

Mide kanserlerinde HER-2 sıklığı, klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkisi

HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters

Tevfik Kıvılcım Uprak¹, Wafi Attaallah¹, Çiğdem Ataizi Çelikel², Gülçiçek Ayrancı², Cumhuriyet Yeğen¹

ÖZ

Amaç: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2) pozitifliği meme kanserlerinde kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir. Ancak mide kanserlerinde HER-2 pozitifliğinin prognostik önemi halen tartışmalıdır. Literatürde HER-2 ekspresyonu ile ilgili farklı oranlar verilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde ameliyat edilen mide adenokarsinomlu hastalarda HER-2 artmış ekspresyon oranının saptanması planlandı. HER-2 artmış ekspresyonunun klinik, patolojik parametrelerle ilişkisi ve prognoz üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde mide kanseri tanısı almış ve ameliyat olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların bilgileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Spesmenler immünohistokimyasal (IHK) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle değerlendirilmiştir. HER-2 artmış ekspresyonunun tümörün diğer histopatolojik özellikleri ile ilişkisi ve sağkalıma katkısı araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 135 hastanın 88'i (%65) erkek, 47'si (%35) kadın, ortanca yaşı 61 (29-84) yıl olarak hesaplanmıştır. Yüz otuz beş hastadan sadece 11 tanesinde (%8) HER-2 pozitif olarak bulunmuştur. HER-2 pozitif hastalar ile negatif hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, tümörün T evresi, lenf nodu metastazi, histolojik tip, diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon, perinodal, perinöral invazyon ve evre açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sağkalım analizlerinde HER-2 negatif ve HER-2 pozitif hasta grupları arasında 1 ve 2 yıllık genel ve hastaliksiz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda ameliyat olan mide kanserlerinde HER-2 pozitiflik oranı düşük (%8) olup literatürde bildirilen oranlarla uyumlu izlenmiştir. HER-2 pozitifliği ile klinik ve patolojik parametreler arasında ilişki bulunmamıştır. HER-2 pozitifliğinin kısa dönemde genel ve hastaliksiz sağkalıma etkisi görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: HER-2, mide kanser, prognoz

ABSTRACT

Objective: Human epidermal growth factor-2 (HER-2) overexpression has prognostic value in breast cancer. However, the significance of HER-2 positivity in gastric cancer is controversial. In this study, we investigated the frequency of overexpression of HER-2 and its relationship with clinicopathological findings and impact on survival in gastric cancer.

Material and Methods: Gastric cancer patients, operated in Marmara University Faculty of Medicine, Pendik Training and Research Hospital, General Surgery Department, between January 2012-December 2013 were enrolled in this study. Medical records were retrospectively evaluated. Tissue samples were stained by immunohistochemistry (IHC) method, and were followed by fluorescence in situ hybridization (FISH) in those with positive results. HER-2 expression rates and its association with other histopathological features and survival have been analyzed.

Results: 135 patients were enrolled in the study, with 88 (65%) male and 47 (35%) female patients. The median age was 61 (29-84) years. Only 11 patients (8%) were positive for HER-2. HER-2 positive patients were similar to negative patients in terms of age, gender, tumor size, tumor location, tumor T stage, lymph node metastasis, histological type, differentiation, lymphovascular invasion, perinodal, perineural invasion and stage. No significant difference was detected on 1 and 2-year overall and disease-free survival rates between receptor positive and negative groups.

Conclusion: Consistent with the literature data, HER-2 positivity rate in this study was approximately 8%, but this positivity has not been found to be associated with either clinical and pathological parameters or overall and disease-free survival.

Keywords: HER-2, gastric cancer, prognosis

GİRİŞ

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

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2)/neu pozitifliği meme kanserlerinde kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir (5). Ancak mide kanserlerinde HER-2/neu pozitifliğinin prognostik önemi halen tartışmalıdır. Trastuzumab kullanımının primer ve metastatik HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalımı arttırdığı bilinmektedir. Aynı şekilde ileri evre mide ve gastroözefajiyal bileşke kanserlerinde trastuzumabın kemoterapiye eklenmesinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (6).

