

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KEMORADYOTERAPİ ALAN MİDE KANSERLİ
HASTALARDA CD133 VE KI-67’NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. İREM SARICANBAZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ERAY KARAHACIOĞLU

ANKARA
MAYIS 2011

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında ve radyasyon onkolojisi eğitimimin her aşamasında benden desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. Eray KARAHACIOĞLU olmak üzere, Prof. Dr. Müge AKMANSU, Prof. Dr. Yücel PAK, Doç. Dr. Hüseyin BORA, Doç. Dr. Diclehan KILIÇ, Öğr. Gör. Dr. Ö. Petek ERPOLAT'a, Patoloji ABD'dan Yard. Doç. Dr. Özgür EKİNCİ'ye, birlikte çalıştığımız Anabilim Dalımız araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, medikal fizik uzmanlarımıza, klinik hemşiremize, birimdeki diğer tüm çalışma arkadaşlarıma, yanımda olmasalar da hayatın her anında desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen aileme ve her zaman destekçim ve hayatın zorluklarını aşabilmemdeki en önemli yardımcım olan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SEKİLLER

Şekil 1- CD 133'ün şematik gösterimi	26
Şekil 2-a) Genel sağkalım Eğrisi b) Hastalıksız sağkalım eğrisi.....	36
Şekil 3-a) 6'ncı evrelemeye göre genel sağkalım b) 6'ncı evrelemeye göre hastalıksız sağkalım.....	39
Şekil 4-a) 7'nci evrelemeye göre genel sağkalım b) 7'nci evrelemeye göre hastalıksız sağkalım.....	39
Şekil 5-a) LN tutulum yüzdesine göre genel sağkalım b) LN tutulum yüzdesine göre hastalıksız sağkalım.....	40
Şekil 6-a) Rezeksiyon tipine göre genel sağkalım b) Rezeksiyon tipine göre hastalıksız sağkalım.....	41
Şekil 7-a) CD133 durumuna göre genel sağkalım b) CD133 durumuna göre hastalıksız sağkalım.....	42
Şekil 8-a) Ki-67 durumuna göre genel sağkalım b) Ki-67 durumuna göre hastalıksız sağkalım.....	42
Şekil 9- Kontrol grubu ve iyi diferansiye tübüler adenokarsinomda CD133 boyanması.....	45
Şekil 10- Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomda hematoksil-eozin ve CD133 boyanması.....	46
Şekil 11- Müsinöz karsinomda CD133 boyanması.....	47
Şekil 12- Adenokarsinomda CD133 boyanması	47
Şekil 13- Adenokarsinomlarda Ki-67 boyanması	48

TABLÖLAR

Tablo 1- Mide kanserlerinde risk faktörleri	5
Tablo 2- 6'ncı ve 7'nci AJCC Evrelemesinde Tümör durumu.....	12
Tablo 3- 6'ncı ve 7'nci AJCC Evrelemesinde lenf nodu durumu	13
Tablo 4- 6'nci AJCC evrelemesi	13
Tablo 5- 7'nci AJCC evrelemesi	14
Tablo 6- Japon evrelemesinde sınıflamalar	15
Tablo 7- Japon mide kanseri evrelemesi	15
Tablo 8- Lenf nodu yerleşimine göre diseksiyon sınıflaması.....	20
Tablo 9- Hasta Karakteristikleri	31
Tablo 10- Radyoterapi Özelliklerine Göre Hasta Dağılımı	32
Tablo 11- Patolojik Özelliklere Göre Hasta Dağılımı	33
Tablo 12- Evrelemeye Göre Hasta Dağılımı	34
Tablo 13- Hasta özelliklerine göre genel ve hastalıksız sağkalım analizleri.....	37
Tablo 14- Tümör çapı, LN sayısı, LN tutulum yüzdesi, Rezeksiyon tipi ve Doz karşılaştırılması, CD133 ve Ki-67'ye göre genel ve hastalıksız sağkalım sonuçları	43
Tablo 15- Çok değişkenli analiz sonucu.....	44
Tablo 16- CD133ve Ki-67'nin klinopatolojik verilerle ilişkisi.....	49

