

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TÜRKİYE'DEKİ MİDE KANSERLİ HASTALARDA C-MET
OVEREKSPRESYONUNUN SIKLIĞI VE KLİNİKOPATOLOJİ İLE
İLİŞKİSİ

Dr.Yetkin YILDIZ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TÜRKİYE'DEKİ MİDE KANSERLİ HASTALARDA C-MET
OVEREKSPRESYONUNUN SIKLIĞI VE KLİNİKOPATOLOJİ İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Yetkin YILDIZ
UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şuayib YALÇIN

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasındaki katkılarından ve çalışma süresince karşılaşılan tüm sorunların çözümünde danışmanlığından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Şuayib Yalçın'a; çalışmamın patoloji ile ilgili kısmındaki tüm verilerin elde edilmesinde danışmanlık eden Prof. Dr. Cenk Sökmensüer'e, çalışma için araştırma projesi desteği veren Tıbbi Onkoloji Derneği'ne, yardımlarından dolayı başta Faruk Köksal olmak üzere Patoloji Anabilim Dalı'nın değerli çalışanlarına, preparatların antikorlarla boyanması sürecinde verdikleri desteklerinden dolayı Prof. Dr. Ayşegül Üner ve tümör patolojisinin değerli çalışanı Murat Aytekin'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yetkin Yıldız

ÖZET

Yıldız, Y., Türkiye'deki mide kanserli hastalarda c-MET overekspresyonunun sıklığı ve klinikopatoloji ile ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Mide kanserinin gelişmiş batı ülkelerindeki insidansı ve mortalitesi azalmış olmakla birlikte hala tüm dünyada ve Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen çoğu ülkede 5 yıllık yaşam beklentisi %20'nin altındadır. Mide kanseri gelişimi onkogen, tümör supresör gen, DNA tamir genleri, hücre siklus düzenleyicileri ve sinyal moleküllerindeki genetik ve epigenetik değişiklikleri içeren çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir. Bu moleküller belirlendikçe hedefe yönelik yeni tedaviler geliştirilmekte ve kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada mide kanserinde rolü olan mezenkimal epidermal transition faktör (c-Met)'ün Türkiye'deki mide kanseri vakalarındaki ifade sıklığının belirlenmesi ve klinikopatoloji ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca her hasta human epidermal growth faktor reseptör 2 (HER-2) pozitifliği açısından da değerlendirilmiştir. Hastanemizde 2006-2011 yılları arasında mide kanseri tanısı almış hastaların dosyaları ve hastane sistemindeki verileri retrospektif olarak incelenmiş ve patoloji örnekleri mevcut olan 150 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör diferansiasyonu, Lauren sınıflaması, hastalık evresi, metastaz varlığı, peritoneal karsinomatosis, tümör invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon ve sağkalım açısından değerlendirilmiştir. Tümör örnekleri c-Met ve HER-2 antikorlarıyla immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler tanımlayıcı ve analitik istatistiksel yöntemlerle incelenmiştir. Sonuç olarak çalışmaya alınan hastaların toplam 143'ü değerlendirilebilmiştir. C-Met hastaların %31,5'inde (n=45) 3+, %27,3'ünde (n=39) 2+, %10,5'inde (n=15) 1+ ve %30,8'inde (n=44) negatif olarak bulunmuştur. C-Met 2+ ve 3+ olanlar overekspresyon (%58,7) olarak kabul edilmiştir. C-Met overekspresyonu olanlarla olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör diferansiasyonu, Lauren sınıflaması, hastalık evresi, uzak metastaz, tümör invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır. Çalışmaya alınan 143 hastanın %9,1'inde (n=13) HER-2 3+, %9,8'inde (n=14) 2+; %16,1'inde (n=23) 1+ ve %65,0'ında (n=93) negatif olarak saptanmıştır. HER-2 3+ olanlar overekspresyon olarak kabul edilmiştir. HER-2 overekspresyonu ile tümör diferansiasyonu, Lauren sınıflaması ve TNM evrelemesi arasında ilişki gözlenmiş olup diğer parametreler (yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, metastaz varlığı, tümör invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon ve sağkalım) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. HER-2 3+ olanların %84,6'sında (n=11), HER-2 2+ olanların %64,3'ünde (n=9), HER-2 1+ olanların %69,6'sında (n=16) ve HER-2 negatif olanların %51,6'sında (n=48) c-Met overekspresyonu saptanmıştır. Sağkalım analizi yapılan 102 hastanın ortanca sağkalımı $21,2 \pm 3,8$ ay bulunmuş olup hastalık evresi arttıkça sağkalımın anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür ($p < 0,001$). C-Met overekspresyonu olan ve olmayan evre 3 ve 4 gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,706$ ve $p=0,229$). HER-2 overekspresyonu olan evre 4 grupta ortanca sağkalım $11,6 \pm 6,3$ ay HER-2 overekspresyonu olmayan evre 4 grupta ise $11,9 \pm 6,8$ ay olarak bulunmuş olup gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,969$).

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, immünohistokimya, HER-2, c-Met, hedefe yönelik tedavi

ABSTRACT

Yıldız, Y., The c-Met overexpression frequency in Turkish gastric carcinomas patient and the association of clinicopathology, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2013.

The incidence and mortality of gastric cancer has declined in developed western countries, but it is still an important public health problem in Türkiye and all over the world. Despite advances in diagnosis and treatment the 5-year survival rate of gastric cancer is less than 20% in most countries. The development of gastric cancer is a complex multistep process involving multiple genetic and epigenetic alterations of oncogenes, tumor suppressor genes, DNA repair genes, cell cycle regulators, and signaling molecules. While these molecules are identified the new targeted therapies are being developed and used in the treatment of cancer. In this study, we aimed to determine the frequency of mesenchymal epidermal transition factor (c-met)'s overexpression in Türkiye which plays the role of gastric cancer development and its association of clinicopathology. In addition, each patient was also evaluated of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity. Between the years 2006-2011, diagnosed with stomach cancer patients files and hospital system datas were retrospectively analyzed and enrolled of 150 patients which available pathology slides. Patients were evaluated of age, sex, tumor location, tumor differentiation, Lauren classification, clinical stage, have metastases, peritoneal carcinomatosis, depth of tumor invasion, lymphovascular invasion, and survival. Pathology slides were evaluated with c-Met and HER-2 antibodies by immunohistochemical methods. The data were evaluated using descriptor and analytical statistical methods. As a result, evaluated 143 patients and c-Met found that 31.5% (n = 45) were scored as 3+, 27.3% (n = 39) as 2+, 10.5% (n = 15) as 1+ and 30.8% (n = 44) were negative. C-met which scored 2+ and 3+ has been considered overexpression (58.7%). Between those with overexpression of c-Met and dont; age, sex, tumor location, tumor differentiation, Lauren classification, clinical stage, presence of metastasis, depth of tumor invasion (T), lymphovascular invasion, and survival no statistically significant difference was found. 143 patients included in this study 9.1% of patients (n = 13) HER-2 3+, 9.8% (n = 14) 2 +, 16.1% (n = 23) 1+ and 65.0% (n = 93) were found

to be negative. HER-2 which scored 3+ has been considered overexpression. The HER-2 overexpression was associated with tumor differentiation, Lauren classification and TNM staging (p:0.003, p:0.008 and p:0,045). Between those with overexpression of HER-2 and don't; age, sex, tumor location, presence of metastasis, depth of tumor invasion (T), lymphovascular invasion, and survival no statistically significant difference was found. The rate of c-Met overexpression is 84.6% (n=11) in HER-2 3+, 64.3% (n=9) in HER-2 2+, 69.6% (n=16) HER-2 1+ and 51.6% (n=48) in HER-2 negative. The median overall survival was 21.2 ± 3.8 months in 102 patients which made survival analysis and observed a significant reduction in survival with increasing stage of the disease (p: <0.001). There was no significant difference in survival between the overexpression of c-Met and don't stage 3 and 4 groups (p:0.706 and p:0.229). The median survival was 11.6 ± 6.3 months in HER-2 overexpression stage 4 group and 11.9 ± 6.8 months in HER-2 overexpression don't stage 4 group. There was no statistically significant difference in survival between the two groups (p:0.969).

Keywords: Gastric cancer, immunohistochemical, HER-2, c-Met, targeted therapy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi	2
2.1.1 İnsidans ve Mortalite	2
2.1.2 Sağkalım	2
2.1.3. Coğrafi Dağılım	3
2.1.4 Tümör yerleşimi	3
2.1.5 Türkiye’de durum	3
2.2 Etiyoloji	5
2.2.1 H.Pilori Enfeksiyonu	5
2.2.2 Diyet	5
2.2.3 Sigara kullanımı	6
2.2.4 Alkol kullanımı	6
2.2.5 Aile öyküsü	7
2.2.6 Meslek	7
2.2.7 Diğer risk faktörleri	7
2.3. Histopatoloji	8
2.3.1 Midenin Prekanseroz Lezyonları:	8
2.3.2 Mide kanserleri sınıflaması	9
2.3.3 Erken ve İleri Mide Kanseri	11
2.4 Diferansiyasyon	12
2.5 Belirti, Bulgu ve Tanı	12
2.6 Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri:	14
2.7 Evreleme	14

2.8 TEDAVİ	16
2.8.1 Cerrahi	16
2.8.2 Kemoterapi	18
2.8.3 Radyoterapi	21
2.8.4 İmmünoterapi	23
2.8.5 İleri ve Metastatik Mide Kanseri Tedavisi	24
2.9 Mide Kanserinde Prognoza Etki Eden Faktörler	26
2.9.1 Hasta ile ilişkili faktörler	26
2.9.2 Tümör ile ilişkili faktörler	26
2.9.3 Tedavi ile ilgili faktörler	28
2.9.4 Genetik ve Biyolojik Prognostik Faktörler:	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Hasta seçimi ve verilerin toplanması	33
3.2. Preperatların oluşturulması, antikorla boyanması ve değerlendirilmesi	33
3.3. İstatistiksel Yöntem	36
4.BULGULAR	37
4.1. Genel özellikler	37
4.2. C-Met overekspresyonuna göre hastaların özellikleri	42
4.3. HER-2'ye göre hastaların özellikleri	46
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFP	Alfa Feto Protein
BID	Günde 2 kez
CA125	Kanser antijen 125 ya da karbohidrate antijen 125
CA19-9	Kanser antijen 19-9 ya da karbohidrate antijen 19-9
CEA	Karsinoembriyonejik Antijen
CF	Sisplatin-5-Fluorourasil
c-MET	Mezenkimal Epitelyal Transition Faktör
D	Lenf Nodu Diseksiyonu
Dk	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Faktör Reseptör
EMK	Erken Mide Kanseri
EMR	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
5-FU	5-Fluorourasil
FAMTX	5-Fluorourasil-doksorubisin ve metotreksat
FISH	Fluorescence in situ hybridization
GÖB	Gastroözefagial bileşke
GSK	Genel sağkalım
HER-2	Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HIPEC	Hipertermik intraperitoneal perfüzyon kemoterapisi
H.pilori	Helikobakter pilori
HSK	Hastaliksız sağkalım
IHK	İmmünohistokimya
IF	İrinotekan-5-Fluorourasil
iv	İntravenöz
KC	Karaciğer
Kb	kilobit

KT	Kemoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
LN	Lenf Nodu
NCC	N-Nitroso bileşikleri
NCCN	Uluslararası Kanser Çalışma Grubu
PET/ CT	Pozitron Emisyon Tomografi
PK	Peritoneal karsinomatozis
PO	Peroral
PSK	Progresyonsuz sağkalım
RML	Metastatik lenf nodu oranı
RSK	Relapsız sağkalım
RT	Radyoterapi
RTK	Tirozin kinaz reseptör
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction
TNM	Tümör-Node-Metastasis
TTP	Progresyona kadar geçen süre
UFT	Urasil-Tegafur
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Faktör
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1 HGF ve c-Met ilişkisi (123).	30
Şekil 2.2. C-Met reseptörünün yapısı (124) .	32
Şekil 4.1. C-Met için 3+ boyanma (X40 büyütme)	38
Şekil 4.2. HER-2 için 3+ boyanma (X40 büyütme)	38
Şekil 4.3. Sağkalım analizi yapılan 102 hastanın sağkalım eğrisi	40
Şekil 4.4: Sağkalım analizi yapılan hastaların evrelere göre sağkalım eğrisi	42
Şekil 4.5 Sağkalım analizi yapılan hastaların c-Met overekspresyonuna göre sağkalım eğrisi	45
Şekil 4.6: Sağkalım analizi yapılan ve c-Met overekspresyonu olan ve olmayan evre 3 hastaların sağkalım eğrisi	46
Şekil 4.7: Sağkalım analizi yapılan ve c-Met overekspresyonu olan ve olmayan evre 4 hastaların sağkalım eğrisi	47
Şekil 4.8 Sağkalım analizi yapılan hastaların HER-2 overekspresyonuna göre sağkalım eğrisi	50
Şekil 4.9: Sağkalım analizi yapılan HER-2 overekspresyonu olan ve olmayan evre 4 hastaların sağkalım eğrisi	51

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Mide adenokarsinom sınıflandırması (2)	10
Tablo 2.2 NCCN tarafından önerilen perioperatif KT rejimleri (12) .	19
Tablo 2.3. NCCN tarafından önerilen postoperatif KT rejimleri (12)	20
Tablo 2.4. NCCN tarafından önerilen postoperatif KRT rejimleri (12)	23
Tablo 2.5. NCCN tarafından ileri veya metastatik mide kanseri için önerilen KT rejimleri	25
Tablo 3.1. IHC sırasında kullanılan antikorların özellikleri	34
Tablo 3.2. HER-2 ekspresyonuna göre skorelama kriterleri	35
Tablo 3.3. C-Met için sitoplazmik ve membranöz boyanma derecelerine göre skorelama	36
Tablo 4.2: Evrelere göre ortanca ve 1-3-5 yıllık sağkalım	41
Tablo 4.3 C-Met overekspresyonuna göre hastaların özellikleri	44
Tablo 4.4 HER-2 overekspresyonuna göre hastaların özellikleri	49

1.GİRİŞ

Mide kanserinin gelişmiş batı ülkelerinde insidansı ve mortalitesi azalmış olmakla birlikte hala tüm dünyada görülme sıklığı açısından 4. sırada kansere bağlı ölümlerde ise 2. sıradadır (1,2) . Türkiye’de de mortalite ve morbidite açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir (3) . Mide kanseri gelişimi onkogen, tümör supresör gen, deoksibonükleik asit (DNA) tamir genleri, hücre siklus düzenleyicileri ve sinyal moleküllerindeki genetik ve epigenetik değişiklikleri içeren çok basamaklı ve karmaşık bir süreçtir (1,4) . Mezenkimal epitelyal dönüştürücü faktör (c-Met) tirozin kinaz reseptör ailesindedir ve hepatosit büyüme faktörünün (HGF) reseptörüdür. HGF/c-Met sinyal ileti yolağının aktivasyonunun proliferasyon ve sağkalım, anjiogenezis, yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu, yayılım, motilite, invazyon, morfogeneziste dallanma gibi pek çok hücre sel yanıtı neden olabileceği gösterilmiştir. C-Met’in overekspresyonu ve amplifikasyonu kolorektal, tiroid, renal hücreli kanser, over, meme, pankreas, prostat, karaciğer ve mide kanseri ve melanom gibi birçok tümörde gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda c-Met overekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş ve negatif prognostik faktör olarak rapor edilmiştir. Ayrıca c-Met overekspresyonun lokal invazyon ve distal metastaz ile ilişkisi olduğu belirtilmiş ancak bazı çalışmalarda sonuçlar farklı olarak rapor edilmiştir (5-7) . Human epidermal growth faktör reseptör 2 (HER-2) epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ailesindedir. Bir tirozin kinaz proteini olan HER-2 hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve sağkalımı ile ilgili sinyalleri düzenler. HER-2 gen amplifikasyonunun tedavi hedefi olarak önemi meme kanserinden sonra mide kanserinde de gösterilmiştir. HER-2 overeksprese eden mide kanserli hastaların trastuzumab ile tedavi edilmesinin hastalarda yanıt oranını artırdığı, progresyonsuz (PSK) ve genel sağkalımı (GSK) anlamlı şekilde uzattığı bulunmuştur (2) . İlave prediktif ve prognostik belirteçlerin bulunması mevcut tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde ve sağkalımın uzatılmasında önemli bir basamak olacaktır (8) . Bu açıdan HER-2 dışında c-Met yolağının önemli bir tedavi hedefi olduğu gösterilmiştir (9) . Bu çalışmada mide kanseri gelişiminde rolü olan c-Met ve HER-2 proteinlerinin mide kanserli hastalarda overekspresyon sıklığının belirlenmesi ve klinikopatolojik diğer faktörlerle ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi

2.1.1 İnsidans ve Mortalite

Mide kanserinin insidansı ve mortalitesi bazı bölgelerde dramatik olarak azalmış olmakla birlikte hala tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde 2. sıradadır. Mide kanseri insidansı dünyanın farklı bölgelerinde ve etnik grupları arasında değişmektedir. Mide kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve 60-80 yaşları arasında zirve yapmaktadır. Mide kanserinin 30 yaş altında görülmesi çok nadirdir (1) . Mide kanseri bütün ülkelerde erkek çoğunluğu göstermekte ve erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir (10) .

Mide kanseri Avrupa'da 5. en sık görülen kanserdir. 2006 yılında 159.900 yeni vaka ve 118.200 ölüm rapor edilmiştir (11) . Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise 20. yüzyılın başında en sık görülen kanserler arasındayken şimdilerde erkeklerde 13. kadınlarda ise 9. sırada yer almaktadır (3) . ABD'de 2013 yılında 21.600 yeni vakanın tanı alacağı ve 10.990 kişinin öleceği tahmin edilmektedir (12) . Japonya'da erkeklerde görülme sıklığı 46,8/100.000 kadınlarda ise 18,2/100.000 iken Çin'de erkeklerde görülme sıklığı 41,3/100.000 kadınlarda ise 18,5/100.000 dir (13) .

2.1.2 Sağkalım

Solid tümörler içinde mide kanseri sağkalım oranları en kötü olanlar arasındadır (1) . Mide kanserinde tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen 5 yıllık sağkalım %20'lerdedir (14) . Genel olarak sağkalım mide kanseri insidansı yüksek olan ülkelerde (Japonya vb.) düşük insidans olan ülkelere göre daha iyidir. Bu iyiliğin nedeni bu ülkelerdeki tarama programlarına ve erken mide kanseri oranının yüksekliğine bağlı olduğu düşünülebilir. Kardiya yerleşimli tümörlerin antrum yerleşimli tümörlere göre prognozları daha kötü, cerrahi mortaliteleri daha yüksek ve 5 yıllık sağkalım oranları daha düşüktür. Eğer hastalık mide duvarının iç tabakasına sınırlı ise 5 yıllık sağkalım %95 civarındadır (14,15) .

2.1.3. Coğrafi Dağılım

Mide kanseri insidansı dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da en yüksek insidanslar bildirilmişken Kuzey Amerika ve Afrika'da en düşük insidanslar rapor edilmiştir (10) . Mide kanseri insidansı aynı bölgede yaşayan farklı etnik gruplar arasında da anlamlı değişiklikler göstermektedir. ABD'de yaşayan Hispanik, Afrika kökenli ve yerli Amerikalılar Kafkasya kökenlilere göre daha fazla etkilenmektedir. Bununla beraber mide kanserinin coğrafi dağılımı sadece etnik farklılıklarla açıklanamaz. Örneğin Singapur'da yaşayan japon ve çinlilerde sıklık Hawaii'de yaşayan aynı etnik kökenli kişilere göre daha fazladır. Ayrıca Japonya gibi yüksek insidans alanlarından ABD gibi düşük insidans alanlarına göç eden kişilerde mide kanseri riskinin azaldığı bulunmuştur (1,15) .

2.1.4 Tümör yerleşimi

Mide kanseri distal ve proksimal kesimlerden gelişebilmektedir. Distal kanserler daha çok gelişmekte olan ülkelerde, siyahi ırkta ve düşük sosyo-ekonomik düzeyli gruplarda görülmektedir. Distal tümörlerin gelişmesinde diyet faktörleri ve H.pylori infeksiyonu majör risk faktörüdür. Proksimal tümör gelişmiş ülkelerde, beyaz ırkta ve yüksek sosyo-ekonomik düzeyli gruplarda daha sık görülmektedir. Proksimal tümörlerin gelişmesindeki risk faktörleri ise gastroözefagial reflü ve obezitedir (15) . Son yıllarda kardiyaya dışı mide kanserlerinin görülme sıklığı azalmıştır. Dünya genelinde benzer bir düşme eğilimi gözlenmektedir. Ancak ölüm oranları açısından benzer bir düşüş gözlenmemektedir. Kardiyaya ve alt özefagus tümörleri ise Avrupa ve Kuzey Amerika'da son 20 yılda artış göstermektedir. Midenin distal kısmına yerleşmiş tümörlerin görülme sıklığındaki düşüşün en olası nedenlerinden biri H.pilori eradikasyonu olabilir. Üst 1/3 tümörlerindeki artışın nedeni ise reflü özefajit görülme sıklığındaki artıştan kaynaklanıyor olabilir (16) .

2.1.5 Türkiye'de durum

Türkiye'deki mide kanseri insidansı yüksek insidansların görüldüğü Doğu ülkeleri ile düşük insidansların görüldüğü Batı ülkeleri arasındadır. Erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. en sık görülen kanserdir. Tüm kanserler içindeki oranı

%8,72 insidansı ise 9,6/100.000'dir. Kadınlarda meme ve kolorektal kanserinden sonra 3. en sık görülen kanserdir. Tüm kanserler içindeki oranı %6,89 insidansı 5,7/100.000'dir. Mide kanseri erkeklerde kansere bağlı ölümlerde kaba ölüm oranı 5,84/100.000 ile akciğer kanserinden sonra 2. sıradadır. Kadınlarda ise kansere bağlı ölümlerde kaba ölüm oranı 3,7/100.000 ile akciğer ve meme kanserinden sonra 3. sıradadır. 1998-2002 yılları arasındaki mide kanseri yaşa standardize edilmiş insidans erkeklerde 12,2/100.000 iken kadınlarda 6,4/100.000'dir. Bu da dünyanın diğer yerlerinde görülen erkek: kadın = 2:1 oranı ile uyumludur. Türkiye'de mide kanseri tanı yaşı ortalaması 56'dır (3) .