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence

Tevfik Kıvılcım Uprak
e-posta:
k_uprak2002@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 03.11.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 25.05.2015
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 18.08.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association

Available online at
www.ulusalcerrahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine
www.ulusalcerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

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

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde mide kanseri tanısı almış ve ameliyat olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Preoperatif dönemde hastaların tanısı endoskopik biyopsi ile konulmuş ve evreleme için tüm karın oral/IV tomografisi ve gereklilik halinde pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET/BT) çekilmiştir. Hastaların bilgilerine hastane kayıtları taranarak ulaşılmış ve veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Üniversitemiz girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından çalışmaya onay verilmiştir.

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

Dâhil Edilmeme Kriterleri

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

HER-2 Değerlendirme Yöntemleri

Mide karsinomu örneklerinde HER-2 değerlendirilmesi literatürde bulunan kaynaklara uygun olarak yapılmıştır (6, 9). Buna göre immünohistokimya yöntemi ile 0, +1, +2 ve +3 olarak skorlar verilmiştir. FISH değerlendirilmesinde HER-2 sinyalleri ve kromozom 17 sinyalleri en az yirmi hücrede sayılarak oranlanmıştır. IHK skoru +2 ve +3 olan örneklerle FISH uygulanmıştır. FISH yöntemiyle HER-2/CEP17 oranı ≥ 2 bulunan örnekler HER-2 pozitif kabul edilmiştir. IHK skoru 0 ve +1 olanlar HER-2 negatif kabul edilerek bunlara FISH yapılmamıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, IL, ABD) 17.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler için Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değerlendirmeler için Fisher's exact test veya ki-kare testi uygulanmıştır. Non-parametrik değerler için ortanca değer verilmiştir. HER-2 ekspresyon varlığı ile diğer parametreler arasındaki ilişki ki-kare testi uygulanarak değerlendirilmiştir. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirilmiştir. HER-2 ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi

log-rank testiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde "p" değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

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

Hastalarda saptanan tümörlerin 37'si (%27) kardiyada, 25'i korpus-ta (%19), 70'i (%52) ise antrumda saptanmıştır. Üç (%2) hastada ise linitis plastica izlenmiştir. WHO sınıflamasına göre değerlendirilmede hastaların 66'sı (%49) tübüler tipte izlenirken, taşlı yüzük hücreli 12 (%9), papiller tip 12 hasta (%1,5), müsinöz 12 (%9), mikst 24 (%18), zayıf koheziv 17 hasta (%13) olarak belirlenmiştir.

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

Patoloji sonuçlarına göre hastaların 73'ü (%54) evre 3 olarak bulunmuştur. TNM evrelerine bakıldığında 57 hasta (%42) T4 tümör iken, 35 hasta (%26) pN0, 100 hasta (%64) pN pozitifdir. Elli iki hastaya (%38) postoperatif kemoradyoterapi verilmiştir.

HER-2 ekspresyonu açısından preparatlar incelendiğinde 115 (%85) hasta negatif (IHK 0, +1), 7 (%5) hasta şüpheli (IHK +2), 12 (%9) hasta ise pozitif (IHK +3) olarak saptanmıştır. İmmünohistokimya skoru +2 olan hastaların tamamında FISH negatif olarak saptanırken, IHK +3 olan 12 hastanın 11'inde (%92) FISH yöntemiyle bakıldığında HER-2 amplifikasyonu saptanmıştır.

Tablo 1. HER-2 immünohistokimya sonuçları ve FISH oranları

HER-2	n (%)
İmmünohistokimya	
0+	105 (78)
1+	11 (8)
2+	7 (5)
3+	12 (9)
FISH	
Pozitif	11 (8)
Negatif	8 (6)
FISH: floresan in situ hibridizasyon; HER-2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2	

Tablo 2. HER-2 pozitif hastaların klinik ve patolojik özellikleri	
	n (%)
Yaş	60 yıl (47-77)
Cinsiyet	
Erkek	8 (73)
Kadın	3 (27)
Aile hikâyesi	
Var	3 (27)
Yok	8 (73)
Yapılan operasyon	
Total gastrektomi	8 (73)
Subtotal gastrektomi	2 (18)
Proksimal gastrektomi	1 (9)
Peroperatif karaciğer metastazı	2 (18)
Peroperatif karsinomatozis	0
Multiorgan rezeksiyonu	1 (9)
Tümör yeri	
Kardiya	4 (36)
Antrum	7 (64)
<i>H. pylori</i>	
Pozitif	4 (36)
Negatif	7 (64)
Çıkarılan toplam lenf nodu (ortanca)	22 (5-40)
Metastatik lenf nodu (ortanca)	6 (0-21)
Grad	
G1	1 (9)
G2	8 (72)
G3	1 (9)
Diğer	1 (9)
Lauren	
İntestinal	9 (82)
Diffüz	2 (18)
Ming	
İnfiltratif	10 (91)
Ekspansif	1 (9)
Tümör çapı (ortanca, cm)	5 (3-11)
Anjiyoinvazyon	7 (63)
Lenfatik invazyon	10 (91)
Perinodal invazyon	8 (82)
Perinöral invazyon	6 (55)
Cerrahi sınır pozitifliği	3 (27)
HER-2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2	