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ŞEKİLLER.....	ii
TABLolar.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Anatomi	1
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Risk Faktörleri	3
2.4 Doğal Seyir ve Yayılım Paterni.....	5
2.5 Tarama Yöntemleri.....	6
2.6 Klinik Bulgular	6
2.7 Tanısal Çalışmalar	8
2.8 Histopatoloji	9
2.8.1 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması:	10
2.8.2 Lauren Sınıflaması:	10
2.8.3 Borrmann Sınıflaması:	11
2.9 Evreleme.....	11
2.10 Prognoz.....	16
2.11 Tedavi Modaliteleri	18
2.11.1 Cerrahi	18
2.11.2 Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedaviler	20
2.11.3 Preoperatif ve Perioperatif Tedaviler	21
2.11.4 Radyoterapi Teknikleri ve Tolerans	22
2.12 Kanseri Kök Hücresi, CD133, Ki-67	23
2.12.1 Kanseri Kök Hücresi	23
2.12.2 CD133	26
2.12.3 Ki-67.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29

4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR.....	64
8. ÖZET	78
9. SUMMARY	80
10. ÖZGEÇMİŞ.....	82

1. GİRİŞ

Yaklaşık bir milyon yeni vaka ile mide kanseri, dünyada en sık görülen kanserler sıralamasında akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sırada (%7,8) yer almaktadır. Vakaların %70'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde ve yarısı da Doğu Asya'da (özellikle de Çin'de) görülmektedir. Dünya genelinde tüm cinsiyetlerde kansere bağlı ölümlerde mide kanseri, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.⁽¹⁾ Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği kanser kayıt sistemi verilerine göre, 2004-2006 yıllarında Türkiye'de tanı alan 69,147 kanser hastasının 3778'inin mide kanseri olduğu bildirilmiştir.⁽²⁾

Mide kanseri genellikle tanı anında ileri evredir ve 5 yıllık sağkalım %20'ler düzeyinde düşük seyretmektedir.⁽³⁾ Bu açıdan bakıldığında prognostik faktörlerin bilinmesi, sağkalım tahminlerinin yapılması, daha agresif tedaviler uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Bilinen prognostik faktörlerin dışında, günümüzde yeni biyolojik prognostik faktörler araştırılmaktadır. Bu faktörlerden biri de CD133'tür.

CD133 beş transmembran ve iki adet glikolizlenmiş ekstraselüler kıvrımdan oluşan 120 kDa moleküler ağırlığa sahip bir hücre yüzey proteinidir. CD133'ün önemi kanser kök hücre belirteçlerinden biri olmasıdır.⁽⁴⁾ Kanser kök hücreleri kendi kendilerini yenileme yeteneği olan hücre grubu olup tümör oluşumunu başlatarak, tümörün progrese olmasına neden olurlar.⁽⁵⁻⁶⁾ Ayrıca bu hücreler, tümörün kemoradyoterapiye dirençli olmasına neden olmakta ve başarılı tedaviler

sonrasında gelişen tümör rekürrenslerinden sorumlu tutulmaktadırlar.⁽⁷⁻⁹⁾ Kolorektal ve beyin tümörlerinde CD133'ün kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ Mide kanserinde CD133'ün önemini gösteren iki yeni çalışma ile CD133'ün fazla ekspresyonunun kötü prognostik olduğu gösterilmiştir.⁽¹²⁻¹³⁾