Mide kanseri Türkiye'de iç anadolu, kuzeydoğu ve doğuda daha sık görülmektedir. Birçok çalışma bu farkın nedenini diyet olarak belirtmektedir. Bu bölgelerde tuzlama ve salamura yapma gibi birçok geleneksel yöntemle yemekler pişirilmekte ve servis edilmektedir. Pişirirken yakıt olarak tezek, odun kömürü ve odun kullanılmaktadır. Gastroözefagial kanserlerin endemik olduğu Van bölgesinde tezek kullanımı yaygındır. Bu bölgedeki ekmek ve etteki benzo(a)piren ve 1,2-benzantrazen düzeyleri ölçüldüğünde bu karsonojenlerin yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Ayrıca bu bölgede geleneksel yemeklerdeki nitrat ve nitrit düzeyleri ve içme suyundaki nitrit düzeyi anlamlı olarak yüksektir. Bu da nitrat ve nitritten zengin geleneksel yiyeceklerin endemik üst gastrointestinal kanserlerin gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. 1990-2000 yılları arasındaki 16 merkezde 4065 vakadan elde edilen çalışmalar Türkiye'nin doğusu ve batısındaki mide kanserli hastalar arasında cinsiyet, yaş, anemi, tümör yerleşimi ve atrofik gastrit sıklığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. H.pilori doğudaki distal mide tümörlerinde (%65,7) batıya göre (%38,7) daha fazla saptanmıştır (p=0,02). Türkiye'de mide kanseri riskini arttıran en önemli faktörlerden bir diğeri ise artmış H.pilori enfeksiyonu gibi gözükmemektedir. Türkiye'de mide kardiya tümörleri tüm mide kanserlerinin %15'ten azını oluşturmaktadır. Erken mide kanseri tüm mide kanserleri içerisinde %2,6-%3,6 oranındadır ve Japonya (%46-%50), Britanya (%18) ve Kore (%16,4) de dahil diğer dünya ülkeleriyle karşılaştırıldığında Türkiye'de azdır (3) .

2.2 Etiyoloji

2.2.1 H.Pilori Enfeksiyonu

H.pilori ciddi gastriti ve kronik atrofik gastriti olan hastaların mide mukozasında bulunan gram (-) mikroaerofilik spiral bir bakteridir. Mide kanseri için önemli bir risk faktörü olarak kabul görülmektedir (1) . H.pilori ile yapılmış metaanalizlerin değerlendirildiği bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerde H.pilori enfeksiyonunun mide kanseri gelişme riskini 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (17) . H.pilori enfeksiyonu gastrik kardiyada kanser riskini arttırmaz (14) . Dünya nüfusunun yaklaşık %50'si H.pilori ile enfektedir. H.pilori enfeksiyon prevalansı seroprevelans oranının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerle gelişmiş ülkeler arasında belirgin şekilde farklılık gösterir (1) . Prevelans düşük gelir, düşük eğitim düzeyi, çocukluk çağındaki kötü hijyenik ve kalabalık ortamlarda yaşama gibi sosyekonomik faktörlerle yakından ilişkilidir (15) . Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada H.pilori insidansı %81,8 olarak bulunmuştur (18) . H.pilori ile indüklenmiş mide kanserinin oluşumunda virülan organizma, kanser oluşumuna izin veren bir çevre ve genetik yatkınlığı olan birey kombinasyonunun esas olduğu düşünülmektedir. H.pilorinin normal mide epitelinden atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displaziye ardışık progresyonunda promotor olan kaskadın tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir. (1) . Bu bakteri mide lümeninde yaşamını devam ettirebilmek amacıyla mide mukozasına zarar veren üreaz gibi birçok ürün salgılamaktadır (19) .

2.2.2 Diyet

Birçok epidemiyolojik ve deneyimsel çalışma göstermiştir ki mide kanseri açısından yüksek riskli olan populasyon nişastadan zengin proteinden fakir beslenmekte ve taze meyve-sebze tüketmemektedir. Nişastadan zengin ve proteinden fakir beslenme midede asit katalize nitrolizasyona ve mide mukozasında mekanik hasara neden olabilir (1) . Büyük miktarlarda tuzlanmış balık, soya sosu, salamura sebze, salamura et ve diğer tuzla hazırlanmış yiyecekler H.pilori kolonizasyonuna sebep olur ve gastritle sonuçlanan direk mide mukoza hasarına sebep olarak mide kanseri riskini artırır. Ayrıca tuzun hipergastrinemi ve endojen mutasyonları

indüklediği epitelyal hücre proliferasyonunu uyararak paryetal hücre kaybına ve mide kanseri progresyonuna sebep olduğu bilinmektedir (20) . Diyetsetel nitrat doğal olarak lahana, karnıbahar, havuç, kereviz, turp, pancar ve ıspanakta bulunmakta veya konserveleme sırasında eklenmektedir. Ek olarak gübre, arazi ve sudaki nitrat da diyetsetel nitrata katkı sağlamaktadır. Nitrit, nitrat ve nitrozan ajanlar bakteri ve/veya aktive makrofajların reaksiyonu sonucu endojen olarak sentez edilmektedir. Diyetsetel nitrat mide asidi tarafından karsinojenik N-Nitroso bileşiklerine (NNC) çevrilmekte böylece mide kanseri riski artmaktadır (21) . Diyetteki spesifik komponentlere ek olarak pişirme yöntemleri de yüksek mide kanseri riski ile ilişkilidir. Izgara, kızartma, fazla ısıtma, kabartma gibi pişirme yöntemleri ve güneşte kurutma, tuzlama, salamura ve tütsüleme gibi yöntemler NNC formasyonunu arttırmaktadır. Mide kanseri oranının yüksek olduğu dünyanın birçok alanında tütsülenmiş yiyeceklerde bulunan aromatik hidrokarbonlardan örneğin benzo(a)piren suçlanmaktadır (22) . Türkiye’de yapılmış olan bir vaka-kontrol çalışmasında turşu ve peynir gibi tuzlu yiyecekler, soslar ve yüksek ısıda pişmiş yemeklerin fazla tüketilmesinin mide kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir (18) .

2.2.3 Sigara kullanımı

Sigara mide mukoza bütünlüğünü sürdürmek için gerekli olan prostoglandinleri azaltmaktadır (23) . Sigaranın gastrit, ülser ve intestinal metaplazi gibi prekürsör mide lezyonlarının gelişimini indüklediği rapor edilmiştir. Sigara içenlerde H.pilori enfeksiyonu ve gastroduodenal inflamasyon daha yüksek insidanda görülme eğilimindedir (1) . Prospektif çalışmalar sigara kullanımı ile mide kanseri gelişimi arasında doz bağımlı anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (15) . The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition projesinde sigara içme yoğunluğu ve süresiyle mide kanseri gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (1) .

2.2.4 Alkol kullanımı

Gastrik bir irritan olan alkol mide kanseri için bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (1) . Yapılmış bir çalışmada özellikle sigara ve alkolü yüksek miktarlarda birlikte kullanan kişilerde kardiya dışı mide kanseri görülme riskinin

kullanmayanlara göre 5 kat arttığı belirtilmiştir (24) . Ancak 2007 yılında International Agency for Research on Cancer çalışma grubu alkolün mide kanseri riskini belki arttırabileceğini ama sigara ve diyetsel faktörlerin etkisinin dışlanamayacağını bildirmiştir (25) . 2012 yılında yayınlamış olan bir meta-analizde de orta derecede alkol alımı ile mide kanseri arasında ilişki saptanmamıştır (26) . Türkiye’de yapılmış olan bir çalışmada da alkol alım süresi ile mide kanseri arasında bir ilişki bulunamamış ancak ağır sigara ve alkol içiciliğinin risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (18) .

2.2.5 Aile öyküsü

İskandinav ülkelerinde yapılmış olan bir ikiz çalışmasında mide kanseri olan bireyin ikizinde mide kanseri gelişme riskinin 9,9 kat arttığı belirtilmiştir (27) . Vaka kontrol ve kohort analizleri mide kanserli hastaların birinci derece akrabalarında riskin 2-3 kat arttığını göstermiştir (28) . Aile üyeleri genelde aynı çevreyi paylaşmakta ve benzer sosyoekonomik seviyeye sahiptir. Bu risk faktörleri bağımsız olarak ya da genetik faktörlerle bağlantılı olarak mide kanseri riskini arttırmaktadır (1) .

2.2.6 Meslek

Madencilik, çiftçilik, arıtma, balıkçılık gibi meslekler ve lastik, kereste ve asbestle uğraşan kişilerle mide kanseri riskinde artış arasında pozitif bir ilişki olduğu kabul görmektedir (1) . Aşçı, marangoz, gıda ve ilişkili ürünlerin makine operatöründe çalışanlar ve toz ve yüksek sıcaklığa maruz kalan meslek grupları ile artmış diffüz tip mide kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (29) .

2.2.7 Diğer risk faktörleri

Pernisyöz anemi, benign nedenlerle yapılan gastrektomi öyküsü, obezite, A kan grubu, radyasyon ve Epstein Barr virüs diğer olası risk faktörleri arasındadır (15)

2.3. Histopatoloji

2.3.1 Midenin Prekanseröz Lezyonları:

Kronik Atrofik Gastrit: Prekanseröz kaskadın ilk basamağı olarak kabul edilen normal bez yapısının kaybolması uzamış iltihabi yanıtın sonucudur. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu mononükleer hücre infiltrasyonu, bezlerin tek tek hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişmektedir (30) . Bunların sonucunda gastrik salgılama fonksiyonu azalmaktadır. Atrofik gastrit mide kanseri için risk faktörü olarak bilinmekte ve atrofinin derecesi ve yayılımı bu riski arttırmaktadır. H.pilori kronik gastritin majör nedenidir. Atrofik gastrit prevelansı H.pilori enfeksiyon ve mide kanseri prevelansının yüksek olduğu yerlerde göreceli olarak daha yüksektir (31) .

İntestinal Metaplazi: Mide epitel hücrelerinin yerini goblet hücresi, paneth hücresi ve absorbtif hücreleri içeren intestinal morfolojideki hücrelerin yer almasına intestinal metaplazi denir (31) . İntestinal metaplazi atrofının ileri bir evresi olarak düşünülebilir çünkü kaybolan mide bezlerinin yerine metaplastik bezler geçmektedir. İntestinal metaplazi genellikle komplet (ince barsak tipi) veya inkomplet (kolonik tip) olarak sınıflandırılır. İnkomples tipin kanser gelişimi ile daha yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazı araştırmacılar inkomplet metaplazinin displazinin hafif formu olduğunu düşünmektedir (30) .

Gastrik displazi: İnterapitelyal neoplazi veya noninvazif neoplazi olarak da adlandırılan displazi hücre morfolojisi ve mimari yapısıyla neoplazik fenotiple karakterizedir. Displastik epitel büyük, hiperkromatik ve sıkıştırılmış bir nükleusa sahiptir ve bazal membrana bağlıdır. Mitoz sıktır (30) . Temel olarak displazi üç derecede tanımlanır: hafif, orta ve şiddetli. Bu sınıflama nükleer yapılar ve epitelial katmandaki yapısal özelliklere göre gerçekleştirilir. Bazı yazarlar ise displaziyi 2 şekilde sınıflandırmaktadır: yüksek grade ve düşük grade şeklinde (14) .

Mide polipleri: Gastrointestinal sistemde mukozadan lümeneye doğru çıkıntı oluşturan yapılar polipoid lezyon olarak adlandırılır. Endoskopide midede %2-3 olarak saptanırlar. Çoğu olguda polipler rutin endoskopi sırasında rastlantısal olarak saptanırlar çünkü çok azı gastrointestinal kanama ve mide boşalmasında gecikme gibi semptomlar yaratırlar. Bu lezyonlar neoplastik veya non-neoplastik olabilir (32)

. Non-neoplastik polipler daha sıktır ve hiperplastik ve fundik gland polip gibi birçok çeşidi vardır. Gastrik polipler familyal adenomatöz polipozis, juvenil polipozis veya Peutz-Jeghers sendromu gibi sendromlarla birliktelik gösterir (33) . Neoplastik poliplerden olan adenomatöz polipler gastrik poliplerin %10'unu oluştururlar. Histolojik özelliklerine göre tübüler, villöz (papiller), tübülo-villöz (tübülo-papiller) ve pilorik gland adenomu olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar. Adenokarsinom gelişme riski adenomun boyutu ve yapısıyla ilişkilidir. 2 cm'den büyük adenomların %40'ında adenokarsinom gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada tübüler adenomlarda malignite gelişme riski %5'lerde iken, villöz ve tübülo-villöz adenomlarda bu risk %33 olarak bildirilmektedir (32) .

2.3.2 Mide kanserleri sınıflaması

Mide kanserlerinin %95'i adenokarsinomdur ve mide kanseri denildiği zaman midenin adenokarsinomu belirtilmek istenmektedir. Geriye kalanını lenfoma, karsinoid tümör, leiomyosarkom, adenoskuamoz ve skuamoz hücreli kanserler oluşturmaktadır (14) . Mide kanserleri morfolojileri ve histopatolojik özellikleri dikkate alınarak yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Geçmişten günümüze gelen bu sınıflamalar:

- Borrmann sınıflaması (makroskopik görünümüne göre):

Tip I (polipoid), Tip II (fungiform), Tip III (ülser), Tip IV (infiltratif)

- Lauren sınıflaması (histolojik özelliklerine göre):

İntestinal ve Diffüz tip

- Ming sınıflaması (büyüme paternine göre):

Ekspansif ve infiltratif

- İnvazyon derinliğine göre:

Erken mide kanseri ve İlerlemiş mide kanseri

- Nakamura, Kato ve Hirota sınıflaması

Diferansiye ve indiferansiye

- Tümör lokalizasyonuna göre

Proksimal ve Distal

•Dünya Sağlık Örgütü (WHO-2010) sınıflamasına göre:

Papiller Adenokarsinom, Tübüler Adenokarsinom, Müsinöz Adenokarsinom, Taşlı Yüzük Hücreli ve diğerleri (Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, İndifferansiye karsinom, Hepatoid adenokarsinom, lenfoid stroma ile birlikte olan karsinom, koryokarsinoma, karsinosarkom, Parietal hücreli karsinom, Malign rabdoid tümör, Mukoepidermoid karsinom, Paneth hücreli karsinom, Undiferansiye karsinom, Miks adeno-nöroendokrin karsinom, Endodermal sinus tümör, Embriyonal karsinom, Pür mide yolk sak tümör, Onkositik adenokarsinom) şeklindedir (Tablo 2.1.) (2,34) .

Tablo 2.1. Mide adenokarsinom sınıflandırması (2)

WHO (2010)	Lauren (1965)
Papiller adenokarsinom Tubular adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom	İntestinal tip
Taşlı yüzük hücreli karsinom Ve diğer kötü kohesif karsinom	Diffüz tip
Miks karsinom	İndeterminant tip
Adenoskuamöz karsinom Skuamöz hücreli karsinom Hepatoid adenokarsinom Lenfoid stroma ile birlikte olan karsinom Koryokarsinom Karsinosarkom Parietal hücreli karsinom Malign rabdoid tümör Mukoepidermoid karsinom Paneth hücreli karsinom Undifferansiye karsinom Miks adeno-nöroendokrin karsinom Endodermal sinus tümör Embriyonal karsinom Pür gastrik yolk sak tümör Onkositik adenokarsinom	

Lauren Sınıflaması

Lauren sınıflaması mide kanserini intestinal ve diffüz olarak iki başlık altında toplar nadir varyantı indeterminant (miks) tiptir. İntestinal tip hastaların %54'ünde ve diffüz tip ise %32'sinde görülür. Kalan %14'ü ise sınıflandırılmayan tiplerdir (2,35) . İyi diferansiye olan intestinal tip sıklıkla ülserle görünümündedir. Kötü diferansiye diffüz tip ise infiltrasyon ve mide duvarında kalınlaşma (linitis plastika-şişe-matara görünümü) ile karakterizedir. İntestinal tip yüksek riskli bölgelerde erkeklerde ve yaşlılarda daha sıktır ve prognozu daha iyidir. Prekanseroz lezyonlar olan atrofik gastrit ve intestinal metaplaziden oluşmaktadır. H.pilori, obezite ve diyetel faktörler gibi çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Diffüz tip ise genç ve bayanlarda daha sık görülmekte A kan grubu ve genetikle ilişkili olduğu düşünülmektedir (1) .

2.3.3 Erken ve İleri Mide Kanseri

Erken mide kanseri (EMK) tümör büyüklüğüne bakmaksızın mukoza ve/veya submukoza ile sınırlı (lenf nodu metastazından bağımsız) kanser olarak tanımlanmaktadır (14) . Çoğu erken mide kanserleri küçüktür (2-5 cm) ve genellikle angularis etrafında küçük kurvaturda yerleşimlidir. Bazıları multifokaldir bu da kötü prognoz göstergesidir. Histolojik olarak EMK'lerin çoğu iyi diferansiyedir ve tübüler veya papiller yapıya sahiptir (2) . EMK için Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği tarafından önerilen makroskopik sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre EMK 3 ana gruba ayrılmakta ve 2. grup da 3 altgruba ayrılmaktadır.

- Tip I polipoid: Tümör mukozal yüzeyin 0,5 cm üzerinde

- Tip II süperfisyal:

Ia elevated: Mukozayı kalınlaştıran 0,5 cm den az düz bir elevasyon

Ib flat: Mukoza yüksekliğinde minimal bir değişiklik var ya da hiç değişiklik yok

Ic depressed: Yüzeyel ve çok az deprese erozyon

- Tip III excavated: Ülserle benzer yapı ile karakterize belirgin depresyon (14)

Hastaların büyük bir çoğunluğunun cerrahi tedaviden fayda görmesi ve ileri mide kanserlerinden yaşam sürelerinin dramatik olarak farklı oluşu nedeniyle erken mide kanserlerinin ileri mide kanserlerinden ayrımı önem taşımaktadır. Endoskopik inceleme yönteminin gelişmesi ve mide kanseri riski yüksek olan toplumlarda

asemptomatik hastalarda bile endoskopik tarama yönteminin uygulanması ile bazı ülkelerde erken mide kanserinin insidansı %30-50'lere yükselmektedir (14) . Erken mide kanserinde prognoz 5 yıllık sağkalımın %90'larda olması ile mükemmeldir (2) .

İleri mide kanserlerinin makroskopik sınıflandırılmasında Borrmann sınıflaması kullanılmaktadır.

- Tip I: Ülserasyon içermeksizin nodüller, geniş tabanlı, polipoid bir lezyon
- Tip II: Bir malign ülser veya kubbesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümör (ülserovejetan)
- Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip ülsere tümör
- Tip IV: Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz kalınlaşması (14) .

İleri mide kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı %20'lerdedir (1) .

2.4 Diferansiyasyon

Adenokarsinomlar bez yapıların farklılaşma derecesine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

- Grade x: Saptanamayan
- Grade 1: İyi diferansiye (tümörün %95'i gland dokusundan oluşmaktadır)
- Grade 2: Orta diferansiye (tümörün %50-95'i gland dokusundan oluşmaktadır)
- Grade 3: Kötü diferansiye (tümörün %49'undan azı gland dokusundan oluşmaktadır)
- Grade 4: İndiferansiye

Tübüler karsinomlar genellikle diferansiyasyon açısından derecelendirilmezler ve iyi diferansiye olarak kabul edilirler. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar diferansiyasyon açısından derecelendirilseler de genellikle kötü diferansiye olarak derecelendirilirler. Küçük hücreli karsinomlar ve indiferansiye tümörler grade 4 olarak değerlendirilirler (14) .

2.5 Belirti, Bulgu ve Tanı

Mide kanserinin erken evrelerinde hastalarda belirtiler sıklıkla yok veya hafiftir. Geç tanının asıl nedeni hastaların silik ve özellik göstermeyen şikayetlerle

başvurmalarıdır. Bu şikayetler retrosternal yanma, şişkinlik, erken doyma, geğirme ve nadiren bulantı/kusma ve ağrıdır. EMK'li hastaların %30'unda uzun süreli dispeptik yakınmalar vardır. Proksimal veya gastroözefajial bileşke (GÖB) tümörlerinde yutma güçlüğü görülebilir. Gizli veya nadiren masif gastrointestinal kanama olabilir. İleri evre kanserlerde açıklanamayan kilo kaybı, iştahsızlık, düşkünlük, anemi, kusma ve hematemez görülür. 40 yaşın üstünde olmak, yutma güçlüğü, erken doyma, kilo kaybı, anemi gibi smptomlar alarm semptomlarıdır. Fizik muayenede abdominal hassasiyet, hepatomegali, asit, sarılık, ele gelen lenf nodları örneğin sol supraklaviküler lenf nodu (Virchow nodülü), palpabl over metastazı (Krukenberg tümör) ve rektum duvarına metastaz (Blummer shelf) saptanabilir. Temel olarak iki yöntem tanı amacıyla kullanılır: Üst gastrointestinal radyolojik incelemeleri ve endoskopi (14,36) . Çift kontrastlı grafiler mide ile ilgili şikayetleri olan hastalarda ilk uygulanan yöntemlerden biriyken bugün yerini endoskopik incelemelere bırakmıştır. Baryumlu grafi ile gastrointestinal sistemin lümeni değerlendirilmekte fakat ekstralüminal uzanımı olan lezyonlar hakkında bilgi edinmek çoğunlukla mümkün olmamaktadır (37) . Endoskopi fokal- diffüz ve benign-malign intraluminal gastrointestinal hastalıkları değerlendirmede en etkili yöntemdir. Motilite bozuklukları, dışarıdan bası ve obstrüksiyonun derecesi gibi durumlarda tanı güçlüğü olsa da öncelikli yöntem olarak ele alınmalıdır (38) . Çift kontrastlı baryumlu grafilere göre daha invazif ve daha pahalıdır (39) . Endoskopi gastrik mukozanın makroskopik değerlendirilmesine ve lezyon tipinin histolojik olarak belirlenebilmesine izin verir (40) . Bu yüzden mide kanseri tanısında tanının endoskopi ile doğrulanması ve biyopsi yapılması gerektiği önerilmektedir (11,14) . Tümör belirteçlerinden CEA, CA 19-9, AFP ve CA 125'in mide kanseri tanısında kullanılmasındaki faydalar ile ilgili sonuçlar tutarsızdır. Yapılan bir çalışmada bu dört belirteçin mide kanserinde tanısındaki duyarlılığı %69,1 olarak bulunmuştur (14,41) . National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'un önerisi iyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra tam kan sayımı, biyokimyasal analiz, tüm batın ve göğüs tomografisi gerekirse pelvik tomografi yapılmasıdır. Endoskopi tümörün görülmesi ve biyopsi için gereklidir. Uzak organ metastazı gösterilmemiş ise pozitron emisyon tomografi (PET/CT) ve endoskopik ultrasonografi de önerilmektedir (12) .