Sonuçta 135 hastanın sadece 11 tanesinde (%8) HER-2 pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 1). HER-2 pozitif saptanan 11 hasta-

nın klinik ve histopatolojik özellikleri incelendiğinde çoğu erkek (%73) ve ortanca yaşı 60 olarak bulunmuştur. Grad 3 tümör bir hastada, grad 2 dokuz hastada mevcuttu, 1 hastanın gradı ise bilinmiyordu. WHO sınıflamasına göre tübüler tip 8 hasta (% 73) papiller 1 hasta (%9) mikst 2 hasta (%18) izlenmiştir.

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

HER-2 pozitif hastalar ile negatif hastalar karşılaştırıldığında hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, tümörün T evresi, lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Histolojik tip ve diferansiyasyon derecelerine göre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Anjiyoinvazyon, lenfatik invazyon, perinodal ve perinöral invazyon her iki grupta değerlendirildiğinde HER-2 pozitif ve negatif grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. HER-2 pozitif olan hastalarda, evre I-II tümör %18, evre III-IV tümör %82 oranında saptanmıştır ve HER-2 negatif hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3, 4).

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

Bir yıllık sağkalım analizlerinde HER-2 negatif (%70) ve HER-2 pozitif (%64) hasta grupları arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla 11±0,9 ay ve 9±1,3 ay; p=0,52) (Şekil 3). İki yıllık sağkalım analizlerinde HER-2 negatif ve HER-2 pozitif hastalar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla 18±3 ay ve 16±3 ay; p=0,5) (Şekil 4).

Yüz otuz iki hastanın bir yıllık takiplerde hastalısız sağkalımı %85 olarak bulunmuştur. İki grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,9). İki yıllık hastalısız sağkalım %78 olarak bulunmuştur (Şekil 5). İki yıllık takiplerinde hastalısız sağkalım HER-2 negatif hastalarda %60 iken HER-2 pozitif hastalarda %82 bulunmuş ve anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,4) (Şekil 6).

Cerrahi sınır pozitif olan hastalar (n=35) çıkarıldığında yapılan sağkalım analizinde iki grup arasında bir yıllık ve iki yıllık hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,8).

Tablo 3. HER-2 pozitif/negatif hastalarda klinik ve patolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Tüm hastalar n=135	HER-2 (+) n=11(%)	HER-2 (-) n=124(%)	P* değeri
Yaş (ortalama)	61	60±10	61±12	0,5
Cinsiyet				
Kadın	47	3 (27)	44 (35)	0,7
Erkek	88	8 (73)	80 (65)	
Aile hikâyesi	27	3 (27)	24 (19)	0,5
Yapılan operasyon				
Total gastrektomi	64	8 (73)	56 (45)	
Subtotal gastrektomi	61	2 (18)	59 (48)	0,08
Proksimal gastrektomi	10	1 (9)	9 (7)	
Peroperatif karaciğer metastazı	7	2 (18)	5 (4)	0,1
Peroperatif karsinomatozis	7	0	7 (5)	1
Multiorgan rezeksiyonu	7	1 (9)	6 (4)	1
Tümör lokalizasyonu				0,5
Kardiya	37	4 (36)	33 (27)	
Korpus	24	0	24 (19)	
Antrum	70	7 (64)	63 (51)	
Tüm mide	4	0	4 (3)	
H. pilori				
Pozitif	41	4 (36)	37 (30)	
Negatif	94	7 (64)	87 (70)	0,75
Grad				
G1, G2	71	9 (82)	62 (50)	
G3	34	1 (9)	33 (27)	0,13
Diğer	30	1 (9)	29 (23)	
Çıkarılan total lenf nodu (ortalama)	17	18±10	22±10	0,18
Metastatik lenf nodu (ortanca)	4	6 (0-21)	4 (0-37)	0,3
Lauren sınıflaması				
İntestinal	76	9 (82)	67 (54)	
Diffüz-mikst	59	2 (18)	57 (46)	0,11
Tümör çapı (cm) (ortalama)	6	6±2	7±4	0,24
Anjiyoinvazyon				
Var	57	7 (64)	50 (40)	
Yok	78	4 (36)	74 (60)	0,2
Lenfatik invazyon				
Var	101	10 (91)	91 (73)	
Yok	34	1 (9)	33 (37)	0,3
Perinodal invazyon				
Var	83	9 (82)	74 (60)	
Yok	52	2 (18)	50 (40)	0,2
Perinöral invazyon				
Var	66	6 (55)	60 (48)	
Yok	69	5 (45)	64 (52)	0,7