Bir diğer prognostik faktör olan Ki-67; hücrel proliferasyonu gösteren iyi tanımlanmış çekirdeğe özgü bir antijen olup, mide kanserlerinde prognostik değeri tam olarak bilinmemektedir. Ki-67'nin yüksek olması, bazı çalışmalarda kötü prognozu gösterirken; bazı çalışmalarda ise Ki-67'nin düşük olması kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Bu çalışmada kliniğimizde kemoradyoterapi almış olan 50 mide kanseri hastasının bilgileri retrospektif olarak incelenerek; mide kanserinde prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkileri ve CD133 ve Ki-67'nin prognostik değerinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Mide; gastroözefageal bileşkeden başlayarak pilorda sonlanan, fonksiyonel olarak üç kısımda incelenen bir organdır. Midenin başlangıç kısmı; kardiya ya da fundus olarak adlandırılmaktadır. Kardiya dışında kalan kısım ise, küçük kurvaturdaki insisura angularis tarafından, korpus ve antrum olarak ikiye ayrılır.

Ön yüzü periton ile kaplı olup, sol üstte diafragma ile birleştiğinden proksimal kısmın bir bölümünde visseral peritonu yoktur. Sağda, karaciğer sol lobu ve karın duvarı ile komşuluktadır. Arka yüz omentum ve periton ile kaplıdır. Visseral organlarla komşuluğu yukarıdan aşağıya doğru; dalak, sol sürrenal gland, sol böbreğin üst polü, pankreasın ventral kısmı ve transvers kolondur.

Midenin anatomik varyasyonları çok olmakla birlikte genel olarak kanlanması şöyledir: Mide kanlanmasını çölyak turunkus sağlar. Çölyak arterin üç dalı vardır: Sol gastrik arter, midenin sağ üst kısmını besler. Ana hepatik arterden dallanan sağ gastrik arter, midenin sağ alt kısmını besler. Sol gastroepiploik arter büyük kurvatürün alt kısmını beslerken; splenik arterden kaynaklanan sol gastroepiploik arter büyük kurvatürün üst kısımlarını besler. Kısa arterler ise fundusu besler. Çölyak turunkus %75 oranında torakal onikinci vertebra düzeyinde, %25 oranında lomber birinci vertebra düzeyinde bulunur.

Lenfatikler arterlere eşlik eder. Pek çok lenfatik çölyak lenf nodu istasyonuna drene olur. Diğer lenfatik istasyonlar ise splenik, suprapankreatik, porta hepatis ve gastroduodenal bölgeleri içermektedir.⁽¹⁶⁾

2.2. Epidemiyoloji

1975’li yıllarda mide kanseri dünyada en sık görülen kanser olmakla birlikte yıllar içinde insidansı azalmaktadır. GLOBACAN’ın 2008’de yayınlamış olduğu rapora göre; yaklaşık bir milyon yeni vaka ile mide kanseri, dünyada en sık görülen kanserler sıralamasında akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sırada (%7.8) yer almaktadır. Vakaların %70’inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde ve yarısı da Doğu Asya’da (özellikle de Çin’de) görülmektedir. Dünya genelinde tüm cinsiyetlerde kansere bağlı ölümlerde mide kanseri, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.⁽¹⁾ Dünya üzerinde 850,000 ölüme yol açmaktadır. Başka bir deyişle; tüm kanserlere bağlı ölümler içerisinde mide kanseri %12’lik bir yüzdeye sahiptir. Son 50 yılda mide kanseri insidansındaki azalma ise özellikle gelişmiş-endüstriyel ülkelerde belirgindir.⁽¹⁷⁾

Mide karsinomu en sık 60-80 yaş arasında görülmektedir.⁽¹⁷⁾ Kardiya dışındaki mide kanserlerinde erkek:kadın oranı 2:1’dir. Zenci popülasyonunda, düşük sosyoekonomik grupta ve gelişmekte olan ülkelerde insidansları daha yüksektir.⁽¹⁸⁾ Kardiya tümörlerinde ise erkek:kadın oranı 5:1’dir. Bu grupta beyazlar zencilere göre iki kat daha fazla etkilenmektedir.⁽¹⁸⁾ Distal yerleşimli karsinomlarda insidans düşerken, kardiya ve gastroözefageal bileşke kanserlerinin insidansı giderek artmaktadır. Bu artışın nedeni kesin olarak belli olmasa da; diyet

alışkanlıklarındaki değişiklikler ve buna bağlı obezite ve reflünün artması, sigara içiciliğinin artması insidansın artmasında suçlanan faktörlerdir.⁽¹⁹⁾