2.6 Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri:

Mide kanseri lokal invazyon ile komşu yapılar ve peritona, hematojen yayılım sonucunda uzak organlara metastaz yaparlar. Mide kanserinde hematojen yolla metastaz ilk olarak sıklıkla karaciğere olur ancak nadir de olsa karaciğer metastazı olmaksızın uzak metastazlar gelişebilir. Uzak metastazların en sık görüldüğü yerler karaciğer (%49), akciğer (%33), over (%14), kemik (%11) ile servikal ve supraklaviküler (Virchow nodülü) (%8) nodüllerdir (42) .

2.7 Evreleme

American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) evreleme sistemi 2002 yılından beri uygulanmaktadır. Bu sisteme göre: T tümör invazyon derinliğini, N lenf nodu tutulumunu, M ise metastazı gösterir (43) . TNM evreleme sistemi 2010 yılında revize edilmiştir. Yenilenen yedinci edisyonda tümör invazyonu T1'de lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada, T2'de muskularis propria invazyonu, T3'te visseral peritona ve komşu dokulara invazyon olmadan subserozal bağ dokuya invazyon, T4a'da seroza (visseral periton) invazyonu ve T4b'de komşu yapı invazyonu (dalak, kolon, böbrek, pankreas) olmasıdır. N0'da lenf metastazı yokken N1'de 1-2 lenf nodu metastazı, N2'de 3-6 lenf nodu metastazı, N3'te 7 veya daha fazla sayıda lenf nodu metastazı vardır. M0'da uzak metastaz yokken M1 uzak metastaz olması anlamını taşır (44) . TNM sınıflaması aşağıdaki gibidir (45) :

TNM Evrelemesi (WHO-2010)

1-Primer Tümör: T

TX: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümöre ait kanıt mevcut değildir

Tis: Karsinoma insitu: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör

T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invazidir

T1a: Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invazidir

T1b:Tümör submukozaya invazidir

T2: Tümör muskularis propriaya invazidir¹

T3: Tümör visseral periton veya komşu yapılara ^{2,3} invazyon olmadan subserozal bağ dokuya penetredir

T4: Tümör serozaya (visseral periton) veya komşu yapılara invazedir ^{2,3}

T4a: Tümör serozaya (visseral periton) invazedir

T4b: Tümör komşu yapılara invazedir

2-Nodal Tutulum:

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi

N0: Regional lenfnodu metastazı mevcut değildir

N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 arasındır

N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındır

N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7 veya daha fazladır

N3a: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15'tir

N3b: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 16 veya daha fazladır

3-Uzak Metastaz:

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

¹: Tümör, muskularis propriayı penetre ederek gastrokolik veya gastrohepatik ligamenti ya da büyük veya küçük omentuma uzanmış ancak visseral peritonu perfora etmemişse T3 olarak sınıflandırılır. Visseral peritonu perfora etmişse T4 olarak sınıflandırılır.

²: Midenin komşu yapıları dalak, transvers kolon, karaciğer, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak ve retroperitonu içermektedir.

³: Duodenum veya özefagusa intramural yayılım midedeki gibi invazyon derinliğine göre sınıflandırılır.

Evre Grupları

Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0, T1 N1 M0
Evre IIA	T3 N0 M0, T2 N1 M0, T1 N2 M0
Evre IIB	T4a N0 M0, T3 N1M0, T2 N2 M0, T1 N3 M0
Evre IIIA	T4a N1 M0, T3 N2 M0, T2 N3 M0

Evre IIIB	T4b N0 M0, T4b N1 M0, T4a N2 M0, T3 N3 M0
Evre IIIC	T4b N2 M0, T4b N3 M0, T4a N3 M0
Evre IV	Herhangi bir T Herhangi bir N M1

2.8 TEDAVİ

Primer tümör ve bölgesel lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması mide kanseri için tedavi şeklidir. Hastalığın yayılımı, operasyonun çeşidi ve hastaların seçimi sonuçların optimizasyonu için çok önemlidir. Yüksek riskli (T3-T4, N+) mide kanserli hastaların değerlendirilmesinde adjuvan tedavi (KT±RT) hala desteklenmektedir. Neoadjuvan tedavi kitleyi küçülterek küratif cerrahiye olanak sağlayabilir. Mide kanseri metastatik ise tedavi palyatif ya da semptomatiktir (14) . Mide kanseri tedavisi için cerrah, medikal ve radyasyon onkolog, gastroenterolog, radyolog ve patoloğu kapsayan multidisipliner tedavi yaklaşımı gerekmektedir (11) .

2.8.1 Cerrahi

Mide karsinomlarında primer küratif tedavi cerrahidir. Küratif rezeksiyon peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış lenf bezlerinin tamamının mide dokusu ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır (46) . T1a mide kanserinde endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) önerilmektedir. Japanese Gastric Cancer Association kılavuzuna göre tümör iyi diferansiye ise, eleve tipte <20 mm ise, deprese tipte <10 mm ise, peptik ülserle ilişkisi yok ise ve invazyon mukozaya sınırlıysa EMR yapılabilir. Mide kanserinde unrezekeabilite kriterleri ise uzak metastaz olması ve majör vasküler yapılara invazyon olmasıdır (47,48) . Mide kanseri cerrahisinde gastrektominin ne kadar olacağı tartışmalıdır. Mide cerrahi strateji açısından 3 kısma ayrılmaktadır: proksimal, orta ve distal. Proksimal ve 1/3 orta yerleşimli tümörlere total gastrektomi yapılması önerilmektedir. Özellikle distal tümörlerle ilgili tartışmalar bulunmaktadır. Bazı cerrahlar distal tümörlere total gastrektomi yapılmasını önermektedir. Ancak tüm mide kanserlerine total gastrektomi yapmanın yaşam kalitesini kötü etkilediği fakat 5 yıllık sağkalımı değiştirmediğini belirten randomize kontrollü çalışmalar

bulunmaktadır. Midenin 1/3 distal tümörlerine yapılabiliriyorsa subtotal gastrektomi önerilmektedir (14,49,50) .

Mide kanserinin en tartışmalı konusu lenfadenektominin tipidir. Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti (The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer -JRS GC)'ne göre midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına paralel olarak lenf bezi diseksiyonları da D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır. D0 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edildiğini, D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini ifade etmektedir (51) .

Avrupa'da yapılmış 2 randomize çalışmada D1 ve D2 diseksiyon karşılaştırılmıştır. British Medical Research Council çalışmasında D2 diseksiyon yapılan hastalarda cerrahi mortalite ve komplikasyon, D1 diseksiyon yapılanlara göre daha yüksek bulunmuş ve 5 yıllık sağkalımda belirgin bir kazanım sağlanamamıştır (52) . Diğer çalışmada da D2 diseksiyon yapılan grupta postoperatif ölümlerin daha çok olduğu ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu ancak 5 yıllık sağkalım oranlarının benzer olduğu belirtilmiştir (53) . Bu çalışmalarda D2 diseksiyonunun yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkisinin pankreatektomi ve splenektominin de D2 diseksiyonla beraber yapılması olduğu belirtilmektedir (12) . Bu iki negatif randomize Avrupa çalışmasına rağmen D2 lenfadenektomi artık standarttır (49,54) . Ancak D2 diseksiyona paraaortik lenf nodu diseksiyonunun eklenmesi sağkalım oranlarını iyileştirmemektedir (55) . D2 diseksiyonun güvenilirliği için cerrahların deneyimi en önemli faktördür (14) . D1 ya da D2 diseksiyon yapılmasıyla ilgili tartışmalar olsa da yeterli sayıda lenf nodu (≥ 15) çıkarılmasının evreleme açısından faydalı olduğuna dair ortak görüş bulunmaktadır (12) . Yakın zamanda yayımlanmış olan REGATE (Registry of gastric cancer treatment evaluation) çalışmasında Asya-Pasifik bölgesi, Avrupa, Hindistan, Latin Amerika ve Kuzey Afrika bölgelerinde 2004-2008 yılları arasında yeni tanı almış herhangi bir evrede olan 9965 mide kanserli hasta değerlendirilmiş. Bu çalışmada hastaların %69'una cerrahi uygulanmıştır. Sadece küratif cerrahi daha çok evre 0-2 kanserlere yapılmış ve bu yaklaşıma Avrupa (%55) ve Asya-Pasifik (%48) bölgesinde diğer bölgelere (%27-

35) göre daha sık başvurulmuştur. Hindistan ve Asya-Pasifik bölgesindeki hastalar distal gastrektomi yapılması ve daha az total gastrektomi uygulanması yönünden diğer bölgelere göre daha şanslı olarak bulunmuştur. Asya-Pasifik bölgesi, Avrupa ve Latin Amerika'da D2 diseksiyon tercih edilirken Hindistan ve Kuzey Afrika'da D1 diseksiyonun tercih edildiği belirtilmiştir (56) .

2.8.2 Kemoterapi

Mide kanserinin küratif tedavisi cerrahi rezeksiyon olmasına rağmen çoğu hastada sadece cerrahi yeterli olmamakta ve adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (12,14) .

Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan sistemik KT uygulamasının tümörde hacim azaltılması sağlanarak rezektabilite oranının artırılması, mikrometastazların elimine edilmesi, cerrahi sırasında tümör hücrelerinin abdominal kaviteye kontaminasyonunun azaltılması gibi avantajları bulunmaktadır. Bununla beraber neoadjuvan tedavinin lokal kontrolü geciktirme, rezeksiyon sınırlarının saptanmasının zorlaşması ve kemoterapiye dirençli klon oluşumuna yol açması gibi olumsuz etkileri vardır (49,57) . Yapılmış bir çalışmada cerrahi öncesi 4 kür 5 fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve metotreksat (FAMTX) verilmiş grupla sadece cerrahi yapılmış grup karşılaştırılmış. Ortalama sağkalım neoadjuvan KT almış grupta 18 ay iken sadece cerrahi yapılmış grupta 30 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmayla neoadjuvan FAMTX verilmesinin yararı gösterilememiştir (58) . Oral 5-FU ile yapılmış bir çalışmada da hayal kırıklığı yaratan sonuçlar gözlenmiştir (14) . FNLCC ACCORD07-FFCD çalışmasında preoperatif 5-FU/sisplatin KT'sinin hastaliksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalımı (GSK) arttırdığı bulunmuştur (59) . Ychou ve ark.'ı perioperatif 5-FU ve sisplatinin küratif rezeksiyon oranı, HSK ve GSK'yı anlamlı şekilde arttırdığını rapor etmiştir (60) . MAGIC çalışmasında perioperatif KT olarak epirubisin, sisplatin ve 5-FUf (ECF) alan ve cerrahi yapılan grupla sadece cerrahi yapılan grup karşılaştırılmış perioperatif olarak ECF alan grupta tümör boyutu ve evresi azalmış progresyonsuz sağkalım (PSK) ve GSK artmıştır. 5 yıllık sağkalım perioperatif KT alan grupta %36 iken sadece cerrahi yapılan grupta %23 olarak rapor edilmiştir (61) . Farklı coğrafik bölgelerdeki mide kanseri hastalarının

aldıkları tedavilerin değerlendirildiği REGATE çalışmasında 9965 hastanın %69'una cerrahi tedavi, %40'ına palyatif tedavi, %29'una adjuvan tedavi ve sadece %2'sine neoadjuvan tedavi uygulandığı belirtilmiştir (56) . NCCN tarafından önerilen perioperatif KT rejimleri aşağıdaki gibidir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 NCCN tarafından önerilen perioperatif KT rejimleri (12) .

Perioperatif Kemoterapi (3 siklus preoperatif ve 3 siklus postoperatif):
ECF (epirubisin, sisplatin ve 5-FU)
ECF modifikasyonları Epirubisin, oksaliplatin ve fluorourasil Epirubisin, sisplatin ve kapesitabin Epirubisin, oksaliplatin ve kapesitabin
Fluorourasil ve sisplatin

Adjuvan Kemoterapi

Mide kanserli olguların prognozu büyük ölçüde tanı anındaki evre ile ilişkilidir. EMK'li olgularda kür oranları %80'in üzerinde iken T3N0 olguların ancak %50'si 5 yıl yaşayabilmektedir. N1-2 olgular için ise durum daha kötüdür. Cerrahi tedavi dışında sistemik kontrolü sağlayabilecek ek tedavilere gereksinim olduğu açıktır (14) . Lokal ileri mide kanserinde multimodal tedavi sadece cerrahi ile kıyaslandığında sonuçları iyileştirmektedir (49) . SWOG/Intergroup Trail 0116 çalışmasında sadece cerrahi yapılan hastalarda ortalama GSK 27 ay ortalama relapsız sağkalım (RSK) 19 ay iken adjuvan kemoradyoterapi (KRT) alan hastalarda ortalama GSK 36 ay ortalama RSK ise 30 aydır. 3 yıllık sağkalım oranı KRT grubunda %50 iken sadece cerrahi yapılan grupta %41'dir (62) . Avrupa'da FNLCC ACCORD07-FFCD ve MAGİC çalışmalarının sonuçlarına dayanılarak perioperatif KT standart olarak kabul edilmiştir (49) . Japonyada yapılmış büyük randomize bir çalışmada adjuvan oral fluoropirimidin analogu S-1 verilen grupla sadece cerrahi yapılan grup karşılaştırılmış ve 3 yıllık sağkalım S-1 tedavi kolunda %80,1 sadece cerrahi yapılan

grupta ise %70,1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 3 yıllık sağkalım S-1 tedavi kolunda anlamlı şekilde ($p=0,003$) artmış olarak bulunmuştur (63) . Dünyanın farklı bölgelerinde uygulanan stratejiler anlamlı şekilde farklıdır. ABD’de SWOG /Intergroup study 0116’dan sonra adjuvan KRT, Avrupada MAGIC çalışmasından sonra perioperatif KT ve Japonyada ise oral adjuvan KT tercih edilen tedavilerdir (49) . Türkiye’de de adjuvan tedavi geniş ölçüde kabul görmüş ve kullanılmaktadır (3) . REGATE çalışmasının Türkiye kolunun verilerine göre adjuvan tedavi alanların %66,7’sine KRT verilmiştir. En sık olarak 5-FU ve sisplatin KT ajanları kullanılmıştır (64) . Yapılmış başka üç çalışmanın (ARTIST, CLASSIC ve ACTS GC) sonucuyla D2 lenf nodu diseksiyon yapılmış hastalarda postoperatif KT’nin sağkalıma katkı sağladığı ve postoperatif KRT’nin D0 ve D1 diseksiyon yapılan hastalarda etkili ve tercih edilen tedavi olduğu doğrulanmıştır. NCCN Gastric Cancer, Version 2.2013 te rezidüel tümörün olmadığı ve modifiye D2 diseksiyon yapılmış T3-T4 ve lenf nodu pozitif T1-T2 hastalara postoperatif kapesitabin ve oksaliplatin veya sisplatin KT’sinin verilmesini bir seçenek olarak belirtmiştir (Tablo 2.3) (12) .

Tablo 2.3. NCCN tarafından önerilen postoperatif KT rejimleri (12)

Postoperatif KT (D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastalar için)
Kapesitabin ve oksaliplatin
Kapesitabin ve sisplatin

Adjuvan İntraperitoneal Kemoterapi

Mide kanseri nedeniyle küratif rezeksiyon yapılan hastaların yaklaşık yarısından fazlasında klinik olarak peritoneal karsinomatozis (PK) gelişmektedir. Bu sık görülen olay primer mide kanserinde cerrahiden sonra intraperitoneal tedavi kullanılmasını desteklemekteydi. Geçmişte mitomisin, sisplatin ve 5-FU ile bu amaçla sık olarak kullanılmış ancak intraperitoneal sisplatinin sağkalıma katkı sağladığı gösterilememiş. Mitomisin ile ilgili sağkalım sonuçları tartışmalı olarak bulunmuş. Faydalı olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi morbidite ve mortaliteyi arttırdığını gösteren sonuçlar da bulunmuş (14) . Yapılmış bir metaanalizde

hipertermik intraoperatif intraperitoneal kemoterapinin yalnız veya erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi ile birlikte verilmesinin GSK'ı iyileştirdiği görülmüştür (65) . Sisplatin ile yapılan bir çalışmada bir gruba sadece intravenöz (iv) dosetaksel, 5-FU ve lökoverin KT'si verilirken diğer gruba hipertermik intraperitoneal perfüzyon kemoterapisi (HIPEC) ile beraber iv KT verilmiş. HIPEC ile beraber iv KT alan grupta sadece iv KT alan gruba göre kısa dönem etkinlik ile PSK'nın daha iyi olduğu gösterilmiş ancak GSK'da anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır (66) . Bunlarla beraber intraperitoneal KT artmış intraabdominal apse ve nötropeni riski ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır (14) .

2.8.3 Radyoterapi

Neoadjuvan RT

Çin'de 370 hastanın katıldığı prospektif randomize kontrollü bir çalışmada bir gruba neoadjuvan RT verilirken cerrahi yapılmış diğer gruba ise sadece cerrahi yapılmış. 5 yıllık sağkalım oranı neoadjuvan RT verilen grupta %30,1 iken sadece cerrahi yapılan grupta %19,8 olarak bulunmuş (67) . Neoadjuvan RT morbidite ve mortaliteyi arttırmadan R0 rezeksiyonu geliştirmiş, lokal kontrolü iyileştirmiş ancak uzak kontrolde farklılık saptanmamıştır (14) . Skoropad ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada preoperatif RT nin postoperatif morbidite ve mortaliteyi arttırmadığı ancak sağkalımda anlamlı bir iyileşme sağlamadığı bulunmuş (68) . Neoadjuvan RT güvenli ve iyi tolare edilebilir olarak tanımlanmakta ancak GSK'ya katkı sağladığını gösteren randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (14) .

Adjuvan RT

2 randomize çalışmada sadece cerrahi yapılmış grupla adjuvan RT verilen grup karşılaştırılmış. British Stomach Cancer grubunun yapmış olduğu çalışmada sadece cerrahi yapılan grupla adjuvan RT (5-FU, doksorubisin, mitomisin) veya adjuvan RT verilmiş hastalar karşılaştırılmış. Adjuvan tedavi (KT veya RT) alan grupta sağkalım açısından anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir (69). Diğer çalışmada cerrahi ile beraber adjuvan intraoperatif radyoterapi verilen grupla sadece cerrahi yapılan grup karşılaştırılmış ancak gruplar arasında anlamlı bir farka ulaşılamamıştır (70). Bu iki çalışma adjuvan RT'nin yararının gösterilememesiyle sonuçlanmıştır. Sadece adjuvan RT verilmesinin hayal kırıklığı yaratması nedeniyle

araştırmacılar radyasyon duyarlaştırıcı olan 5-FU KT'sini eşzamanlı olarak kullanarak RT'nin etkisini geliştirmeyi denemişlerdir (14) . Fiorica ve ark.'nın yayınlamış oldukları 9 randomize kontrollü çalışmanın meta-analiz sonuçlarında küratif rezeksiyon sonrası RT veya KRT ile 3 ve 5 yıllık sağkalımlar da iyileşme sağlanmış. En iyi 5 yıllık sağkalım sonuçları KRT ile elde edilmiş ve tedaviye bağlı ölümlerde KRT ile artış görülmemiştir ancak yan etki oranı yüksek olarak bulunmuştur (71) . Adjuvan KRT uygulamasını araştıran randomize çalışmalardan en önemlisi Southwest Oncology grubunun (SWOG) yaptığı geniş hasta serisine sahip olan İntergrup (INT)-0116 çalışmasıdır (14) .1988 AJCC ye göre evre 1B-4 M0 olan hastalar çalışmaya alınmış. Sadece cerrahi yapıp takip edilen grupla adjuvan KRT alan grup karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucunda sadece cerrahi yapılan hastalarda ortalama GSK 27 ay, ortalama RSK 19 ay iken adjuvan KRT alan hastalarda ortalama GSK 36 ay, ortalama RSK 30 aydır. 3 yıllık sağkalım oranı KRT grubunda %50 iken sadece cerrahi yapılan grupta %41'dir (62). Preoperatif tedavi almamış ve rezidü tümör kalmayacak şekilde cerrahi yapılmış hastalara postoperatif KRT vermenin faydalı olduğu kabul edilmektedir. Rehberler bu grup hastalara tümörün evresi, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır ve lenf nodu diseksiyonun genişliğine göre postoperatif KRT'yi önermektedir (12) . NCCN tarafından önerilen postoperatif KRT rejimleri aşağıdaki gibidir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. NCCN tarafından önerilen postoperatif KRT rejimleri (12)

Postoperatif KRT
<p>-Kemoradyasyondan 1 siklus önce ve 2 siklus sonra</p> <p>Fluorourasil 400 mg/m² iv 1 ve 15 veya 1, 2, 15ve 16. günler</p> <p>Fluorourasil 1200 mg/m² iv 24 saat devamlı infüzyon 1, 2, 15 ve 16. günler.</p> <p>Sikluslar her 28 günde bir</p> <p>-Radyasyon ile birlikte</p> <p>Fluorouracil 200-250 mg/m² iv 24 saat devamlı infüzyon 1-5. veya 1-7.gün</p> <p>Haftada bir 5 hafta</p>
<p>-Kemoradyasyondan 1 siklus önce ve 2 siklus sonra</p> <p>Kapesitabin 750-1000 mg/m² PO BID 1-14.günler</p> <p>Sikluslar her 28 günde bir</p> <p>-Radyasyon ile birlikte</p> <p>Kapesitabin 625-825 mg/m² PO BID 1-5 veya 1-7.gün</p> <p>Haftada bir 5 hafta</p>

2.8.4 İmmünoterapi

Mide kanserli hastalara neodjuvan olarak immünokemoterapi (Streptokokkus Piyogenes preparatı, infüzyonal Propionibakterium Avidum ve proteine bağlı polisakkarit) verilen 3 farklı çalışmada sadece cerrahi yapılan gruba göre anlamlı bir avantaj gösterilememiştir. Adjuvan immünokemoterapi (Levamisol, proteine bağlı polisakkarit ya da Bacillus Calmette-Guerin) ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. İmmünoterapinin standart bir adjuvan tedavi olabilmesi için büyük konfirme edici çalışmalar gerekmektedir (14,72,73) .