Kemoterapi	Alan	Almayan	Bilinmeyen	P değeri
Alan	84	8 (73)	76 (61)	
Almayan	48	3 (27)	45 (36)	0,8
Bilinmeyen	3	0	3 (3)	
Radyoterapi				
Alan	52	6 (55)	46 (37)	
Almayan	80	5 (45)	75 (60)	0,5
Bilinmeyen	3	0	3 (3)	

P değeri: HER-2 pozitif ve negatif grupların karşılaştırılmasında verilmiştir. HER-2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2

Table 4. HER-2 pozitif/negatif hastaların TNM evrelerine göre karşılaştırılması

	Tüm hastalar n=135 (%)	HER-2 (+) n=11 (%)	HER-2 (-) n=124 (%)	P değeri*
T evresi				
T1/T2	33 (24)	1 (9)	32 (26)	
T3/T4	102 (76)	10 (91)	92 (74)	0,3
N evresi				
N 0	34 (25)	1 (9)	33 (27)	
N pozitifliği	101 (75)	10 (91)	91 (73)	0,29
Evre				
Evre I-II	48 (36)	2 (18)	46 (37)	
Evre III-IV	87 (64)	9 (82)	78 (63)	0,33

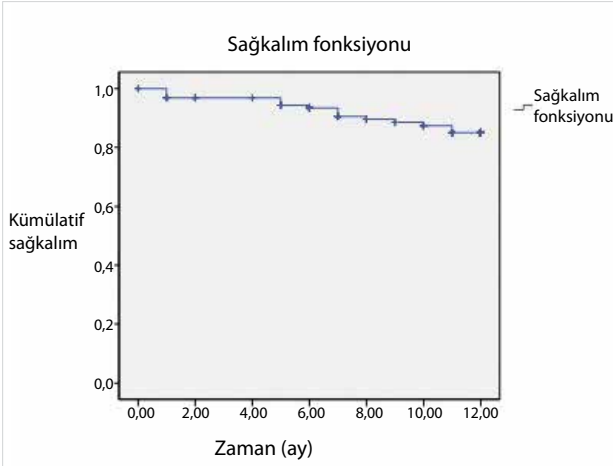
P değeri: HER-2 pozitif ve negatif grupların karşılaştırılmasında verilmiştir. HER-2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2

Peroperatif karaciğerde metastaz ve karsinomatozisi olanlar (n=8) çıkarıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,9). Alt grup analizlerinde antrum tümörü olan hastalar (n=69) kendi içinde HER-2 durumuna göre karşılaştırıldığında 1 yıllık genel ve hastalısız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile p=0,2 ve p=0,7). Aynı şekilde evre 1-2 ve evre 3-4 hastalar kendi içinde karşılaştırıldığında hastalısız sağkalım analizinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,6, p=0,7).

