Kim TH, Yook JH, Kim BS, et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. Ann Surg Oncol [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 Mar 25];18(10):2833–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21468783/

146. Abi Jaoude J, Kouzy R, Mainwaring W, Lin TA, Miller AB, Jethanandani A, et al. Performance Status Restriction in Phase III Cancer Clinical Trials. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020 Oct;18(10):1322–6.

147. Narita Y, Mizuno T, Ishizuka Y, Sakakida T, Masuishi T, Taniguchi H, et al. Clinicopathological and prognostic significance of HER2-low expression in advanced gastric cancer: a retrospective observational study. Oncologist. 2024 Dec 2;

148. Unal OU, Akay S, Gul G, Keser M, Ozamrak BG, Solakoglu Kahraman D, et al. Impact of HER2-Low Status in Metastatic Gastric Cancer: A Real-World Retrospective Cohort Study. Oncology. 2024 Feb 14;102(10):889–96.

149. Unal OU, Akay S, Gul G, Keser M, Ozamrak BG, Solakoglu Kahraman D, et al. Impact of HER2-Low Status in Metastatic Gastric Cancer: A Real-World Retrospective Cohort Study. Oncology. 2024 Feb 14;102(10):889–96.

150. He WZ, Yang YZ, Yin CX, Xian XY, Gu JM, Yi JH, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to paired metastatic gastric cancer lesions. NPJ Precis Oncol. 2025 Apr 15;9(1):108.

151. Shachar SS, Fried G, Drumea K, Shafran N, Bar-Sela G. Physicians' Considerations for Repeat Biopsy in Patients With Recurrent Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2016 Jun;16(3):e43–8.

152. Gokon Y, Nakashima Y, Ohki Y, Ogino T, Hatoyama K, Shimizu K, et al. Prognostic significance of low HER2 expression in gastric cancer: a retrospective, single-center analysis. BMC Cancer [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Mar 25];24(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39223480/

153. Angerilli V, Parente P, Campora M, Ugolini C, Battista S, Cassoni P, et al. HER2-low in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a real-world pathological perspective. J Clin Pathol. 2023 Dec;76(12):815–21.