2.8.5 İleri ve Metastatik Mide Kanseri Tedavisi

Sistemik KT'nin metastatik mide kanserindeki yeri palyasyondur. Mide kanserinde birçok kemoterapötik ajan çalışılmıştır. Ama 5-FU mide kanserinde köşetaşdır. Mide kanserinde tek ajan olarak kullanılan diğer kemoterapötikler mitomycin C, antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin), sisplatin ve etoposid, paklitaksel, dosetaksel, irinotekan ve UFT'dir. Kombine KT rejimlerinin kullanılmasının KT yanıtlarını iyileştirdiği 1970'lerden beri bilinmektedir. Geçmişten günümüze birçok KT kombinasyonu kullanılmıştır (14) . İrinotekan ve 5-FU (IF) ile sisplatin ve 5-FU (CF) KT'si ile yapılmış bir çalışmada ileri mide kanserli hastalara IF ya da CF verilmiş. IF'nin daha iyi güvenlik profili ve hayat kalitesi sağladığı gösterilmiştir (74). Yapılmış bir çalışmada standart CF'ye dosetaksel (D) eklenmesinin progresyona kadar geçen süreyi (TTP), GSK'yı ve yanıt oranını anlamlı şekilde iyileştirdiği görülmüştür (75). Yapılan yaşam kalitesi analizinde DCF KT rejimi potansiyel artmış yan etki olasılığına rağmen hayat kalitesini belirgin iyileştirmektedir (76) . Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada DCF, CF ve ECF verilen metastatik mide kanserli hastalar değerlendirilmiş. DCF genel cevap oranı ve PSK'da diğer KT'lere göre üstün bulunmuştur (77). Komorbiditesi olmayan, ECOG performans derecesi 0-2 arasında olan ve PK'i olmayan ileri ve metastatik mide kanserli hastalarda tanı sonrası erken dönemde palyatif sistemik KT verilmesi ile ilgili önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bunların dışında kalan hastaların KT'ye yanıt oranları düşüktür. Bu yüzden bu hastalara destekleyici tedavilerin yapılması önerilmektedir. Birçok metastatik hasta palyatif olarak primer tümörün rezeksiyonu gerektiren yutma güçlüğü, obstruksiyon ve kanama gibi semptomlara sahiptir. Kemoterapiden sonra semptomlarda gerileme olmaktadır. Bu nedenle acil durumlar dışında KT ile palyasyon daha önceliklidir. Ancak kanama, obstruksiyon ve ağrı gibi semptomlarda KT sonrası palyasyon amacıyla kullanılabilir (14) . Hedefe yönelik tedavilerden vasküler endotelial growth faktör (VEGF) monoklonal antikoru bevacizumab ve EGFR monoklonal antikoru setuksimabın ileri evre mide kanseri tedavisinde kullanılabileceğine dair çalışma sonuçları yeterli ve rutin kullanımı destekleyecek kadar güçlü değildir (78,79) . HER-2'ye karşı olan hümanize monoklonal antikorun (trastuzumab) diğer kemoterapötik rejimlerle (kapesitabin+sisplatin veya CF) verildiği ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) çalışmasında 584 hasta

değerlendirilmiş. HER-2 ve KT birlikte alan grupta ortalama GSK 13,8 ay sadece KT alan grupta ortalama GSK 11,1 ay olarak bulunmuş. Grade 3-4 yan etki görülme oranları benzer saptanmış (80) . HER-2 overekspresyonu olan metastatik ya da ileri mide adenokanserli hastalara trastuzumabın diğer kemoterapötik rejimlerle verilmesi önerilmektedir (45). C-Met'i hedefleyen birçok molekül erken faz klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Küçük kinaz inhibitörleri (tivantinib), biyolojik antagonist ve monoklonal antikolar (rilatumumab ve MetMAB) bu moleküllerdendir (9) . Yeni geliştirilen bu hedefe yönelik tedavilerin özellikle HER-2 negatif hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceği umut edilmektedir. NCCN tarafından ileri veya metastatik mide kanseri için önerilen KT rejimleri aşağıdaki gibidir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. NCCN tarafından ileri veya metastatik mide kanseri için önerilen KT rejimleri

İlk seçenek tedavi ¹
HER-2 overekspresyonu olan adenokarsinomda trastuzumab ile KT verilmesi (sisplatin ve fluoroprimidin ya da diğer KT ajanları ile verilmesi önerilir; antrasiklin ile birlikte verilmesi önerilmez)
DCF (dosetaksel, sisplatin ve 5-FU)
DCF modifikasyonları Dosetaksel, oksaliplatin ve 5-FU Dosetaksel, karboplatin ve 5-FU
ECF
ECF modifikasyonları Epirubisin, oksaliplatin ve 5-FU Epirubisin, sisplatin ve kapesitabin Epirubisin, oksaliplatin ve kapesitabin
Fluoroprimidin (5-FU veya kapesitabin) ve sisplatin
Fluoroprimidin(5-FU veya kapesitabin) ve oksaliplatin
Fluoroprimidin(5-FU) ve irinotekan
Paklitaksel ve sisplatin veya karboplatin
Dosetaksel ve sisplatin
Dosetaksel ve irinotekan
Fluoroprimidin (5-FU veya kapesitabin)
Dosetaksel veya paklitaksel

¹: İki ilaçlı rejimler önerilmektedir. 3 ilaçlı rejimler performans skoru iyi medikal olarak fit olan hastalara verilmelidir.

2.9 Mide Kanserinde Prognosa Etki Eden Faktörler

2.9.1 Hasta ile ilişkili faktörler

Yaş: Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir ve genellikle 60 yaşın üzerinde zirve yapmaktadır (81) . Yapılan bazı çalışmalarda yaşın önemli bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmışken (82,83) bazı çalışmalarda ise yaşın prognoz üzerine etkisi olduğu belirtilmiştir. Özellikle genç ve ileri yaş hastalarda prognozun kötü olduğu bulunmuştur. İleri yaş hastalarda prognozun kötü olmasının nedeni başka hastalıklarının olması ve ilerleyen yaşla birlikte yükselen perioperatif mortalite olarak belirtilmektedir (84,85) . Genç hasta grubundaki kötü prognozun nedenleri çoğu asemptomatik oldukları için tanının geç konulması, tümör histolojisinin undiferansiye olması ve hastalığın çok çabuk ilerlemesidir (86) .

Cinsiyet: Mide kanseri sağkalım çalışmalarının bir kısmı incelendiğinde bazılarında kadınlarda daha iyi bir prognoz olduğu gösterilmişken (87) bazı çalışmalarda bu konfirme edilememiştir (88) . Yapılmış bir çalışmada ise yaş açısından olgular incelendiğinde önemli bir farklılık gözlenmezken işe cinsiyet de eklendiğinde yaşlı erkekler ve genç kadınların prognoz açısından olumsuz riske sahip oldukları gözlenmiştir (89) .

2.9.2 Tümör ile ilişkili faktörler

Tümör Büyüklüğü: Tümör boyutunun etkili bir prognostik faktör olması tartışmalıdır (14) . Tümör hacmi ile ilgili yapılan incelemelerin bazılarında hacmin prognoz üzerinde önemli bir faktör olduğu belirtilirken (90-92) bazı çalışmalarda ise tek başına bağımsız bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir (93) .

Tümör Yerleşimi: Proksimal tümörler daha büyük boyutlarda olması, giderek sıklığının artması, daha derin invazyon yapması ve lenf nodu metastazının daha sık olması nedeniyle distal tümörlere göre daha kötü prognozludur (94) . Proksimal yerleşimli mide kanserlerinin sol gastrik arter çevresindeki lenfatikler yolu ile çölyak lenf düğümlerine erken yayılım yapabildikleri ve tanı konulduğu anda daha ileri evrede oldukları bildirilmiştir (95) . Ek olarak anöplonidinin de proksimal lezyonlarda daha sık görülmesi bu tümörlerin daha saldırgan yapıda olduklarını

gösterebilir (96) . Antral bölge tümörlerinin pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi iyi prognozda etkili olabilir (97) .

Histolojik tip (Diferansiyasyon derecesi ve makroskopik tip): Tümörün histolojik tipi önemli prognostik faktörler arasındadır. Lauren sınıflamasına göre diffüz tip tümörler intestinal tip tümörlerden daha kötü prognoza sahiptir (98) . Hücrel diferansiyasyon derecesine göre iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere kıyasla prognozları daha iyidir (99) .

Perinöral, lenfatik ve vasküler invazyon: Yapılan bir çalışmada mide kanserinde perinöral invazyon insidansının yüksek olduğu ve bunun hastalığın progresyonundan sorumlu olduğu belirtilmiştir. Bu da kötü prognoz açısından yüksek riskli hastaların saptanmasında ek bilgi sağlayabilmektedir (100) . Türkiye’de yapılmış bir çalışmada da perinöral invazyon varlığının küratif rezeksiyon yapılan hastalarda artmış klinik evre ve hızlı ilerleyen hastalık ile birlikte olduğu ve küratif rezeksiyon yapılan hastalarda kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (101) . Lenfatik ve venöz invazyonun da kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,102) .

Lenf nodu tutulumu: Birçok çalışmada lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik faktör olarak ortaya konulmuştur (103) . Lenf nodu (LN) tutulumu sağkalımı çok belirgin etkilemektedir. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda %50 iken LN (+) olgularda %10'a düşmektedir (104) . Birçok araştırmada LN metastazının yanı sıra metastatik LN sayısının önemi vurgulanmaya başlanmıştır (105) . Union International Contre le Cancer standartlarına göre mide kanserinin yeterli evrelenebilmesi amacıyla en az 15 lenf nodunun çıkarılarak değerlendirilmesi gereklidir (106) . LN tutulumu açısından önemli bir prognostik faktör de metastatik LN sayısının toplam çıkarılan LN sayısına oranıdır (107) . Bu oran metastatik lenf nodu oranı (RML) olarak belirtilmektedir. Yapılan sağkalım analizlerinde RML bağımsız bir faktör olarak sağkalımda etkili bulunmuştur (108) .

Tümörün evresi: Prognostik faktörler içinde en önemlisi tümörün evresidir. Hastalığın evrelenmesi ile erken karsinomlu hastaların iyi sağkalım sonuçları kadar ilerlemiş karsinomlu hastaların kötü prognozlarının da kanıtlanmasını sağlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır (109,110) . Mide kanseri prognozunda patolojik evrelemenin önemi daha önce yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (111,112) .

Yapılan bir çalışmada uzun sağkalımı olan grupla kısa sağkalımı olan grup arasındaki en anlamlı değişken patolojik T ve patolojik N olarak gösterilmiştir (113).

2.9.3 Tedavi ile ilgili faktörler

Cerrahi: Küratif rezeksiyon en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (111). Küratif cerrahide amaç bütün tümörü çıkarmaktır (114). Lokal kontrolü sağlamadaki yetersizlik yetersiz LN diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Japonya'da radikal lenf bezi diseksiyonu tedavinin önemli bölümüdür. Yapılan retrospektif çalışmalarda sağkalım ile D2 diseksiyon arasında ilişki olduğu ve sağkalımda bağımsız faktör olduğu bildirilmiştir. D2 diseksiyon küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın sağkalımı olumlu şekilde arttırmaktadır. D2 diseksiyon yapılan gastrektomilerde morbidite Japon çalışmalarında %2-3 olarak bildirilmiştir. Batı kaynaklı çalışmalarda ise D2 diseksiyonunun yararlı etkileri Japon çalışmaları ile çelişkiler göstermektedir. Daha yüksek morbidite ve mortalite oranları bildirilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda batı kaynaklı uzman merkezlerde yapılan çalışmalarda da Japon çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan Japonya ve diğer ülkelere ait nonrandomize çalışmalarda D2 diseksiyonunun sağkalımda etkili olduğu kuvvetle desteklenmektedir (115).

2.9.4 Genetik ve Biyolojik Prognostik Faktörler:

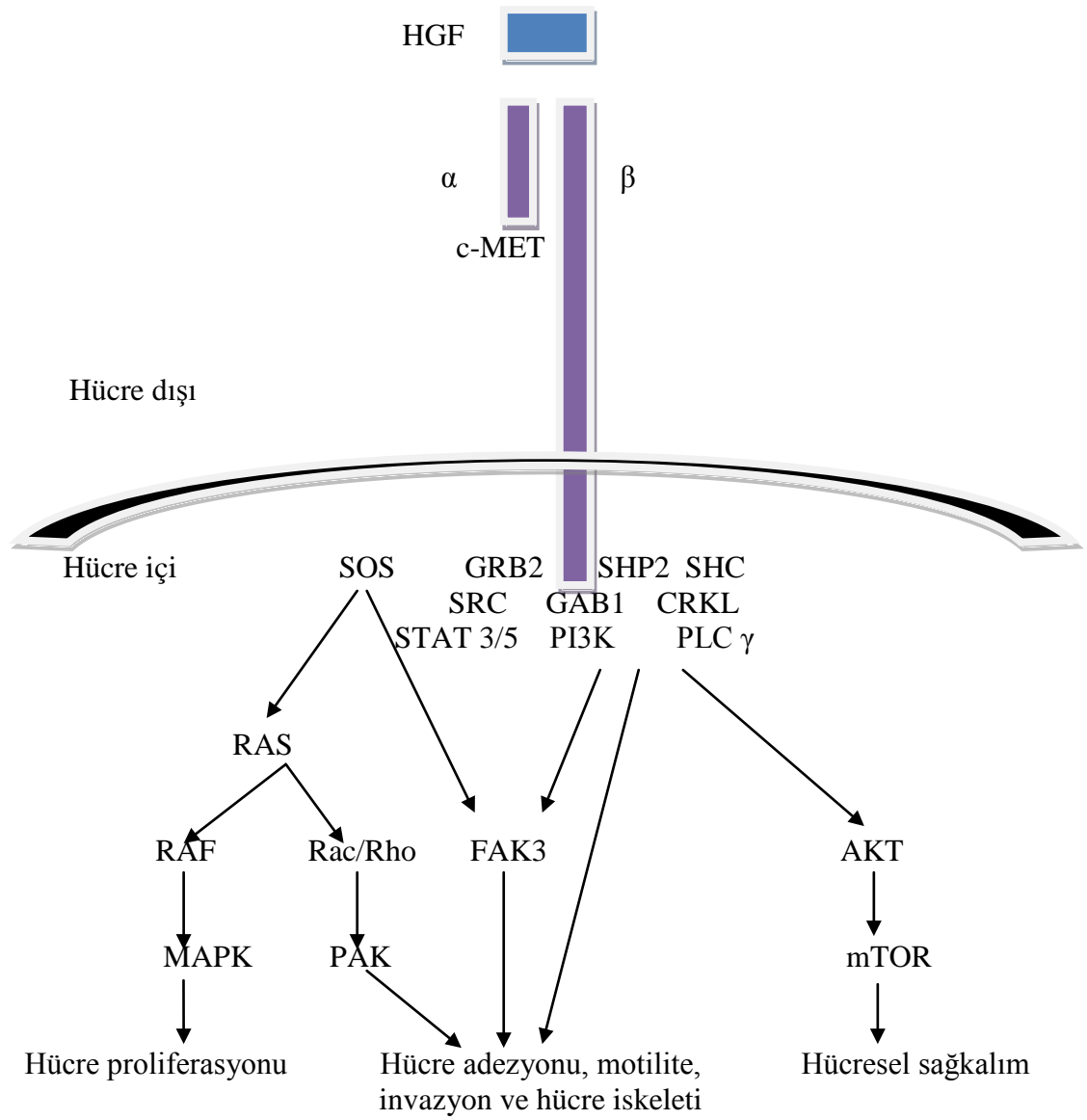
Mide kanseri gelişimi onkogen, tümör supresör gen, DNA tamir genleri, hücre siklus düzenleyicileri ve sinyal moleküllerinin genetik ve epigenetik değişikliklerini içeren karmaşık ve çok basamaklı bir süreçtir (1). Aşağıda mide kanseri gelişiminde etkisi olduğu bildirilen bazı onkogenler ve prognoz üzerine etkilerinden bahsedilmiştir.

Human epitelyal growth faktör reseptörü-2 (HER-2, ErbB-2, c-erbB2 veya Her2/neu): HER-2 protein geni 17. kromozom üzerinde bulunan bir protoonkogendir. HER-2 geni HER (HER 1-4) ailesi üyesi olan transmembran tirozin kinaz reseptör proteinini kodlar. HER-2 hücrenin proliferasyonunu, diferansiasyonunu ve yaşamasını sağlayan sinyallerin iletilmesini düzenler. HER-2 amplifikasyonun ve

overekspresyonun tümörögenезisin başlatıcısı olduğu ve birçok kanserin patogeneğinde yer aldığı belirtilmiştir. HER-2 amplifikasyonu meme kanserinde bulunduktan sonra mide kanserinde de tanımlanmıştır. Mide adenokarsinomunda HER-2 overekspresyon sıklığı japon serilerinde %12 diğer eski çalışmalarda %22,1 olarak belirtilmiştir (2) . HER-2 overekspresyonun intestinal tip kanserlerde ve kardial-GÖB’de midenin diğer bölümlerine göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (116-118) . Yapılmış olan bazı çalışmalarda HER-2’nin kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu konuyla ilgili sonuçlar tartışmalıdır. (118,119).

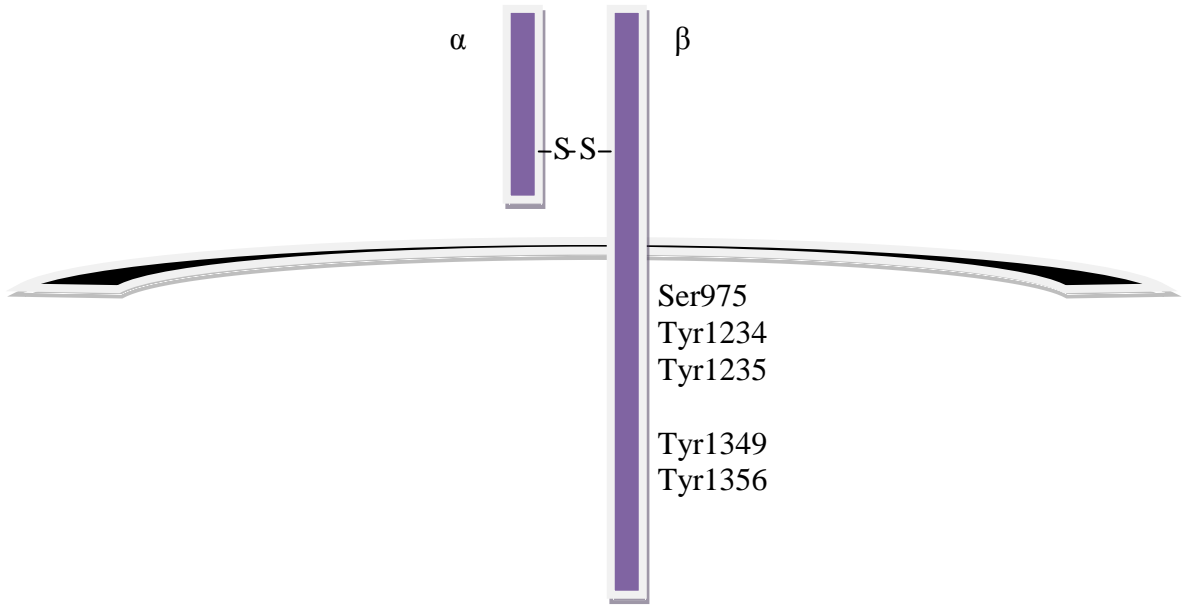
Hepatosit büyüme faktörü (HGF):

HGF karaciğer ve plasentanın normal gelişiminde, nöral gelişimde, morfogenezde çeşitli organların ayrılaşmasında ayrıca böbrek ve akciğer rejenerasyonunda rolü olan bir sitokindir. HGF bir alfa zinciri ile serin-proteaz aktivitesi gösteren bir beta zincirinden oluşmaktadır. HGF mezeneşimal hücrelerden salgılandıktan sonra c-Met ifade eden epitelyal hücreleri endokrin ve/ veya parakrin yollarla etkilemektedir. HGF c-Met reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır. Hepatositler için bir büyüme faktörü olduğu gibi fibroblast kökenli hücrelerde motilite faktörü veya yayılma/saçılım faktörü (scatter factor) olarak etki gösterdiği tanımlanmıştır. HGF/c-Met sinyal ileti yolağının aktivasyonunun proliferasyon, yaşam süresi, anjiogenezis, yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu, yayılım, motilite, invazyon, morfogenezde dallanma gibi pek çok hücrenel yanıtı neden olabileceği gösterilmiştir (Şekil 2.1). Kanser hücrelerinin HGF ile stimülasyonu, hücre büyümesini ve çoğalmasını, hücre hareketini artırır. HGF ile uyarılan hücre büyümesi ve motilitesi HGF’nin reseptörü olan c-Met’in hücre içinde pek çok sinyal ileti yolağını aktive etmesi ile gerçekleşmektedir. HGF morfojenik ve anjiogenik etkileri ile karaciğer, böbrek ve akciğer gibi organların rejenerasyonunda rol oynamaktadır. HGF’nin renal epitelyal hücrelerde, mide epitelyal hücreleri, podosit, miyosit, serebellar nöronlar, saç folikülleri, plazma hücreleri, endotelyal hücreler ve hepatositlerde antiapoptotik etkili olduğu bildirilmektedir (6,120,121) . Klinik olarak HGF ekspresyonu c-Met ekspresyonu ile anlamlı olarak ilişkilidir. Artmış HGF ve c-Met peritoneal yayılım ile ilişkilidir. Bu yüzden HGF/c-Met yolağının blokajı peritoneal yayılımı olan hastaların tedavisinde faydalı olabilir (122) .



Şekil 2.1 HGF ve c-Met ilişkisi (123).