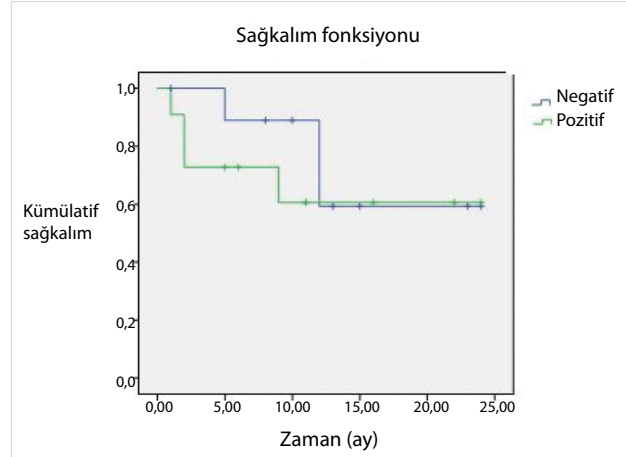
TARTIŞMA

Gastrik ve gastroözefageal bileşke kanserlerinde tedavilerdeki yeni gelişmelere rağmen prognoz hala kötüdür. Erken tanı oranlarının artmasına rağmen hastaların birçoğu ileri veya metastatik evrede tanı almaktadır. Tedaviye rağmen ilerlemiş hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranları %15'in altındadır (10). Sağkalımın iyileştirilmesi için moleküler hedefe yönelik yeni ajanların etkinliği araştırılmaktadır. Bunlardan HER-2 son günlerin araştırma gündemini oluşturmaktadır (11). Mide kanseri çalışmalarında, HER-2 ekspresyonu oranı, immünohistokimyasal yöntem ile %4-44 oranında bildirilmiştir. Bu farkın; örnek büyüklüğünün, hasta popülasyonundaki farklılıkların, çalışmalarında kullanılan metot ve skorlamanın farklı oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir (9).

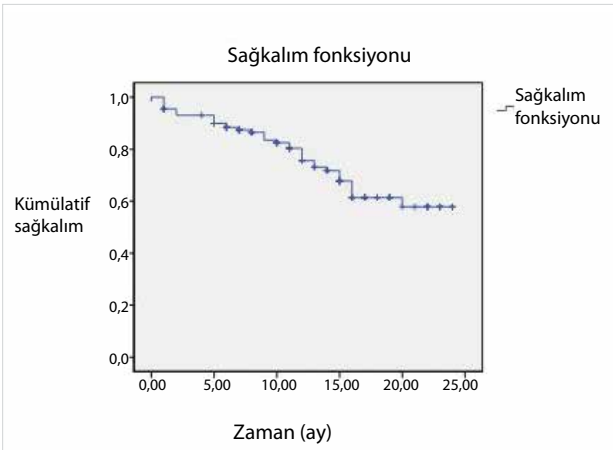
Yu ve ark.'nın (12) 1143 hastayı içeren çalışmasında immünohistokimya ve Western blot kullanılarak HER-2 ekspresyonu %28 olarak bulunmuş ve iyi/orta derece diferansiye, proksimal



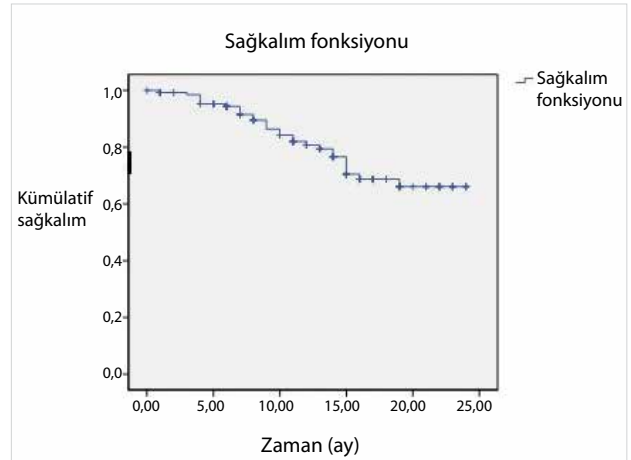
Şekil 1. Hastaların bir yıllık genel sağkalım



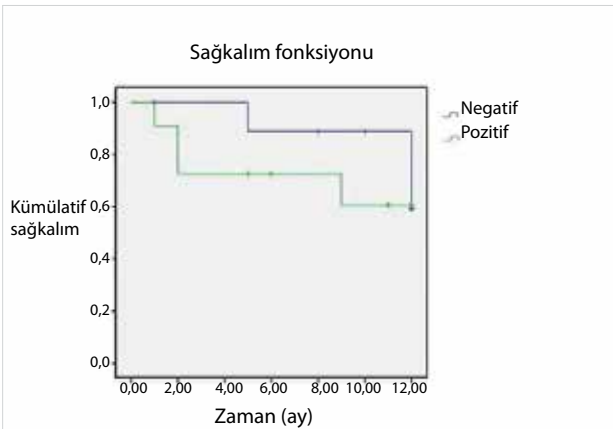
Şekil 4. HER-2 negatif/pozitiflik durumuna göre iki yıllık genel sağkalım



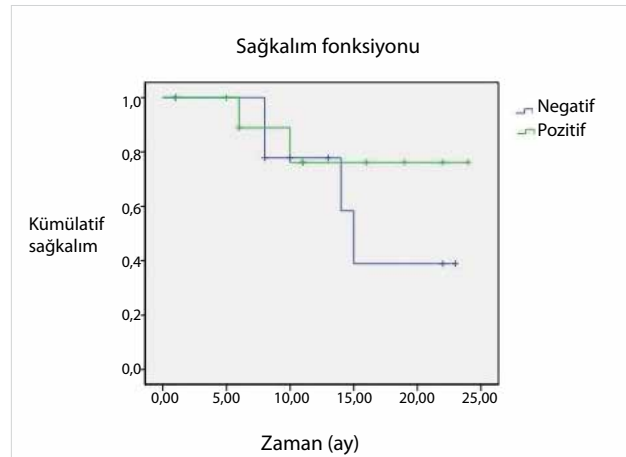
Şekil 2. Hastaların iki yıllık genel sağkalım



Şekil 5. Hastaların iki yıllık hastalısız sağkalımı



Şekil 3. HER-2 negatif/pozitiflik durumuna göre bir yıllık genel sağkalım



Şekil 6. HER-2 pozitif/negatiflik durumuna göre iki yıllık hastalısız sağkalım

yerleşimli mide kanserlerinde, HER-2 pozitifliğinin daha sık olduğu görülmüştür. Sekiz yüz yirmi dokuz dokunun incelendiği bir çalışmada İHK ve DİSH kullanılarak HER-2 ekspresyonu %9 olarak bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda HER-2 pozitiflik oranı literatürle uyumlu olarak %8 bulunmuştur. Çalışmalar arasında HER-2 pozitifliği açısından fark olması coğrafik farklılıklara, tümör heterojenitesine, farklı skorlama sistemleri ve inceleyen patoloğa bağlı olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmalar intestinal tip gastrik kanserlerin diffüz tip gastrik kanserlere göre daha yüksek oranda HER-2 pozitifliği gösterdiğini bildirmektedir. HER-2 pozitiflik oranının intestinal tip gastrik kanserlerde %16-34, diffüz tip gastrik kanserlerde %2-7, mikst tipe ise %5-20 arasında olduğu bildirilmektedir (6, 8). Bu çalışmada intestinal tip mide kanserlerinde (n=67) 9 hastada (%12) HER-2 pozitifliği saptanmıştır. Ancak HER-2 pozitif

ve negatif hastaları histolojik tip açısından karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,11$). ToGA çalışmasında HER-2 ekspresyonunun tümör lokalizasyonuna göre farklılık gösterdiği izlenmiştir. Proksimal tümörlerde HER-2 pozitifliği %34 iken distal gastrik kanserlerde %20 bulunmuştur ($p=0,001$) (6). Bizim çalışmamızda kardiyada yerleşik tümörlerin %11'inde, distalde yerleşik tümörlerin %7'sinde HER-2 pozitifliği bulunmuştur. Proksimal ve distal kanserler arasında HER-2 pozitifliği açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Kim ve ark.'ı (14) HER-2 protein ekspresyonunu ileri yaşta (>60 yaş), erkek cinsiyette, iyi-orta diferansiye ve intestinal tip tümörlerde artmış olarak bulmuştur. Ancak literatürdeki diğer birçok çalışmada HER-2 ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet ile HER-2 arasında bir ilişki bulunmamıştır. HER-2 artmış ekspresyonunun tümörün evresi, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, lenfovasküler invazyon, tümör çapı, histopatolojik tip ile ilişkisini araştıran çalışmalarda sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Mizutani ve ark. (15) 226 hastayla yaptıkları çalışmada HER-2 artmış ekspresyonuyla invazyon derinliği, histolojik tip, büyüme şekli karaciğer metastazı arasında ilişki bulunmuştur. İleri evre, papiller non-skirröz tip karsinomlarda, iyi diferansiye karsinomlarda, lenf nodu ve karaciğer metastazı olanlarda HER-2 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak yine yaklaşık 231 hastanın alındığı bir çalışmada klinik evre ile HER-2 arasında ilişki bulunmamıştır (7). Yonemura ve ark.'nın (16) yaptıkları çalışmada HER-2 ile tümör çapı, seroza invazyonu, lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ilişkili bulunmuştur. Motojima'nın (17) çalışmasında HER-2 artmış ekspresyonu evre ve invazyon derinliğiyle ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise tümör çapı, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör evresi ile HER-2 pozitifliği arasında ilişki bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda iyi diferansiye tümörlerde HER-2 ekspresyonu daha yüksek oranda bulunmuştur (18, 19). Bizim çalışmamızda ise iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerde HER-2 pozitifliği 9 hastada (%12) kötü diferansiye tümörlerde 1 hastada (%2) izlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,13$).