Mezenkimal epitelyal transition faktör (c-Met): C-Met tirozin kinaz reseptör (RTK) ailesindedir ve HGF'nin reseptörüdür. RTK'lar N-terminali içeren bir ekstrasellüler alan, bir adet transmembranal alfa heliks ve tirozin kinaz aktivitesi gösteren bir adet sitozolik C ucundan oluşur. C-Met ilk olarak kimyasal karsinogene (N-metil N'-nitro-N nitrozoguanidin) maruz bırakılmış insan osteosarkom hücre hattında (HOS-human osteogenic sarcoma cell line) oluşan kromozomal translokasyonlardan bir füzyon proteini (Tpr/Met) olarak bulunmuştur (6,121) . C-Met disülfid bağıyla bağlı alfa-beta heterodimerik bir RTK'dır. İnsan c-Met geni 7. kromozomda (7q21-q31) lokalize ve 120 kb'dan daha büyük bir gendir. Matür c-Met heterodimeri glikozillenmiş ve tamamı hücre dışında yer alan alfa altbirimi ile büyükçe bir bölümü hücre dışında yer alan ve ayrıca membranal ve hücre içi tirozin kinaz aktivitesi gösteren bölümleri de olan beta altbirimlerinden oluşmaktadır (Şekil 2.2). Normal hücre fonksiyonlarının düzenlenmesine ek olarak c-Met'in pek çok tümörün gelişimi ve progresyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle c-Met'in yapısal aktivasyonuna neden olan mutasyonlar üzerinde durulmaktadır. C-Met'i aktive eden mutasyonların çoğu tirozin kinaz bölgesinde bulunmaktadır. Bu aktive edici mutasyonların yanı sıra HGF ve c-Met'in ifadelerindeki artışlar ve gen amplifikasyonları da HGF/c-Met sinyal ileti yolağının aktivasyonuna ve yayılma, anjiyogenezis, proliferasyon, motilitede artma, invazyon ve metastaza neden olabilmektedir. Kolorektal, tiroid, renal hücreli kanser, over, meme, pankreas, prostat, karaciğer, melanom ve mide kanserinin içinde bulunduğu birçok tümörde c-Met overekspresyonu ve amplifikasyonu gösterilmiştir (5,6,121,123) . C-met overekspresyon ve amplifikasyon sıklığı değişik yöntemlerle (immün floresan, IHK, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), Northern blot analiz ve Southern blot analiz) yapılan birçok çalışmada %18-82 arasında rapor edilmiştir. C-Met overekspresyonunun lokal invazyon ve uzak metastazla güçlü ilişkisi olduğu belirtilirken bazı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. C-Met'in onkogenez ve kanser progresyonundaki öneminden dolayı antikanser tedavide önemli bir hedef olarak düşünülmektedir (5,7,9) .



Şekil 2.2. C-Met reseptörünün yapısı (124) .

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve verilerin toplanması

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 2006-2011 yılları arasında mide kanseri tanısıyla başvurmuş ve Patoloji Anabilim Dalı'nda mide patoloji örneği olan 150 hasta alındı. Çalışmaya hastalık evrelemesi TNM sınıflandırması 7. edition (WHO-2010)'a göre yapılan evre 1-4 olan hastalar dahil edilirken neoadjuvan KT alan hastalar dahil edilmedi. Hastalık evresine göre postoperatif tedavi almamış ya da adjuvan olarak KT veya KRT alan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların verileri hasta dosyalarından, hastane sisteminden, nüfus kayıt sisteminden ve telefon ile hasta veya hasta yakınıyla görüşülerek elde edilmiş olup yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, Lauren sınıflaması, hastalık evresi, metastaz varlığı, PK, lokal invazyon, omental tutulum, tümör diferansiasyonu, lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu, tanı tarihi, KT-RT alıp almadığı, son durumu, ex ise ex tarihi ve son kontrol tarihleri kayıt edildi. Lenf nodu pozitif olan hastaların lenfovasküler invazyonu da pozitif olarak kabul edildi. Patoloji raporlarında diferansiasyon, Lauren sınıflaması, lenfovasküler invazyon bilgileri olmayan hastaların mevcut tümör preperatları bu parametreler açısından tekrar değerlendirildi. Cerrahi sonrası hastalık evresine göre uygun KT-RT alamadan ex olan veya KT-RT alıp almadığı bilgisine ulaşılamayan hastalar sağkalım analizlerine dahil edilmedi.

3.2. Preperatların oluşturulması, antikorla boyanması ve değerlendirilmesi

Mide kanseri nedeniyle cerrahi yapılan hastaların cerrahi materyal örnekleri ve cerrahi yapılmayan hastaların ise endoskopik biyopsi örneklerinden tümörü en iyi örnekleleyen dokuya ait %10'luk formalinde fikse, parafinde gömülü blokları seçildi. Seçilen bloklardan HER-2 antikor için hazırlanan 4 mikron kalınlıkta kesitler lamlara alınarak IHK boyama için oda ısısında bekletildi. Antikor olarak liyofilize fare monoklonal anti-human HER-2 (novocastra) ve c-Met (novocastra) antikorları kullanıldı. Boyama için Ventana marka cihaz kullanılarak aşağıdaki basamaklar sırasıyla uygulandı:

1.Kesitler ksilolde 20 dakika (dk.) bekletilerek deparafinize edildi.

2.C-Met antikoru için 90 dk., HER-2 antikoru için ise 30 dk. antijen retrieval uygulandı.

3.Primer antikor 2 saat titre edildikten sonra amplifiy uygulandı.

4.Hematoksilen ile 8 dk. karşıt boyama yapıldıktan sonra bluing reagent ile 4 dk muamele edildi.

5.Makineden çıkarılan slaytlar önce %70 etil alkol içinde 5 dk. sonra %80 etil alkol içinde 5 dk. ve en sonunda %100 etil alkol içinde 5dk. bekletildi.

6.Etil alkol içinde bekletilen slaytlar ksilen içerisinde alındı ve 10 dk. bekletildi.

7.10 dk. beklemeden sonra slaytlar çıkarıldı ve oda ısısında kurumaya bırakıldı.

8.Kuruyan slaytlar entellan ile kaplandı.

C-Met antikoru için 1/20 dilüsyon ve 90 dk. antijen retrieval HER-2 antikoru için 1/800 dilüsyon ve 30 dk. antijen retrieval kullanıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. IHK sırasında kullanılan antikorların özellikleri

Antikor	Ticari marka	Ürün kodu	Primer antikor	Dilüsyon Oranı	Antijen retrieval
c-Met	Novocastra	NCL-cMET	Mouse Mab	1/30	90 dk.
HER-2	Novocastra	NCL-CB11	Mouse Mab	1/800	30 dk.

Boyanan tüm preparatlar hastaların kliniğinden bilgisi olmayan bir patalog tarafından değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak meme dokusu kullanıldı. Sonuçlar HER-2 için Rüschoff ve ark.'nın yayınladığı 'HER2 testing in gastric cancer: a practical approach'daki skorlamaya göre yapıldı. Sonuçlar negatif (0), zayıf (1+), orta (2+) ve güçlü (3+) olarak belirtildi (Tablo 3.2). Sonucu 3+ olanlar HER-2 overekspresyonu açısından anlamlı olarak kabul edildi. Sonucu 2+ olan preparatlara FISH uygulanmadığı için overekspresyon açısından anlamlı kabul edilmedi.

Tablo 3.2. HER-2 ekspresyonuna göre skorlama kriterleri

Skor	Cerrahi spesmen boyanma paterni	Biyopsi spesmeni boyanma paterni	HER-2 overekspresyon değerlendirilmesi
0	Reaktivite yok veya tümör hücrelerinin <%10'unda membranöz reaktivite	Tümör hücrelerinin hiçbirinde reaktivite veya membranöz reaktivite yok	Negatif
1+	Tümör hücrelerinin \geq %10'unda soluk/silik membranöz reaktivite; hücrelerin membranlarının bazı kısımları reaktif	Boyanmış tümör hücre yüzdesine bakmaksızın tümör hücre kümelerinde soluk/silik membranöz reaktivite	Negatif
2+	Tümör hücrelerinin \geq %10'unda zayıf veya orta şekilde komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	Boyanmış tümör hücre yüzdesine bakmaksızın tümör hücre kümelerinde zayıf veya orta şekilde komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	Equivokal
3+	Tümör hücrelerinin \geq %10'unda güçlü şekilde komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	Boyanmış tümör hücre yüzdesine bakmaksızın tümör hücre kümelerinde güçlü şekilde komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	Pozitif

C-Met için membranöz ve sitoplazmik boyanma derecelerine göre bir skorlama sistemi oluşturuldu (Tablo 3.3). Buna göre 2 ve üzerinde skor alan tümör örnekleri overekspresyon açısından anlamlı kabul edildi.

Tablo 3.3. C-Met için sitoplazmik ve membranöz boyanma derecelerine göre skorlama

Boyanma özellikleri	Skor
Membran 3+ boyanma ve sitoplazma negatif, 1+, 2+ veya 3+ boyanma; membran 2+ ve sitoplazma 2+, 1+ veya negatif boyanma; sitoplazma 3+ ve membran negatif, 1+, 2+ veya 3+ boyanma	3
Membran 1+ ve sitoplazma 2+ boyanma; sitoplazma 2+ ve membran negatif boyanma.	2
Membran 1+ ve sitoplazma 1+ veya negatif boyanma	1
Membran negatif ve sitoplazma 1+ veya negatif boyanma	0

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Etik kurul karar no: LUT 12/119-09, Onay tarihi 07/11/12).

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 18.0 sürümü ile bilgisayar ortamında incelendi. Bulgular ortalama değer \pm standart sapma olarak verildi, bağımsız gruplar arasındaki oran karşılaştırmalarında ki-kare testi ve yerine göre Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier ve gruplar arası karşılaştırmalar log-rank testi ile yapıldı.

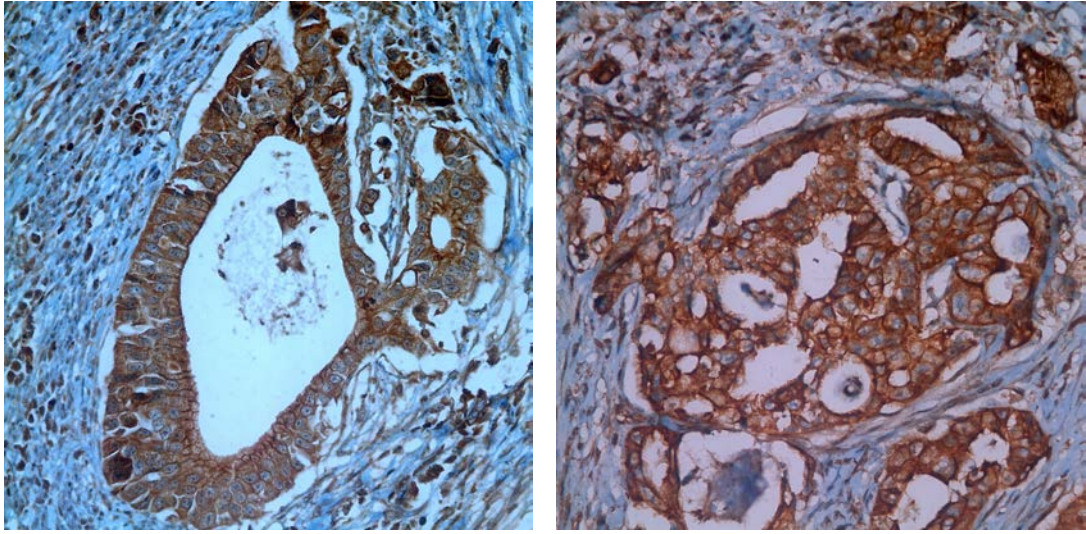
Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

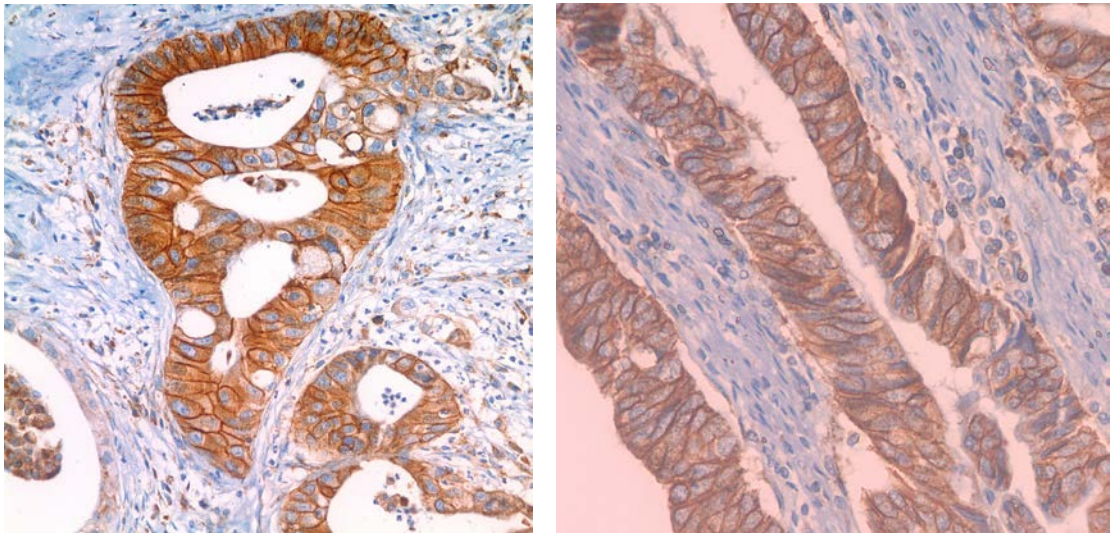
4.1. Genel özellikler

Çalışmaya alınan 150 hastanın tümör örnekleri HER-2 ve c-Met antikolarıyla boyandıktan sonra patoloğ tarafından değerlendirildi. Tümör örneklerinin 7'sinde boyama sırasında oluşan sorunlar nedeniyle değerlendirme yapılamadı. Geriye kalan 143 hastanın %67,8'i (97) erkek %32,2'si (46) kadındı. Ortalama tanı yaşı $57,3 \pm 13,0$ (28,0-90,0) yıld. Tümör hastaların %20,3'ünde (n=29) proksimal, %69,9'unda (n=100) distal geriye kalan %9,8'inde (n=14) ise diffüz yerleşimliyd. Hastaların %11,2'sinde (n=16) iyi, %28,0'ında (n=40) orta, %60,8'inde (n=87) az diferansiye tümör mevcuttu. Lauren sınıflamasına göre hastaların %31,5'i (n=45) diffüz, %49,7'si (n=71) intestinal ve %18,9'u (n=27) ise miks olarak sınıflandırıldı. AJCC/TNM klasifikasyon sistemine göre hastaların %6,3'ü (n=9) evre 1, %15,4'ü (n=22) evre 2, %43,4'ü (n=62) evre 3 ve %35,0'ı (n=50) evre 4 idi. Hastaların %35,0'ında (n=50) en az bir uzak metastaz vardı. Tüm hastalara bakıldığında 35 (%24,5) karaciğer metastazı, 13 (%9,1) peritoneal karsinomatozis, 5 kemik metastazı, 3 krukenberg tümörü, 4 akciğer metastazı veya lenfanjitik karsinomatozis, 3 virchow nodülü ve 1 kemik iliği metastazı bulunmaktaydı. Metastatik hastaların %70'inde (n=35) karaciğer metastazı; %26'sında peritoneal karsinomatozis mevcuttu. Lokal invazyon hastaların %8,4'ünde (n=12) omental tutulum ise hastaların %12,6'sında (n=18) bulunmaktaydı. 22 hastada metastatik hastalık olması ve 1 hastada pankrease invaze kitle bulunmasından dolayı 23 hasta opere edilmemişti. Opere edilen 120 hastanın cerrahi örnekleri tümör invazyon derinliğine (T) göre sınıflandırıldığında %5,8'i (n=7) T1, %5,8'i (n=7) T2, %21,7'si (n=26) T3 ve %66,7'si (n=80) ise T4'tü. Tümör örneklerinin %88,3'ünde (n=106) lenfovasküler invazyon bulunmaktaydı. 143 hastanın patoloji (endoskopik+cerrahi) örnekleri c-Met ve HER-2 ekspresyonu açısından değerlendirildi. C-Met hastaların %31,5'inde (n=45) 3+, %27,3'ünde (n=39) 2+, %10,5'inde (n=15) 1+ ve %30,8'inde (n=44) negatif olarak bulundu (Şekil 4.1). C-Met 2+ ve 3+ olanlar overekspresyon olarak kabul edildi ve c-Met overekspresyonu %58,7 (n=84) olarak saptandı. Çalışmaya alınan 143 hastanın %9,1'inde (n=13) HER-2 3+, %9,8'inde (n=14) 2+, %16,1'inde (n=23) 1+ ve

%65,0'ında (n=93) negatif olarak bulundu (Şekil 4.2). Sonucu 3+ olanlar HER-2 overekspresyonu açısından anlamlı olarak kabul edildi ve HER-2 overekspresyonu %9,1 olarak bulundu (Tablo 4.1). Cerrahi sonrası hastalık evresine göre uygun KT-RT alamadan ex olan veya KT-RT alıp almadığı bilgisine ulaşılamayan hastalar sağkalım analizlerine dahil edilmedi. Sağkalım analizi yapılabilen 102 hastanın ortalama sağkalımı $21,2 \pm 3,8$ ay olarak hesaplandı (Şekil 4.3).



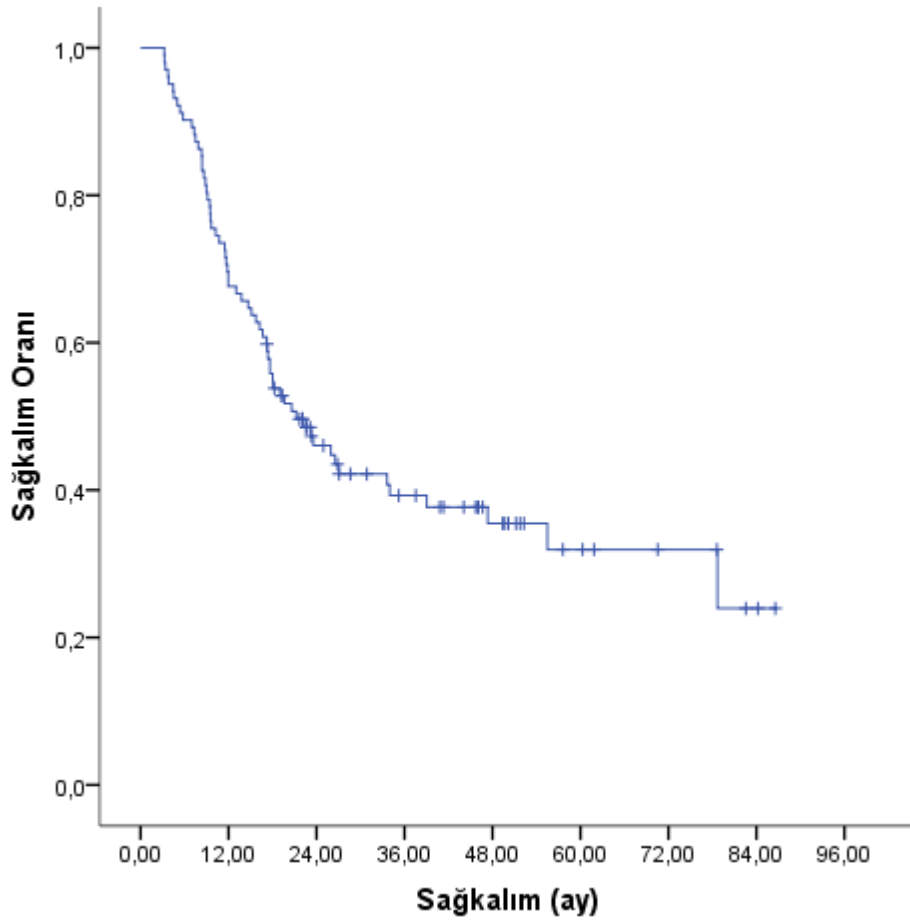
Şekil 4.1. C-Met için 3+ boyanma (X40 büyütme)



Şekil 4.2. HER-2 için 3+ boyanma (X40 büyütme)

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri ve yüzde dağılımları

Özellik	Hasta sayısı (n=143)	%
Yaş(yıl)	57,3±13,0	
Cinsiyet		
Erkek	97	67,8
Kadın	46	32,2
Tümör yerleşimi		
Proksimal	29	20,3
Distal	100	69,9
Diffüz	14	9,8
Tümör diferansiasyonu		
İyi	16	11,2
Orta	40	28,0
Az	87	60,8
Lauren sınıflaması		
Diffüz	45	31,5
İntestinal	71	49,7
Miks	27	18,9
Tümörün evresi (TNM)		
1	9	6,3
2	22	15,4
3	62	43,4
4	50	35,0
Metastaz		
Var	50	35,0
Yok	93	65,0
PK		
Var	13	9,1
Yok	130	90,9
Lokal invazyon		
Var	12	8,4
Yok	131	91,6
Omental tutulum		
Var	18	12,6
Yok	125	87,4
Tümör invazyon derinliği	n=120	
T1	7	5,8
T2	7	5,8
T3	26	21,7
T4	80	66,7
Lenfovasküler invazyon	n=120	
Var	106	88,3
Yok	14	11,7
C-Met ekspresyonu		
Negatif	44	30,8
1+	15	10,5
2+	39	27,3
3+	45	31,5
Overekspresyon (2+ ve 3+)	84	58,7
HER-2 ekspresyonu		
Negatif	93	65,0
1+	23	16,1
2+	14	9,8
3+ (overekspresyon)	13	9,1
Ortanca sağkalım (ay)	n=102 21,2±3,8	

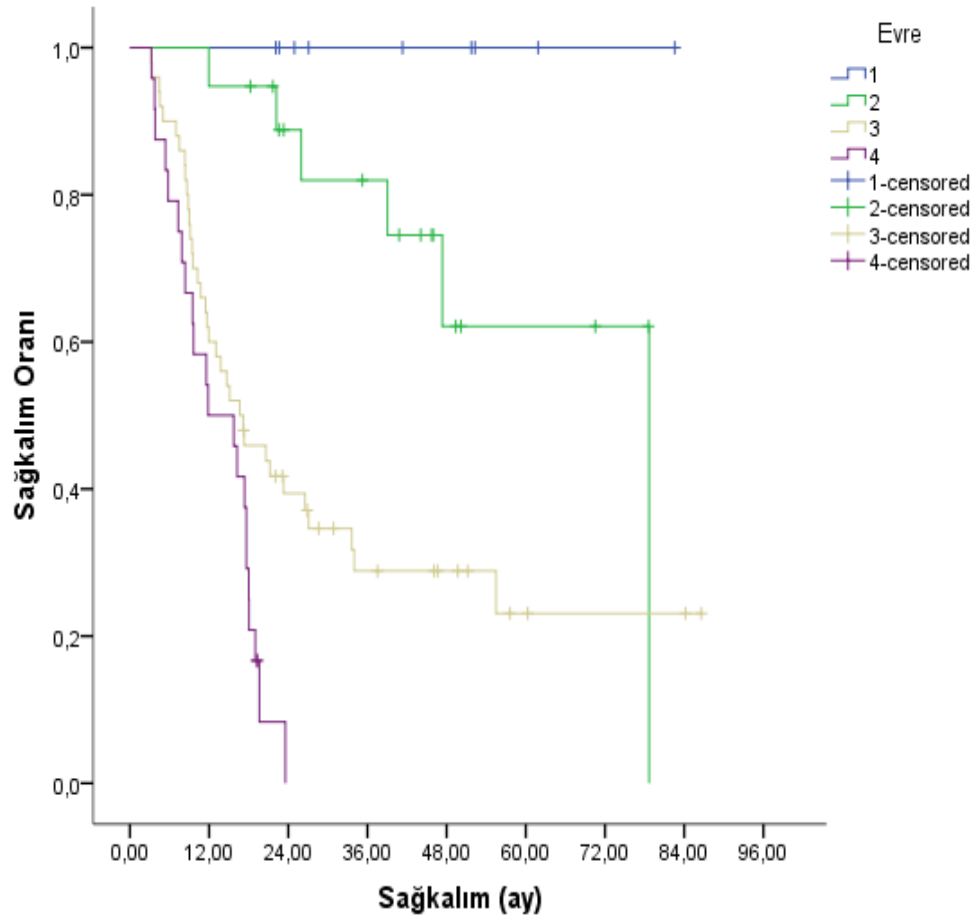


Şekil 4.3. Sağkalım analizi yapılan 102 hastanın sağkalım eğrisi

Sağkalım analizi yapılan hastaların %8,7'si (n=9) evre 1, %18,4'ü (n=19) evre 2, %48,5'i (n=50) evre 3 ve %24,3'ü (n=25) evre 4'tü. Evre 1'deki hastaların hepsi yaşamaktaydı. Hastalık evresi arttıkça sağkalım anlamlı şekilde azalmaktaydı ($p < 0,001$). Evrelere göre ortanca sağkalım ve 1-3-5 yıllık sağkalım tablosu ve eğrisi aşağıdadır.