HER-2 pozitifliğinin prognoza etkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Kore'de yapılan çalışmada, 182 hastada cerrahi sonrası elde edilen tümör dokusunda HER-2 pozitif vakaların ortalama genel sağkalım süreleri daha kısa olup (31 ay ve 108 ay) 5 yıllık sağkalım oranları pozitif vakalarda %21, negatif vakalarda ise %63 olarak belirlenmiştir (20).

Kim ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada genel sağkalım açısından iki grup arasında fark gözlenmezken hastaliksız sağkalım açısından anlamlı fark raporlanmıştır. Multivaryant analizlerde HER-2 pozitifliği hastaliksız sağkalımda bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Motojima ve ark.'nın (17) küratif rezeksiyon uygulanan 120 gastrik kanserli hastayla yaptıkları çalışmada HER-2 pozitiflik oranı %27,5 olup bu hastaların sağkalım süreleri HER-2 negatif hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Ayrıca iyi diferansiye tümörlerde HER-2 pozitif olan hastaların iyi diferansiye HER-2 negatif hastalara göre sağkalımlarının anlamlı olarak daha kısa olduğu ancak kötü diferansiye tümörlerde HER-2 pozitifliğinin sağkalımı etkilemediği saptanmıştır. Aynı çalışmada HER-2 ekspresyonu sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. İki

yüz altmış gastrik kanserli hastayla yapılan çalışmada HER-2 pozitif hastaların göreceli ölüm riskinin HER-2 negatiflere göre 5 kat arttığı ve HER-2 ekspresyonunun bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (16). Tanner ve ark.'nın (7) 231 gastrik ve GEJC'li hastayla yaptıkları çalışmada HER-2 amplifikasyon varlığının kısa sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Shitara ve ark.'nın (21) retrospektif çalışmasında 364 hastanın genel sağkalımına bakıldığında HER-2 pozitif hasta grubunda trastuzumab alan hastaların almayan hastalara göre genel sağkalımı daha yüksek bulunmuştur.

Ancak HER-2 pozitifliğinin prognostik açıdan anlamlı olmadığını belirten de birçok çalışma mevcuttur. Tateishi ve ark.'nın (18) çalışmasında HER-2 pozitif ve negatif hastaların 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Lee ve ark.'nın (22) lokal ileri küratif gastrik rezeksiyon yapılan 225 hastayla yaptıkları çalışmada hastaların %27,4'ünde HER-2 artmış ekspresyonu saptanmış; HER-2 pozitif ve negatif grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sasano ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada HER-2 artmış ekspresyon oranı %27 bulunmuş ancak prognozla ilişki saptanmamıştır. Oghuri ve ark. (24) yaptıkları çalışmada primer gastrik karsinom örneklerinde %25,7, metastatik lenf nodlarında %44 oranında HER-2 ekspresyonu saptamışlar ancak 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında HER-2 pozitif ve negatif hastalar arasında sağkalım farkı bulamamışlardır. Yüz yirmi hasta ile 1036 arasında değişen hasta sayıları ile yapılan 3 retrospektif çalışmada HER-2 pozitifliği bağımsız prognostik faktör olarak izlenmemiştir (25-27).

Bizim çalışmamızda 12 aylık ortanca takip süresinde sağkalım analizlerinde HER-2 pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. İki yıllık genel sağkalım %71 olarak hesaplandı. Ortalama sağkalım süresi $18\pm 0,7$ ay olarak bulundu HER-2 pozitifliğinin genel sağkalım ile ilişkisi bulunmadı. Hastaliksız sağkalıma bakıldığında çalışmamızda yine HER-2 pozitif ve negatif grup arasında farklılık saptanmamıştır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Hasta sayımızın az, takip süremizin kısa olması ve hasta grupları heterojen olduğundan HER-2 pozitifliğinin prognostik önemini değerlendirmek zorlaşmaktadır. Bunun hakkında yorum yapabilmek için daha fazla hasta sayısı ile prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif yapıldığı için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.K.U.; Tasarım - T.K.U., C.Y.; Denetleme - C.Y., W.A.; Kaynaklar - C.Y.; Malzemeler - G.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - T.K.U., G.A.; Analiz ve/veya yorum - Ç.A.Ç., T.K.U., W.A.; Literatür taraması - T.K.U., G.A.; Yazıyı yazan - T.K.U., W.A.; Eleştirel inceleme - C.Y., W.A., Ç.A.Ç.; Diğer - T.K.U., W.A., Ç.A.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışmanın hazırlanmasında SAG-C-TUP-120613-0247 proje numarası ile Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan destek alınmıştır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Marmara University Faculty of Medicine.

Informed Consent: We did not receive informed consent because the study was performed retrospectively.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.K.U.; Design - T.K.U., C.Y.; Supervision - C.Y., W.A.; Funding - C.Y.; Materials - G.A.; Data Collection and/or Processing - T.K.U., G.A.; Analysis and/or Interpretation - Ç.A.Ç., T.K.U., W.A.; Literature Review - T.K.U., G.A.; Writer - T.K.U., W.A.; Critical Review - C.Y., W.A., Ç.A.Ç.; Other - T.K.U., W.A., Ç.A.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This project has been supported by Marmara University Scientific Research Projects Commission with SAG-C-TUP-120613-0247 project number.

KAYNAKLAR

- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917. [\[CrossRef\]](#)
- Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, Alés I, Queralt B, Márquez A, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 179-184. [\[CrossRef\]](#)
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909. [\[CrossRef\]](#)
- Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 718-725. [\[CrossRef\]](#)
- Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003; 8: 307-325. [\[CrossRef\]](#)
- 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* 2010; 376: 687-697. [\[CrossRef\]](#)
- Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, Kapanen AI, Tommola S, Soini Y, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16: 273-278. [\[CrossRef\]](#)
- Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer - a systematic analysis of data from the literature. *J Cancer* 2012; 3: 137-144. [\[CrossRef\]](#)
- 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* 2008; 52: 797-805. [\[CrossRef\]](#)
- Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual* (Vol. 649). New York: Springer. 2010.
- Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN, Offerhaus GJ. Her-2/neu testing and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. *Patholog Res Int* 2010; 2011: 674182.
- Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1331-1339. [\[CrossRef\]](#)
- Terashima M, Kitada K, Ochiai A, Ichikawa W, Kurahashi I, Sakuramoto S, et al. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5992-6000. [\[CrossRef\]](#)
- 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* 2011; 18: 2833-2840. [\[CrossRef\]](#)
- Mizutani T, Onda M, Tokunaga A, Yamanaka N, Sugisaki Y. Relationship of C-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 2083-2088. [\[CrossRef\]](#)
- Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1034-1038.
- Motojima K, Furui J, Kohara N, Izawa K, Kanematsu T, Shiku H. erbB-2 expression in well-differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery* 1994; 115: 349-354.
- Tateishi M, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S. Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 49: 209-212. [\[CrossRef\]](#)
- Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Knoshita T, Sasako M, Saito T, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long term survival of patients. *Cancer* 1993; 72: 3179-3184. [\[CrossRef\]](#)
- Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-1379. [\[CrossRef\]](#)
- Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahari D, et al. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2013; 16: 261-267. [\[CrossRef\]](#)
- Lee HR, Kim JH, Uhm HD, Ahn JB, Rha SY, Cho JY, et al. Overexpression of c-ErbB-2 protein in gastric cancer by immunohistochemical stain. *Oncology* 1996; 53: 192-197. [\[CrossRef\]](#)
- Sasano H, Date F, Imatani A, Asaki S, Nagura H. Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in human stomach cancer cells. *Hum Pathol* 1993; 24: 584-589. [\[CrossRef\]](#)
- Ohguri T, Sato Y, Koizumi W, Saigenji K, Kameya T. An immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in gastric carcinomas and lymph-node metastases: is the c-erbB-2 protein really a prognostic indicator? *Int J Cancer* 1993; 53: 75-79. [\[CrossRef\]](#)
- Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, Gabbert HE, Müller W. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value- conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010; 32: 57-65.
- Hsu JT, Chen TC, Tseng JH, Chiu CT, Liu KH, Yeh CN, et al. Impact of HER-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *Oncologist* 2011; 16: 1706-1713. [\[CrossRef\]](#)
- Zhou F, Li N, Jiang W, Hua Z, Xia L, Wei Q, et al. Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 274. [\[CrossRef\]](#)