Tablo 4.2: Evrelere göre ortanca ve 1-3-5 yıllık sağkalım

Evre (n=102)	1 yıllık sağkalım yüzdesi (standart sapma)	3 yıllık sağkalım yüzdesi (standart sapma)	5 yıllık sağkalım yüzdesi (standart sapma)	Ortanca sağkalım (ay)	P değeri
1 (n=9)	100 (-)	100 (-)	100 (-)	61,87+	<0,001
2 (n=19)	95 (5)	82 (10)	62 (15)	78,60+	
3 (n=50)	60 (7)	29 (7)	23 (8)	16,7	
4 (n=24)	50 (10)	-	-	11,9	



Şekil 4.4: Sağkalım analizi yapılan hastaların evrelere göre sağkalım eğrisi

4.2. C-Met overekspresyonuna göre hastaların özellikleri

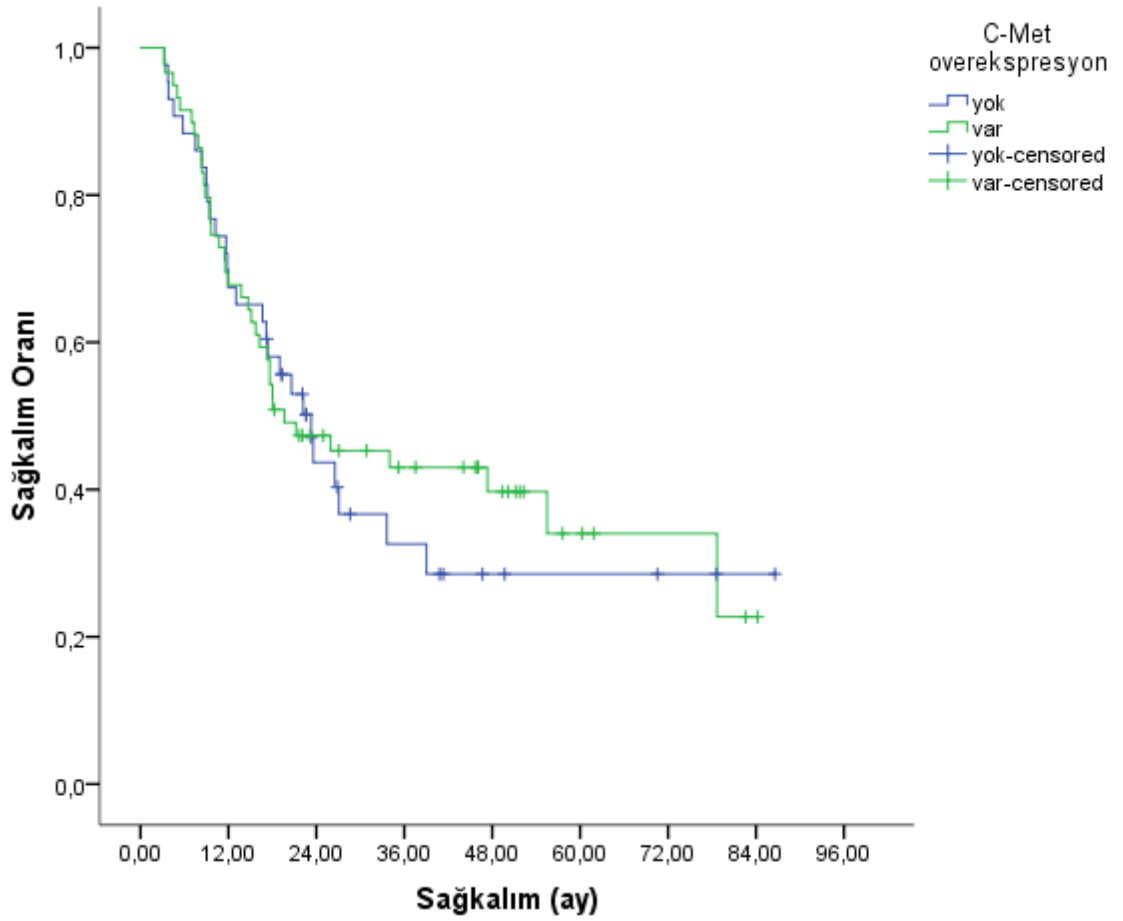
C-Met overekspresyonu olan hastaların ortalama tanı yaşı $58,9 \pm 12$ yıl overekspresyon olmayanların ise $55,0 \pm 14,2$ yıl idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,84$). C-met overekspresyonu olan 84 hastanın %70,2'si ($n=59$) erkek %29,8'i ($n=25$) kadındı. C-Met overekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,462$). C-Met overekspresyonu olan hastaların %22,6'sında ($n=19$) proximal, %66,7'sinde ($n=56$) distal ve %10,7'sinde ($n=9$) diffüz yerleşimli tümör mevcuttu. Gruplar arasında tümör yerleşimi dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,595$). C-met overekspresyonu olan hastaların %11,9'unda ($n=10$) iyi, %25,0'ında ($n=21$) orta ve %63,1'inde ($n=53$) az diferansiye

tümör mevcuttu. Gruplar arasında tümör diferansiasyonunun dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,636$). Lauren sınıflamasına göre bakıldığında c-Met overekspresyonu olanların %31,0'ı ($n=26$) diffüz, %53,6'sı ($n=45$) intestinal ve %15,5'i ($n=13$) miks tipteydi. Gruplar arasında lauren sınıflamasının dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,387$). C-Met overekspresyonu olanların %7,1'i ($n=6$) evre 1, %16,7'si ($n=14$) evre 2, %40,5'si ($n=34$) evre 3 ve %35,7'si ($n=30$) evre 4 tümördü. Gruplar arasında evrelerin dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,832$). Evre 1'de %66,7 ($n=6$) , evre 2'de %63,6 ($n=14$), evre 3'te %54,8 ($n=34$) ve evre 4'te %60,0 ($n=30$) c-Met overekspresyonu mevcuttu. C-Met overekspresyonu olanların %35,7'sinde ($n=30$) uzak metastaz, %7,1'inde ($n=6$) PK, %9,5'inde ($n=8$) lokal invazyon ve %14,3'ünde ($n=12$) omental tutulum bulunmaktaydı. Gruplar arasında uzak metastaz, PK, lokal invazyon ve omental tutulumun dağılım oranları açısından anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla, $p=0,823$; $p=0,334$; $p=0,560$ ve $p=0,465$). 143 hastanın 120'si opere edilmiş 23'ü metastatik ve pankrease invaze tümör olması nedeniyle opere edilmemişti. Bu yüzden tümör invazyon derinliği (T) açısından 120 hasta değerlendirilebildi. Bu 120 hastanın %59,2'sinde ($n=71$) c-Met overekspresyonu mevcuttu. C-Met overekspresyon olanların %7,0'ı ($n=5$) T1, %5,6'sı ($n=4$) T2, %21,1'i ($n=15$) T3 ve %66,2'si ($n=47$) T4 tümördü. Gruplar arasında T'nin dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,924$). C-Met overekspresyonu olanların %87,3'ünde ($n=62$) lenfovasküler invazyon mevcuttu. Gruplar arasında lenfovasküler invazyon dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,678$). C-Met overekspresyonu olanların %13,1'inde ($n=11$) HER-2 3+, %10,7'sinde ($n=9$) HER-2 2+, %19,0'ında ($n=16$) HER-2 1+ iken %57,1'inde ($n=48$) HER-2 negatifti. HER-2 3+ olanların ($n=13$) %84,6'sında ($n=11$) c-Met overekspresyonu da mevcuttu ve HER-2 negatif, 1+ ve 2+ olanlara göre c-Met overekspresyon oranı istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p=0,014$). C-Met overekspresyonu olan hastalarda sağkalım $19,6\pm 7,4$ ay overekspresyon olmayanlarda $23,3\pm 3,0$ aydı (Tablo 4.3). Gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,711$) (Şekil 4.5).

Tablo 4.3 C-Met overekspresyonuna göre hastaların özellikleri

Özellik	c-Met overekspresyonu var (yüzde) (n=84)	c-Met overekspresyonu yok (yüzde) (n=59)	P değeri
Yaş (yıl)	58,9±12,0	55,0±14,2	0,084
Cinsiyet			
Erkek	59 (70,2)	38 (64,4)	0,462
Kadın	25 (29,8)	21 (35,6)	
Tümör yerleşimi			
Proksimal	19 (22,6)	10 (16,9)	0,595
Distal	56 (66,7)	44 (74,6)	
Diffüz	9 (10,7)	5 (8,5)	
Tümör diferansiasyonu			
İyi	10 (11,9)	6 (10,2)	0,636
Orta	21 (25,0)	19 (32,2)	
Az	53 (63,1)	34 (57,6)	
Lauren sınıflaması			
Diffüz	26 (31,0)	19 (32,2)	0,387
İntestinal	45 (53,6)	26 (44,1)	
Miks	13 (15,5)	14 (23,7)	
Tümörünevresi (TNM)			
1	6 (7,1)	3 (5,1)	0,823 ¹
2	14 (16,7)	8 (13,6)	
3	34 (40,5)	28 (47,5)	
4	30 (35,7)	20 (33,9)	
Metastaz			
Var	30 (35,7)	20 (33,9)	0,823
Yok	54 (64,3)	39 (66,1)	
PK			
Var	6 (7,1)	7 (11,9)	0,334
Yok	78 (92,9)	52 (88,1)	
Lokal invazyon			
Var	8 (9,5)	4 (6,8)	0,761
Yok	76 (90,5)	55 (93,2)	
Omental tutulum			
Var	12 (14,3)	6 (10,2)	0,465
Yok	72 (85,7)	53 (89,8)	
Tümörinvazyon derinği	n=71	n=49	
T1	5 (7,0)	2 (4,1)	0,820 ¹
T2	4 (5,6)	3 (6,1)	
T3	15 (21,1)	11 (22,4)	
T4	47 (66,2)	33 (67,3)	
Lenfovasküler invazyon	n=71	n=49	
Var	62 (87,3)	44 (89,8)	0,678
Yok	9 (12,7)	5 (10,2)	
HER-2 ekspresyonu			
Negatif	48 (57,1)	45 (76,3)	0,014¹
1+	16 (19,0)	7 (11,9)	
2+	9 (10,7)	5 (8,5)	
3+	11 (13,1)	2 (3,4)	
n=59	n=43		
Ortanca sağkalım (ay)	19,6±7,4	23,3±3,0	0,711

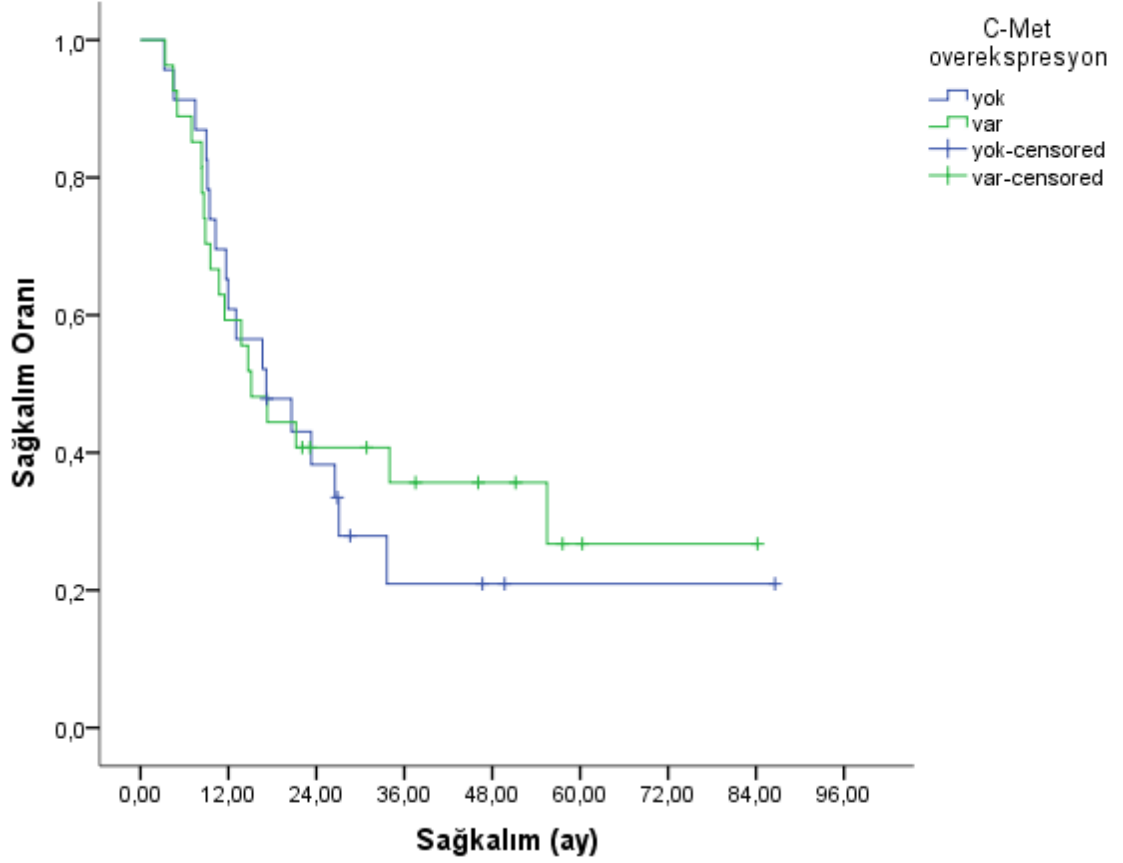
¹: Mann-Whitney U testi kullanıldı.



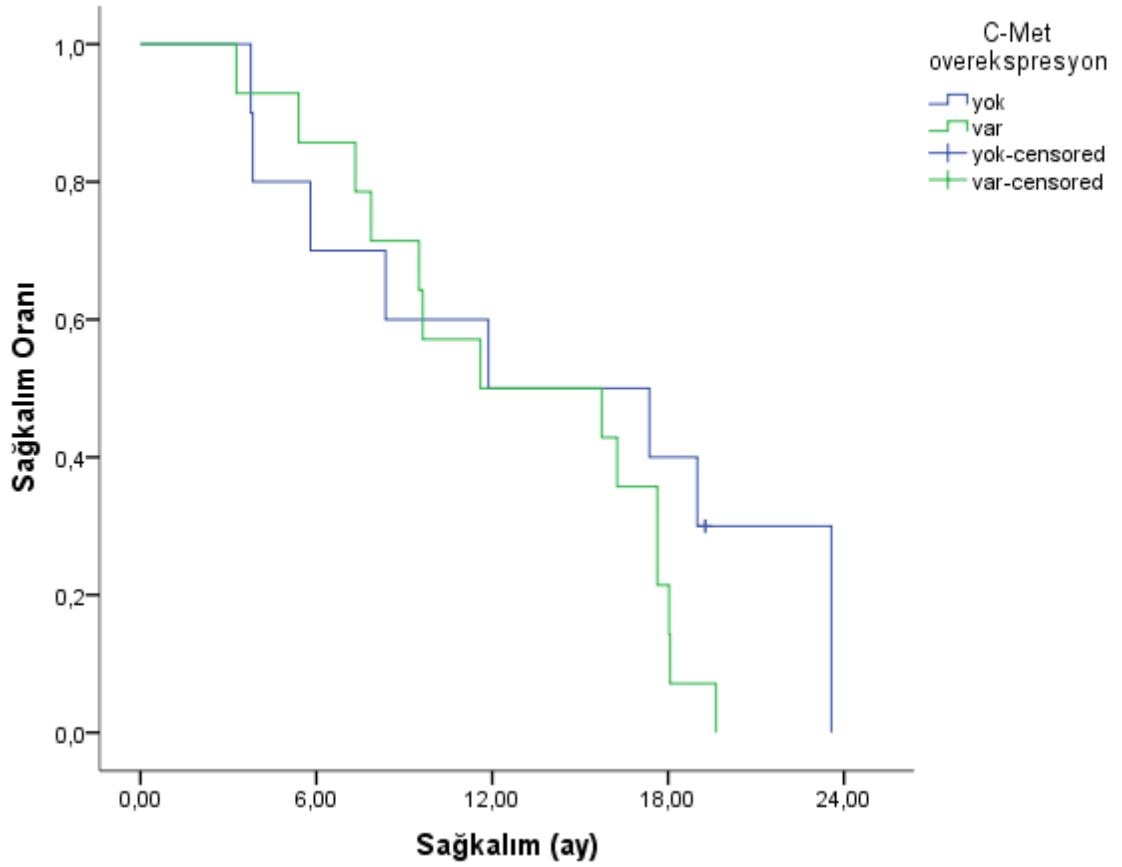
Şekil 4.5 Sağkalım analizi yapılan hastaların c-Met overekspresyonuna göre sağkalım eğrisi

Evre 1, 2, 3 ve 4'teki c-Met overekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında sağkalım açısından fark olup olmadığına bakıldı. Ancak evre 1'deki bütün hastaların yaşıyor olması ve evre 2'de ortancaya ulaşamaması nedeniyle değerlendirme yapılamadı. Evre 3'te c-Met overekspresyonu olanlarda ortalama sağkalım $15,1 \pm 3,1$ ay, c-Met overekspresyonu olmayanlarda ise $17,2 \pm 5,8$ ay iken evre 4'te c-Met overekspresyonu olanlarda ortalama sağkalım $11,6 \pm 5,7$ ay c-Met overekspresyonu olmayanlarda ise $11,9 \pm 7,1$ ay olarak bulundu. Hem evre 3 hem de evre 4'te c-Met

overekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,706$ ve $p=0,229$).



Şekil 4.6: Sağkalım analizi yapılan ve c-Met overekspresyonu olan ve olmayan evre 3 hastaların sağkalım eğrisi



Şekil 4.7: Sağkalım analizi yapılan ve c-Met overekspresyonu olan ve olmayan evre 4 hastaların sağkalım eğrisi

4.3. HER-2'ye göre hastaların özellikleri

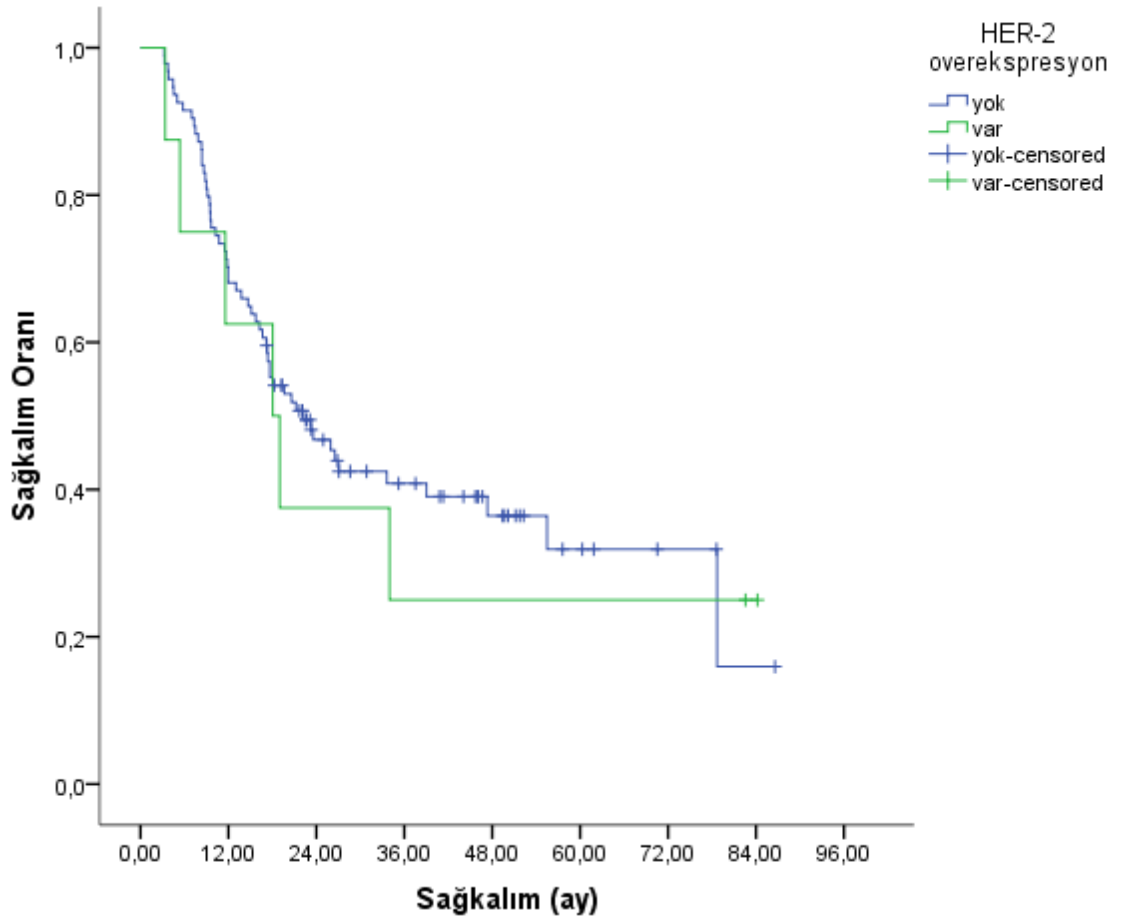
HER-2 3+ olanlar HER-2 overekspresyon açısından anlamlı olarak kabul edildi. HER-2 overekspresyonu olanların ortalama tanı yaşı $60,7 \pm 14,5$ yıl overekspresyon olmayanların ise $57,0 \pm 12,9$ yıldır. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,330$). HER-2 overekspresyonu olan hastaların %92,3'ü ($n=12$) erkek %7,7'si ($n=1$) kadındır. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p=0,061$). HER-2 overekspresyonu olan tümörlerin %38,5'i ($n=5$) proximal, %61,5'i ($n=8$) distal yerleşimliydi ancak diffüz yerleşimli tümör yoktu. Gruplar arasında tümör yerleşiminin dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

(p=0,144). HER-2 overekspresyonu olanların %76,9'u (n=10) orta-iyi, %23,1'i (n=3) az diferansiye tümördü. HER-2 overekspresyonunun dağılım oranı orta-iyi diferansiye tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı (p=0,003). HER-2 overekspresyonu olanların %84,6'sı (n=11) intestinal %15,4'ü (n=2) ise diffüz+miks tip tümördü. HER-2 overekspresyonunun dağılım oranı intestinal tip tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı (p=0,008). HER-2 overekspresyonu olanların %7,7'si (n=1) evre 1, %30,8'i (n=4) evre 3 ve %61,5'i (n=8) evre 4 tümör iken evre 2 tümör mevcut değildi. HER-2 overekspresyonu olan grupta ileri evre (evre 4) tümör oranı istatistiksel olarak daha fazlaydı (p=0,045). HER-2 overekspresyonu olanların %61,5'inde uzak metastaz, %15,4'ünde (n=2) PK, %15,4'ünde (n=2) omental tutulum varken lokal invazyon hiçbir hastada yoktu. Gruplar arasında uzak metastaz, PK, lokal invazyon ve omental tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0,063; p=0,335; p=0,252 ve p=0,750). 143 hastanın 23'ü opere edilmemişti bu yüzden tümör invazyon derinliği (T) açısından 120 hasta değerlendirilebildi. Bu 120 hastanın 8'inde (%6,7) HER-2 overekspresyonu mevcuttu. HER-2 overekspresyonu olanların %12,5'i (n=1) T1, %25'i (n=2) T3 ve %62,5'i (n=5) T4 iken T2 tümör yoktu. Gruplar arasında T'nin dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,748). HER-2 overekspresyonu olanların %87,5'inde (n=7) lenfovasküler invazyon mevcut olup gruplar arasında lenfovasküler invazyon dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=1,000). HER-2 overekspresyonu olanların %84,6'sında (n=11), HER-2 overekspresyon olmayanların ise %56,2'sinde (n=73) c-Met overekspresyonu mevcuttu. HER-2 overekspresyonu olan grupta c-Met overekspresyon oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p=0,047). Sağkalım analizi yapılan HER-2 overekspresyonu olan hastalarda sağkalım 18,1±5,2 ay overekspresyon olmayanlarda 22,2±4,1 aydı (Tablo 4.4). Gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,774) Şekil 4.8) .

Tablo 4.4 HER-2 overekspresyonuna göre hastaların özellikleri

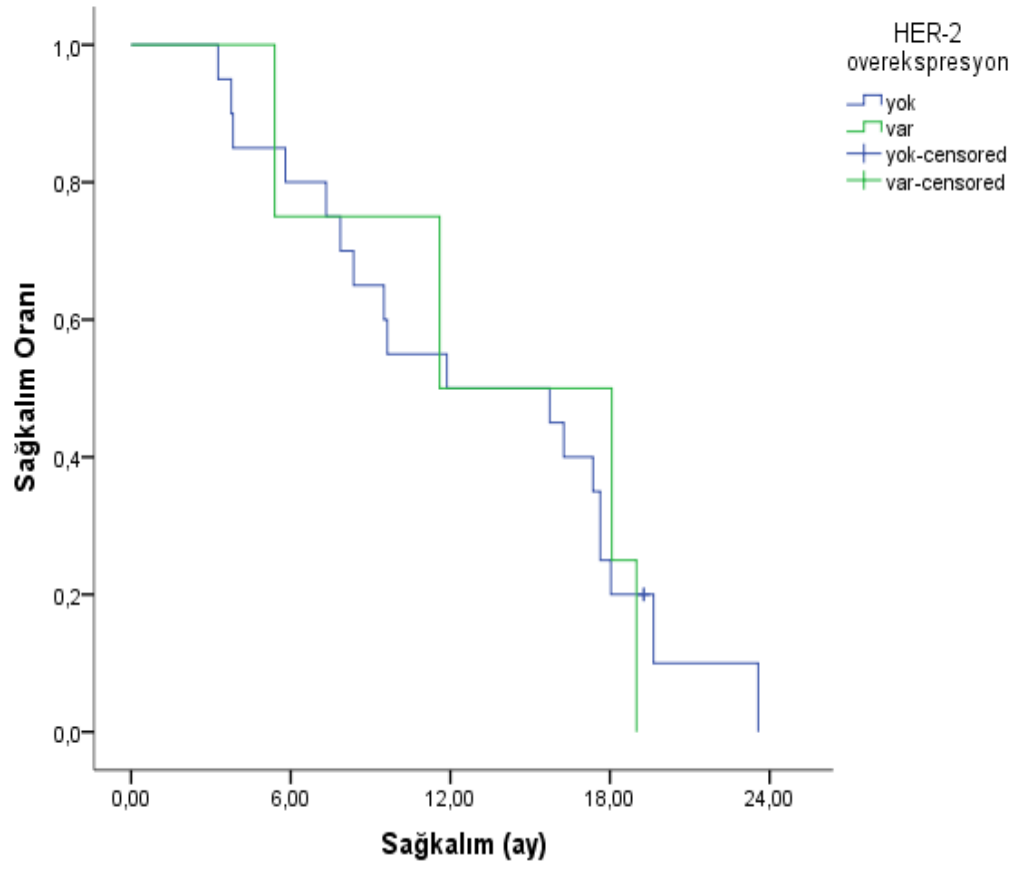
Özellik	HER-2 overekspresyonu var (yüzde) (n=13)	HER-2 overekspresyonu yok (yüzde) (n=130)	P değeri
Yaş (yıl)	60,7±14,5	57,0±12,9	0,330
Cinsiyet			
Erkek	12 (92,3)	85 (65,4)	0,061
Kadın	1 (7,7)	45 (34,6)	
Tümör yerleşimi			
Proksimal	5 (38,5)	24 (18,5)	0,144
Distal	8 (61,5)	92 (70,8)	
Diffüz	-	14 (10,8)	
Tümör diferansiasyonu			
Orta-iyi	10 (76,9)	46 (35,4)	0,003
Az	3 (23,1)	84 (64,6)	
Lauren sınıflaması			
Diffüz+miks	2 (15,4)	70 (53,8)	0,008
İntestinal	11 (84,6)	60 (46,2)	
Tümörün evresi (TNM)			
1	1 (7,7)	8 (6,2)	0,045¹
2	-	22 (16,9)	
3	4 (30,8)	58 (44,6)	
4	8 (61,5)	42 (32,3)	
Metastaz			
Var	8 (61,5)	42 (32,3)	0,063
Yok	5 (38,5)	88 (67,7)	
PK			
Var	11 (8,5)	2 (15,4)	0,335
Yok	119 (91,5)	11 (84,6)	
Lokal invazyon			
Var	-	12 (9,2)	0,252
Yok	13 (100)	118 (90,8)	
Omental tutulum			
Var	2 (15,4)	16 (12,3)	0,669
Yok	11 (84,6)	114 (87,7)	
Tümör invazyon derinliği	n=8	n=112	
T1			0,776 ¹
T2	1 (12,5)	6 (5,4)	
T3	-	7 (6,3)	
T4	2 (25,0)	24 (21,4)	
	5 (62,5)	75 (67,0)	
Lenfovasküler invazyon	n=8	n=112	
Var			1,000
Yok	7 (87,5)	99 (88,4)	
	1 (12,5)	13 (11,6)	
c-Met overekspresyonu			
Var	11 (84,6)	73 (56,2)	0,047
Yok	2 (15,4)	57 (43,8)	
Ortanca sağkalım (ay)	n=8 18,1±5,2	n=94 22,2±4,1	0,774

¹Mann-Whitney U testi kullanıldı.



Şekil 4.8 Sağkalım analizi yapılan hastaların HER-2 overekspresyonuna göre sağkalım eğrisi

Evre 1, 2, 3 ve 4'teki HER-2 overekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında sağkalım açısından fark olup olmadığına bakıldı. Ancak evre 1'deki bütün hastaların yaşıyor olması ve evre 2 ve 3'te HER-2 pozitif hasta olmaması veya az hasta olması nedeniyle değerlendirme yapılamadı. Evre 4'te HER-2 overekspresyonu olanlarda ortalama sağkalım $11,6 \pm 6,3$ ay HER-2 overekspresyonu olmayanlarda ise $11,9 \pm 6,8$ ay olarak bulundu. Evre 4'te HER-2 overekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,969$).



Şekil 4.9: Sağkalım analizi yapılan HER-2 overekspresyonu olan ve olmayan evre 4 hastaların sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA

Mide kanseri insidansı ve mortalitesi azalmış olmakla birlikte hala tüm dünyada görülme sıklığı ve kansere bağlı ölümlerde önemli bir yere sahiptir. Türkiye’de erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserinden sonra 3. en sık görülen kanserdir (3) . Mide kanseri gelişimi birçok moleküldeki genetik ve epigenetik değişiklikleri içeren çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir (5) . Bu çalışmada IHK yöntemi ile mide kanseri ile ilişkili onkogenlerden c-Met ve HER-2 nin overekspresyon sıklığı ve klinikopatoloji ile ilişkisi incelendi. Tüm hastalarda c-Met overekspresyon sıklığı %58,7 olarak bulundu. Lee HE. ve ark.’nın mide kanserli 438 hastayla yaptığı bir çalışmada 104 (%23,7) hastada c-Met overekspresyonu saptanmıştır (125) . Bu çalışmada protein ekspresyonun gösterilmesi için IHK yöntemi kullanılmış ve tümör hücrelerinin membranöz boyanma yüzdelerine göre skorlama sistemi oluşturulmuştur. Nakajima M. ve ark.’nın mide kanserli 128 hastayla yaptığı bir çalışmada c-Met overekspresyon sıklığı %46,1 olarak bulunmuştur (126) . Retterspitz MF. ve ark.’nın diffüz tip mide kanserli 94 hastada yaptıkları çalışmada IHK yöntemi kullanılmış ve c-Met pozitifliği sitoplazmik boyanma derecesine göre değerlendirilmiştir (127) . Bu çalışmada 47 (%48,9) hastada c-met ekspresyonu pozitif olarak bulunmuştur. Janjigian YY. ve ark.’nın yaptığı çalışmada da IHK yöntemi kullanılmış ve sitoplazmik boyanma derecelerine göre değerlendirilmiştir (128) . Bu çalışmada c-Met overekspresyon sıklığı %63,0 olarak bulunmuştur. Heideman DA. ve ark.’nın Kafkas kökenli mide kanserli 43 hasta ile yaptıkları bir çalışmada c-Met overekspresyon sıklığına hem RT-PCR hem de IHK yöntemi ile bakılmıştır (129) . İmmünreaktivite daha çok hücre membranında lokalize olarak görülmüş fakat bazıları stoplazmik olarak boyanmıştır. Boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma derecelerine göre skorlama sistemi yapılmıştır. Çalışma sonucunda c-Met overekspresyon sıklığı IHK yöntemi ile %70 olarak bulunmuştur. Drebber U. ve ark.’nın yaptığı çalışmada da IHK yöntemi kullanılmış ancak c-Met pozitifliği sitoplazmik ve membranöz boyanma derecelerine göre değerlendirilmiş ve %73,7 olarak bulunmuştur (130) . Bizim çalışmamızda %58,7 olarak bulduğumuz c-Met overekspresyon sıklığı literatürdeki sonuçların arasında yer almaktadır. Literatürdeki

çalışmalara bakıldığında çalışmalar arasında c-Met overekspresyon sıklığı açısından fark bulunmaktadır. Bu fark c-Met ekspresyon pozitifliği için kullanılan yöntemlerin değişik olmasından kaynaklanıyor olabilir. Biz çalışmamızda hem membranöz hem de sitoplazmik boyanmaya göre değerlendirme yaptık ve buna göre bir skarlama sistemi oluşturduk. Literatürdeki kimi çalışmalarda sadece sitoplazmik boyanma, kimi çalışmalarda membranöz boyanma kimi çalışmalarda ise hem sitoplazmik hemde membranöz boyanma dikkate alınmış ve ona göre sonuç belirtilmiştir. Ayrıca çalışmalar arasında skarlama kriterleri açısından da fark olduğu görülmüştür. Bu yüzden IHK yöntemi ile c-Met ekspresyonu belirleme açısından standart bir skarlama kriterlerine ihtiyaç var gibi gözükmektedir.

Literatürde c-Met overekspresyonu ile klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Nakajima M. ve ark.'nın yaptığı çalışmada c-Met overekspresyonu ile tümör invazyon derinliği (T) ve lenf nodu metastazı korele olarak bulunmuştur (126) . Ayrıca sağkalım oranları da c-Met overekspresyonu olmayan hastalara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Bu çalışmada c-Met overekspresyonunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Janjigian YY. ve ark.'nın 38 mide kanserli hastayla yaptığı çalışmada c-Met pozitifliği ile Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümör arasında ilişki bulunmuştur (128) . Retterspitz MF. ve ark.'nın diffüz tip mide kanserli 94 hastada yaptıkları çalışmada c-Met ekspresyonu ile klinikopatolojik değişkenler (Lauren, Goseki ve WHO sınıflaması, T, lenf nodu metastazı, TNM evrelemesi ve grade) arasında ilişki saptamamıştır (127) . Drebber U. ve ark. tarafından yapılan çalışmada da c-Met ekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında değişkenler (yaş, cinsiyet, WHO- Lauren- Goseki ve Ming sınıflaması, tümör diferansiasyonu ve TNM evrelemesi) açısından ilişki bulunamamıştır (130) . Bizim çalışmamızda da c-Met overekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör diferansiasyonu, Lauren sınıflaması, TNM evrelemesi, uzak metastaz, lokal invazyon, omental tutulum, T, lenfovasküler invazyon ve sağkalım gibi değişkenler açısından ilişki bulunamadı. Bizim çalışmamızda c-Met overekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında evre ve T açısından fark saptanamamış olması ayrıca Wang J.ve ark.'nın yaptığı çalışmada (131) basit kronik gastrite göre intestinal metaplazi (%54,8), displazi

(%56,7) ve mide kanserinde (%53,3) 2 kat fazla pozitif boyanma saptanmış olması bize c-Met'in tümörögenезisin erken aşamasında rol oynadığını düşündürmüştür.

Xu CC. ve ark.'nın yaptığı çalışmada HER-2 overekspresyonu %11,9; Zhou F. ve ark.'nın yaptığı çalışmada %11,89 olarak bulunmuştur (132,133) . Bu çalışmalarda ToGa klinik çalışmasına göre Hoffman tarafından uyarlanmış HER-2 skorlama sistemi kullanılmış ve HER-2 2+ olan vakalara FISH uygulanmıştır. FISH sonucuna göre amplifikasyon konfirme edilirse overekspresyon olarak kabul edilmiştir. Geng Y. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise HER-2 overekspresyonu 19,1 olarak bulunmuştur (134) . Bu çalışmada HER-2 2+ ve 3+ olanlar overekspresyon olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm hastalardaki HER-2 overekspresyon sıklığı IHK yöntemi ile %9,1 olarak bulundu. Bu sonuç literatürdeki değerler arasında gözükmemektedir. Ancak bizim çalışmamızda HER-2 2+ olan hastalara FISH uygulanamadı ve 2+ olan hastalar overekspresyon açısından anlamlı olarak kabul edilmedi. Bu yüzden gerçek değerinden daha düşük bir sonuç çıkmış olabilir. Geng Y. ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre bizim çalışmamızdaki HER-2 overekspresyon oranı düşük görülmektedir ancak bu çalışmada HER-2 2+ hastalar da overekspresyon olarak kabul edilmiştir.

Zhou F. ve ark.'nın yaptığı çalışmada HER-2 overekspresyonu olmayanlara göre HER-2 overekspresyon olanlar iyi-orta diferansiye tümörlerde ve Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörlerde sık görülmüştür (133) . Ayrıca tümör büyüklüğü ve lenf nodu metastazı ile de ilişkili bulunmuştur. Fakat yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, T, TNM evrelemesi ve damar invazyonu açısından bir ilişki bulunamamıştır. Xu CC. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise HER-2 overekspresyonu ile HSK arasında ilişki saptanmıştır (132) . Geng Y. ve ark.'nın yaptığı çalışmada HER-2 overekspresyonu ile lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve TNM evrelemesi ilişkili olarak bulunmuştur. HER-2 overekspresyonu olan hastalarda sağkalım daha düşük olarak saptanmıştır. (134) . Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada HER-2 overekspresyonu ile orta-iyi diferansiasyon, intestinal tip ve ileri evre (evre 4) tümör arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda HER-2 overekspresyon olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, uzak metastaz varlığı, lokal invazyon, omental tutulum, T, lenfovasküler invazyon ve sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır.

HER-2 overeksprese eden mide kanserli hastaların trazituzumab ile tedavi edilmesinin sağkalımı anlamlı şekilde geliştirdiği bulunmuştur (2) . Tümör gelişiminde rol alan diğer moleküller ve bu moleküllerin klinikopatoloji ile ilişkisi belirlendikçe bu moleküllere yönelik yeni tedaviler geliştirilmektedir. Böylece hedefe yönelik bu tedavilerin hastalığın tedavisinde ve sağkalımın uzatılmasında önemli bir basamak olabileceği düşünülmektedir (8) .

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mide kanserli hastalarda c-Met ve HER-2 overekspresyonunu ve klinikopatoloji ile ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada IHK yöntemiyle c-Met overekspresyonunu %58,7 ve HER-2 overekspresyonunu %9,1 olarak bulduk. C-Met overekspresyonu açısından literatürde belirtilen değerler arasında olmamıza rağmen literatürde overekspresyon sıklığı açısından farklılıklar mevcuttu. Bunun c-Met overekspresyonunun IHK yöntemiyle boyanan tümör örneklerinin değerlendirilmesindeki farklılıklardan olabileceğini ve HER-2 gibi standart bir skorlama kriterlerinin oluşturulmasının bu farkı azaltabileceğini düşündük. Çalışmamızda c-Met overekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör diferansiasyonu, Lauren sınıflaması, TNM evrelemesi, uzak metastaz, PK, lokal invazyon, omental tutulum, T, lenfovasküler invazyon ve sağkalım gibi değişkenler açısından ilişki bulunamadı. HER-2 pozitifliği ile TNM evrelemesi, tümör diferansiasyonu ve Lauren sınıflaması arasında ilişki vardı. Ancak yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, uzak metastaz, lokal invazyon, omental tutulum, T, lenfovasküler invazyon ve sağkalım açısından ilişki saptanmadı. HER-2 overekspresyonu olmayanların %56,2'sinde c-Met overekspresyonu mevcuttu. HER-2 pozitif hastalarda trastuzumabın kullanılması artık rutin olarak önerilmektedir. Ancak HER-2 negatif hastalarda tedavide hedeflenebilecek yeni moleküllere ihtiyaç vardır. Yeni geliştirilecek hedefe yönelik tedavilerin özellikle HER-2 negatif hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Nagini, S. (2012) Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*, 4 (7), 156-169.
- 2.Hu, B., El Hajj, N., Sittler, S., Lammert, N., Barnes, R.,Meloni-Ehrig, A. (2012) Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*, 3 (3), 251-261.
- 3.Yalcin, S. (2009) Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res*, 3 (1), 29-32.
- 4.Grabsch, H.I.,Tan, P. (2013) Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig Surg*, 30 (2), 150-158.
- 5.Sotoudeh, K., Hashemi, F., Madjd, Z., Sadeghipour, A., Molanaei, S.,Kalantary, E. (2012) The clinicopathologic association of c-MET overexpression in Iranian gastric carcinomas; an immunohistochemical study of tissue microarrays. *Diagn Pathol*, 7, 57.
- 6.Jiang, W.G., Martin, T.A., Parr, C., Davies, G., Matsumoto, K.,Nakamura, T. (2005) Hepatocyte growth factor, its receptor, and their potential value in cancer therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 53 (1), 35-69.
- 7.Tang, Z., Zhao, M., Ji, J., Yang, G., Hu, F., He, J. ve diğ erleri. (2004) Overexpression of gastrin and c-met protein involved in human gastric carcinomas and intestinal metaplasia. *Oncol Rep*, 11 (2), 333-339.
- 8.Yang, D., Hendifar, A., Lenz, C., Togawa, K., Lenz, F., Lurje, G. ve diğ erleri. (2011) Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol*, 2 (2), 77-84.
- 9.Sierra, J.R.,Tsao, M.S. (2011) c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 3 (1 Suppl), S21-35.
- 10.Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E.,Forman, D. (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61 (2), 69-90.

11. Jackson, C., Cunningham, D., Oliveira, J., Group, E.G.W. (2009) Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 20 Suppl 4, 34-36.
12. Ajani, J.A., Bentrem, D.J., Besh, S., D'Amico, T.A., Das, P., Denlinger, C. ve diğeri. (2013) Gastric Cancer, Version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw*, 11 (5), 531-546.
13. Shin, A., Kim, J., Park, S. (2011) Gastric cancer epidemiology in Korea. *J Gastric Cancer*, 11 (3), 135-140.
14. Catalano, V., Labianca, R., Beretta, G.D., Gatta, G., de Braud, F., Van Cutsem, E. (2009) Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 71 (2), 127-164.
15. Crew, K.D., Neugut, A.I. (2006) Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 12 (3), 354-362.
16. Bertuccio, P., Chatenoud, L., Levi, F., Praud, D., Ferlay, J., Negri, E. ve diğeri. (2009) Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*, 125 (3), 666-673.
17. Eslick, G.D. (2006) Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol*, 12 (19), 2991-2999.
18. Yassibas, E., Arslan, P., Yalcin, S. (2012) Evaluation of dietary and life-style habits of patients with gastric cancer: a case-control study in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13 (5), 2291-2297.
19. Kim, S.S., Ruiz, V.E., Carroll, J.D., Moss, S.F. (2011) Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett*, 305 (2), 228-238.
20. Wang, X.Q., Terry, P.D., Yan, H. (2009) Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol*, 15 (18), 2204-2213.
21. Liu, C., Russell, R.M. (2008) Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev*, 66 (5), 237-249.

- 22.Wogan, G.N., Hecht, S.S., Felton, J.S., Conney, A.H.,Loeb, L.A. (2004) Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*, 14 (6), 473-486.
- 23.McCready, D.R., Clark, L.,Cohen, M.M. (1985) Cigarette smoking reduces human gastric luminal prostaglandin E2. *Gut*, 26 (11), 1192-1196.
- 24.Sjodahl, K., Lu, Y., Nilsen, T.I., Ye, W., Hveem, K., Vatten, L. ve diğeri. (2007) Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*, 120 (1), 128-132.
- 25.Lee, Y.Y.,Derakhshan, M.H. (2013) Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. *Arch Iran Med*, 16 (6), 358-365.
- 26.Tramacere, I., Negri, E., Pelucchi, C., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L. ve diğeri. (2012) A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*, 23 (1), 28-36.
- 27.Lichtenstein, P., Holm, N.V., Verkasalo, P.K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M. ve diğeri. (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*, 343 (2), 78-85.
- 28.Bevan, S.,Houlston, R.S. (1999) Genetic predisposition to gastric cancer. *QJM*, 92 (1), 5-10.
- 29.Santibanez, M., Alguacil, J., de la Hera, M.G., Navarrete-Munoz, E.M., Llorca, J., Aragonés, N. ve diğeri. (2012) Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup Environ Med*, 69 (4), 268-275.
- 30.Correa, P.,Piazuelo, M.B. (2012) The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*, 13 (1), 2-9.
- 31.Joo, Y.E., Park, H.K., Myung, D.S., Baik, G.H., Shin, J.E., Seo, G.S. ve diğeri. (2013) Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut Liver*, 7 (3), 303-310.
- 32.Oberhuber, G.,Stolte, M. (2000) Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch*, 437 (6), 581-590.

- 33.Garcia-Alonso, F.J., Martin-Mateos, R.M., Gonzalez Martin, J.A., Foruny, J.R., Vazquez-Sequeiros, E.,Boixeda de Miquel, D. (2011) Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center. *Rev Esp Enferm Dig*, 103 (8), 416-420.
- 34.Espejo Romero, H.,Navarrete Siancas, J. (2003) [Classification of stomach adenocarcinomas]. *Rev Gastroenterol Peru*, 23 (3), 199-212.
- 35.Lauren, P. (1965) The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64, 31-49.
- 36.Ryan, J.,Murkies, A. (2006) Diagnosis of upper gastrointestinal malignancy. *Aust Fam Physician*, 35 (4), 200-201.
- 37.Mehmet ALACALI, M.K., Mide Kanseri Taramaları ve Mide Kanserinden Korunma, *Ankara Medical Journal* 2012; 12(4):195-198
- 38.Winawer, S.J., Posner, G., Lightdale, C.J., Sherlock, P., Melamed, M.,Fortner, J.G. (1975) Endoscopic diagnosis of advanced gastric cancer. Factors influencing yield. *Gastroenterology*, 69 (6), 1183-1187.
- 39.Dooley, C.P., Larson, A.W., Stace, N.H., Renner, I.G., Valenzuela, J.E., Eliasoph, J. ve diğeri. (1984) Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med*, 101 (4), 538-545.
- 40.Boyce, G.A. (1994) Endoscopic evaluation of the patient with esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am*, 4 (2), 257-268.
- 41.He, C.Z., Zhang, K.H., Li, Q., Liu, X.H., Hong, Y.,Lv, N.H. (2013) Combined use of AFP, CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol*, 13, 87.
- 42.Metin Kapan. Mide Kanseri: Tanı ve Cerrahi Tedavi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, istanbul, s. . 253-269.
- 43.Sobin LH, W.C. (2002) International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of malignant tumors. 6th Edition New York:Wiley, . 70-72.

44. Sobin LH, G.M., Wittekind C. (2010) International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumors. 7th Edition New York: Wiley-liss, . 72-76.
45. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for Carcinoma of the Stomach (7th ed.
46. Brennan, M.F., Karpeh, M.S., Jr. (1996) Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol*, 23 (3), 352-359.
47. Japanese Gastric Cancer Association Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition
48. Blum, M.A., Takashi, T., Suzuki, A., Ajani, J.A. (2013) Management of localized gastric cancer. *J Surg Oncol*, 107 (3), 265-270.
49. Ott, K., Lordick, F., Blank, S., Buchler, M. (2011) Gastric cancer: surgery in 2011. *Langenbecks Arch Surg*, 396 (6), 743-758.
50. Bozzetti, F., Marubini, E., Bonfanti, G., Miceli, R., Piano, C., Gennari, L. (1999) Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*, 230 (2), 170-178.
51. Jarumov, N., Angelov, K., Toshev, S., Sokolov, M. (2009) [Gastric cancer-- Japanese Classification, sentinel lymph nodes and lymph dissection]. *Khirurgiia (Sofia)* (1), 37-44.
52. Cuschieri, A., Weeden, S., Fielding, J., Bancewicz, J., Craven, J., Joypaul, V. ve diğ erleri. (1999) Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*, 79 (9-10), 1522-1530.
53. Bonenkamp, J.J., Hermans, J., Sasako, M., van de Velde, C.J., Welvaart, K., Songun, I. ve diğ erleri. (1999) Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*, 340 (12), 908-914.
54. Maruyama, K., Sasako, M., Kinoshita, T., Sano, T., Katai, H. (1996) Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol*, 23 (3), 360-368.

- 55.Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., Kurokawa, Y., Nashimoto, A., Kurita, A. ve diğerleri. (2008) D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*, 359 (5), 453-462.
- 56.Ter-Ovanesov, M., Yalcin, S., Zalcborg, J., Hitier, S., Bang, Y.J., Wu, C.W. ve diğerleri. (2013) Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): II treatment practice. *Asia Pac J Clin Oncol*.
- 57.Labianca, R., Sburlati, P., Quadri, A.,Garassino, M.C. (2008) Perioperative or postoperative therapy for resectable gastric cancer? *Ann Oncol*, 19 Suppl 5, v99-102.
- 58.Hartgrink, H.H., van de Velde, C.J., Putter, H., Songun, I., Tessaar, M.E., Kranenbarg, E.K. ve diğerleri. (2004) Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol*, 30 (6), 643-649.
- 59.V. Boige, J.P., B. Saint-Aubert, P. Lasser, T. Conroy, O. Bouché, P. Segol, L. Bedenne, P. Rougier and M. Ychou. (2007) Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial.
- 60.Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.P., Conroy, T., Bouche, O., Lebreton, G. ve diğerleri. (2011) Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 29 (13), 1715-1721.
- 61.Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., Thompson, J.N., Van de Velde, C.J., Nicolson, M. ve diğerleri. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355 (1), 11-20.
- 62.Macdonald, J.S., Smalley, S.R., Benedetti, J., Hundahl, S.A., Estes, N.C., Stemmermann, G.N. ve diğerleri. (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*, 345 (10), 725-730.

- 63.Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., Kinoshita, T., Fujii, M., Nashimoto, A. ve diğeri. (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*, 357 (18), 1810-1820.
- 64.Bang, Y.J., Yalcin, S., Roth, A., Hitier, S., Ter-Ovanesov, M., Wu, C.W. ve diğeri. (2013) Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): I baseline disease characteristics. *Asia Pac J Clin Oncol*.
- 65.Yan, T.D., Black, D., Sugarbaker, P.H., Zhu, J., Yonemura, Y., Petrou, G. ve diğeri. (2007) A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 14 (10), 2702-2713.
- 66.Zhibing, W., Qinghua, D., Shenglin, M., Ke, Z., Kan, W., Xiadong, L. ve diğeri. (2013) Clinical study of cisplatin hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy in combination with docetaxel, 5-flourouracil and leucovorin intravenous chemotherapy for the treatment of advanced-stage gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 60 (128).
- 67.Zhang, Z.X., Gu, X.Z., Yin, W.B., Huang, G.J., Zhang, D.W.,Zhang, R.G. (1998) Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42 (5), 929-934.
- 68.Skoropad, V., Berdov, B.,Zagrebin, V. (2002) Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J Surg Oncol*, 80 (2), 72-78.
- 69.Hallissey, M.T., Dunn, J.A., Ward, L.C.,Allum, W.H. (1994) The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*, 343 (8909), 1309-1312.
- 70.Kramling, H.J., Wilkowski, R., Duhmke, E., Cramer, C., Willich, N.,Schildberg, F.W. (1996) [Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 113, 211-213.

- 71.Fiorica, F., Cartei, F., Enea, M., Licata, A., Cabibbo, G., Carau, B. ve diğerleri. (2007) The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*, 33 (8), 729-740.
- 72.Tanaka, N., Gouchi, A., Ohara, T., Mannami, T., Konaga, E., Fuchimoto, S. ve diğerleri. (1994) Intratumoral injection of a streptococcal preparation, OK-432, before surgery for gastric cancer. A randomized trial. Cooperative Study Group of Preoperative Intratumoral Immunotherapy for Cancer. *Cancer*, 74 (12), 3097-3103.
- 73.Peters, K.M., Beuth, J., Ko, H.L., Pulverer, G., Kluger, J.,Grundmann, R. (1990) Preoperative immunostimulation with propionibacterium avidum KP-40 in patients with gastric carcinoma: a prospective randomized study. *Onkologie*, 13 (2), 124-127.
- 74.Curran, D., Pozzo, C., Zaluski, J., Dank, M., Barone, C., Valvere, V. ve diğerleri. (2009) Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res*, 18 (7), 853-861.
- 75.Van Cutsem, E., Moiseyenko, V.M., Tjulandin, S., Majlis, A., Constenla, M., Boni, C. ve diğerleri. (2006) Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*, 24 (31), 4991-4997.
- 76.Chen, X.L., Chen, X.Z., Yang, C., Liao, Y.B., Li, H., Wang, L. ve diğerleri. (2013) Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8 (4), e60320.
- 77.Kilickap, S., Yalcin, S., Ates, O.,Tekuzman, G. (2011) The first line systemic chemotherapy in metastatic gastric carcinoma: A comparison of docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) versus cisplatin and fluorouracil (CF); versus epirubicin, cisplatin and fluorouracil (ECF) regimens in clinical setting. *Hepatogastroenterology*, 58 (105), 208-212.

78. Shah, M.A., Ramanathan, R.K., Ilson, D.H., Levnor, A., D'Adamo, D., O'Reilly, E. ve diğerleri. (2006) Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 24 (33), 5201-5206.
79. Pinto, C., Di Fabio, F., Siena, S., Cascinu, S., Rojas Llimpe, F.L., Ceccarelli, C. ve diğerleri. (2007) Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol*, 18 (3), 510-517.
80. Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A. ve diğerleri. (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376 (9742), 687-697.
81. Sanchez-Bueno, F., Garcia-Marcilla, J.A., Perez-Flores, D., Perez-Abad, J.M., Vicente, R., Aranda, F. ve diğerleri. (1998) Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg*, 85 (2), 255-260.
82. Lo, S.S., Kuo, H.S., Wu, C.W., Hsieh, M.C., Shyr, Y.M., Wang, H.C. ve diğerleri. (1999) Poorer prognosis in young patients with gastric cancer? *Hepatogastroenterology*, 46 (28), 2690-2693.
83. Pisanu, A., Montisci, A., Piu, S., Uccheddu, A. (2007) Curative surgery for gastric cancer in the elderly: treatment decisions, surgical morbidity, mortality, prognosis and quality of life. *Tumori*, 93 (5), 478-484.
84. Moriguchi, S., Maehara, Y., Korenaga, D., Sugimachi, K., Nose, Y. (1993) Relationship between age and the time of surgery and prognosis after gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*, 52 (2), 119-123.
85. Damhuis, R.A., Tilanus, H.W. (1995) The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*, 31A (6), 928-931.

- 86.Akoh, J.A.,Macintyre, I.M. (1992) Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br J Surg*, 79 (4), 293-299.
- 87.Maguire, A., Porta, M., Sanz-Anquela, J.M., Ruano, I., Malats, N.,Pinol, J.L. (1996) Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Cancer*, 32A (8), 1303-1309.
- 88.Maehara, Y., Watanabe, A., Kakeji, Y., Emi, Y., Moriguchi, S., Anai, H. ve diğ erleri. (1992) Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *Br J Cancer*, 65 (3), 417-420.
- 89.Kim, J.H., Boo, Y.J., Park, J.M., Park, S.S., Kim, S.J., Kim, C.S. ve diğ erleri. (2008) Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex: does hormonal status affect prognosis? *Arch Surg*, 143 (11), 1062-1067; discussion 1067.
- 90.Kikuchi, S., Hiki, Y., Shima, H., Sakakibara, Y.,Kakita, A. (2000) Tumor volume: a novel prognostic factor in patients who undergo curative resection for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg*, 385 (3), 225-228.
- 91.Liu, X., Xu, Y., Long, Z., Zhu, H.,Wang, Y. (2009) Prognostic significance of tumor size in T3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 16 (7), 1875-1882.
- 92.Kunisaki, C., Makino, H., Takagawa, R., Oshima, T., Nagano, Y., Kosaka, T. ve diğ erleri. (2008) Tumor diameter as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 15 (7), 1959-1967.
- 93.Yokota, T., Ishiyama, S., Saito, T., Teshima, S., Yamada, Y., Iwamoto, K. ve diğ erleri. (2002) Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res*, 22 (6B), 3673-3677.
- 94.Talamonti, M.S., Kim, S.P., Yao, K.A., Wayne, J.D., Feinglass, J., Bennett, C.L. ve diğ erleri. (2003) Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery*, 134 (4), 720-727; discussion 727-729.

95. Pointner, R., Wetscher, G.J., Gadenstatter, M., Bodner, E., Hinder, R.A. (1994) Gastric remnant cancer has a better prognosis than primary gastric cancer. *Arch Surg*, 129 (6), 615-619.
96. Kirkwood, K.S., Khitin, L.M., Barwick, K.W. (1997) Prognostic indicators for cancer. Gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 6 (3), 495-514.
97. Piso, P., Werner, U., Lang, H., Mirena, P., Klempnauer, J. (2000) Proximal versus distal gastric carcinoma--what are the differences? *Ann Surg Oncol*, 7 (7), 520-525.
98. Salvon-Harman, J.C., Cady, B., Nikulasson, S., Khettry, U., Stone, M.D., Lavin, P. (1994) Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg*, 129 (4), 381-388; discussion 388-389.
99. Moghimi-Dehkordi, B., Safaee, A., Zali, M.R. (2008) Survival rates and prognosis of gastric cancer using an actuarial life-table method. *Asian Pac J Cancer Prev*, 9 (2), 317-321.
100. Tianhang, L., Guoen, F., Jianwei, B., Liye, M. (2008) The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma. *J Gastrointest Surg*, 12 (7), 1263-1267.
101. Bilici, A., Seker, M., Ustaalioglu, B.B., Kefeli, U., Yildirim, E., Yavuzer, D. ve diğ erleri. (2010) Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Ann Surg Oncol*, 17 (8), 2037-2044.
102. Bunt, A.M., Hogendoorn, P.C., van de Velde, C.J., Bruijn, J.A., Hermans, J. (1995) Lymph node staging standards in gastric cancer. *J Clin Oncol*, 13 (9), 2309-2316.
103. Lee, W.J., Lee, P.H., Yue, S.C., Chang, K.C., Wei, T.C., Chen, K.M. (1995) Lymph node metastases in gastric cancer: significance of positive number. *Oncology*, 52 (1), 45-50.
104. Shen, K.H., Wu, C.W., Lo, S.S., Hsieh, M.C., Hsia, C.Y., Chiang, S.C. ve diğ erleri. (1999) Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer. *Am J Gastroenterol*, 94 (1), 104-108.

105. Bando, E., Yonemura, Y., Taniguchi, K., Fushida, S., Fujimura, T., Miwa, K. (2002) Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 9 (8), 775-784.
106. Hermanek, P. (1995) pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg*, 19 (2), 184-190.
107. Asoglu, O., Karanlik, H., Parlak, M., Kecer, M., Muslumanoglu, M., Igci, A. ve diğeri. (2009) Metastatic lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 56 (91-92), 908-913.
108. Yu, J., Yang, D., Wei, F., Sui, Y., Li, H., Shao, F. ve diğeri. (2008) The staging system of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 55 (88), 2287-2290.
109. Haugstvedt, T.K., Viste, A., Eide, G.E., Soreide, O. (1993) Norwegian multicentre study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric carcinoma. The Norwegian Stomach Cancer Trial. *Br J Surg*, 80 (4), 475-478.
110. Roder, J.D., Bottcher, K., Siewert, J.R., Busch, R., Hermanek, P., Meyer, H.J. (1993) Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer*, 72 (7), 2089-2097.
111. Kim, J.P., Lee, J.H., Kim, S.J., Yu, H.J., Yang, H.K. (1998) Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 1 (2), 125-133.
112. Alexander HR, K.D., Tepper JC. Cancer of the stomach. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer: principles and practice of oncology. 5th edition Philadelphia: JB Lippincott; 1997. . 1021-1054.
113. Park, J.M., Ryu, W.S., Kim, J.H., Park, S.S., Kim, S.J., Kim, C.S. ve diğeri. (2006) Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection. *Cancer Res Treat*, 38 (1), 13-18.
114. Bozzetti, F. (2001) Principles of surgical radicality in the treatment of gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 10 (4), 833-854, ix.

115. Maehara, Y., Kakeji, Y., Koga, T., Emi, Y., Baba, H., Akazawa, K. ve diğeri. (2002) Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery*, 131 (1 Suppl), S85-91.
116. Polkowski, W., van Sandick, J.W., Offerhaus, G.J., ten Kate, F.J., Mulder, J., Obertop, H. ve diğeri. (1999) Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol*, 6 (3), 290-297.
117. Liu, W., Zhong, S., Chen, J., Yu, Y. (2012) HER-2/neu overexpression is an independent prognostic factor for intestinal-type and early-stage gastric cancer patients. *J Clin Gastroenterol*, 46 (4), e31-37.
118. Gravalos, C., Jimeno, A. (2008) HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*, 19 (9), 1523-1529.
119. Song, Y., Huang, J., Wang, J.W. (2010) [Relationship between HER2/neu gene amplification and protein expression and prognosis in patients with advanced gastric carcinoma]. *Chin J Cancer*, 29 (1), 76-81.
120. Parr, C., Hiscox, S., Nakamura, T., Matsumoto, K., Jiang, W.G. (2000) Nk4, a new HGF/SF variant, is an antagonist to the influence of HGF/SF on the motility and invasion of colon cancer cells. *Int J Cancer*, 85 (4), 563-570.
121. Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J., Salgia, R. (2003) c-Met: structure, functions and potential for therapeutic inhibition. *Cancer Metastasis Rev*, 22 (4), 309-325.
122. Toiyama, Y., Yasuda, H., Saigusa, S., Matsushita, K., Fujikawa, H., Tanaka, K. ve diğeri. (2012) Co-expression of hepatocyte growth factor and c-Met predicts peritoneal dissemination established by autocrine hepatocyte growth factor/c-Met signaling in gastric cancer. *Int J Cancer*, 130 (12), 2912-2921.
123. Matsumoto, K., Nakamura, T. (2006) Hepatocyte growth factor and the Met system as a mediator of tumor-stromal interactions. *Int J Cancer*, 119 (3), 477-483.
124. Gentile, A., Trusolino, L., Comoglio, P.M. (2008) The Met tyrosine kinase receptor in development and cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 27 (1), 85-94.

- 125.Lee, H.E., Kim, M.A., Lee, H.S., Jung, E.J., Yang, H.K., Lee, B.L. ve diğerleri. (2012) MET in gastric carcinomas: comparison between protein expression and gene copy number and impact on clinical outcome. *Br J Cancer*, 107 (2), 325-333.
- 126.Nakajima, M., Sawada, H., Yamada, Y., Watanabe, A., Tatsumi, M., Yamashita, J. ve diğerleri. (1999) The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer*, 85 (9), 1894-1902.
- 127.Retterspitz, M.F., Monig, S.P., Schreckenber, S., Schneider, P.M., Holscher, A.H., Dienes, H.P. ve diğerleri. (2010) Expression of {beta}-catenin, MUC1 and c-met in diffuse-type gastric carcinomas: correlations with tumour progression and prognosis. *Anticancer Res*, 30 (11), 4635-4641.
- 128.Janjigian, Y.Y., Tang, L.H., Coit, D.G., Kelsen, D.P., Francone, T.D., Weiser, M.R. ve diğerleri. (2011) MET expression and amplification in patients with localized gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20 (5), 1021-1027.
- 129.Heideman, D.A., Snijders, P.J., Bloemena, E., Meijer, C.J., Offerhaus, G.J., Meuwissen, S.G. ve diğerleri. (2001) Absence of tpr-met and expression of c-met in human gastric mucosa and carcinoma. *J Pathol*, 194 (4), 428-435.
- 130.Drebber, U., Baldus, S.E., Nolden, B., Grass, G., Bollschweiler, E., Dienes, H.P. ve diğerleri. (2008) The overexpression of c-met as a prognostic indicator for gastric carcinoma compared to p53 and p21 nuclear accumulation. *Oncol Rep*, 19 (6), 1477-1483.
- 131.Wang, J., Lu, Y., Li, J. (1996) [The overexpression of c-met oncogene correlation with gastric mucosal lesion]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 76 (5), 359-362.
- 132.Xu, C.C., Yue, L., Wei, H.J., Zhao, W.W., Sui, A.H., Wang, X.M. ve diğerleri. (2013) Significance of TFF3 protein and Her-2/neu status in patients with gastric adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*.
- 133.Zhou, F., Li, N., Jiang, W., Hua, Z., Xia, L., Wei, Q. ve diğerleri. (2012) Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World J Surg Oncol*, 10, 274.

134.Geng, Y., Chen, X., Qiu, J., Zhou, Y., Wang, J., Liu, L. ve diğeri. (2013) Human epidermal growth factor receptor-2 expression in primary and metastatic gastric cancer. *Int J Clin Oncol*.