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği kanser kayıt sistemi verilerine göre, 2004-2006 yıllarında Türkiye'de tanı alan 69,147 kanser hastasının 3778'inin mide kanseri olduğu bildirilmiştir.⁽²⁾

2.3. Risk Faktörleri

Mide kanseri gelişimi pek çok faktörden etkilenerek yaklaşık 20 yılı aşkın bir süreçte meydana gelir. Bu süreçte özellikle üç ana etkenden bahsedilebilir: *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, genetik yatkınlık ve çevresel etkenler. Bu etkenlerden en önemlisi *Helicobacter pylori* enfeksiyonudur. Mide kanseri çalışma grubunun 2010 yılında yayınladıkları raporda *H. Pylori*'nin eradikasyonu, taze sebze ve meyve tüketimi ve aspirin veya antiinflamatuvar ilaçların düzenli kullanımının mide kanseri gelişme riskini azaltacağı belirtilmiştir.⁽²⁰⁾

H. Pylori ile mide kanseri arasındaki ilişki ilk olarak yaklaşık 20 yıl önce ortaya konmuş ve *H. Pylori* serolojisi pozitif olan kişilerin mide kanseri gelişme riskinin 3-6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁽²¹⁾ 1994 yılında da Dünya Sağlık Örgütü tarafından, *H. Pylori* grup 1 karsinojen olarak kabul edilmiştir.⁽¹⁷⁾ *H. Pylorinin* kanser yapan mekanizması tam olarak bilinmese de; midede düşük asidik bir ortam oluşturarak kronik atrofik gastrit sıklığını arttırdığı, böylece metaplazi ve displazi oluşma şansını arttırdığı düşünülmektedir.^(22,23) Bununla birlikte her *H. Pylori* enfeksiyonu olan insanda mide kanseri gelişmez. Bunun için

H. Pylori'nin eradike edilme zamanı da önemlidir. Eradikasyonun prekanseröz lezyonlar oluşmadan, hızlı bir şekilde yapılması önerilmektedir.^(24,25)

Mide kanserinin doğu Asya ülkelerinde fazla görülmesinin altında yatan temel neden ise beslenme alışkanlıklarıdır. Diyetle en çok suçlananlar tuzlu, salamura ve tütülenmiş gıdalardır. Sodyum ve nitrat bileşikleri mide kanseri gelişiminde önemli ajanlar olarak görülmektedir. Buzdolaplarının genellikle kullanılmadığı bu beslenme düzenlerinde tuzlanmış et ve gıdalar, tütülenmiş veya işlenmiş et/balık ürünleri; oluşturdukları nitrozamin bileşikleri ve hipoklorhidri ile hem intestinal metaplaziye yol açarak, hem de *H.pylori* enfeksiyon riskini arttırarak mide kanseri oluşumuna yol açarlar.^(26,27) Mide kanserlerinde tüm risk faktörleri tablo 1'de gösterilmiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ

H.Pylori enfeksiyonu

Diyet

Sigara

Ebstein Barr virüs maruziyeti

Radyasyon Maruziyeti

Gastrik ülserler için yapılan mide cerrahileri

Genetik faktörler

- Herediter diffüz gastrik kanser sendromu (HDGKS)
- A grubu kan
- Pernisyöz Anemi
- Herediter nonpolipozis kolon kanseri
- Li-Fraumeni Sendromu

Prekürsör lezyonlar

- Adenomatöz Gastrik Polip
- Kronik Atrofik Gastrit
- Displazi
- İntestinal Metaplazi
- Menetrier Hastalığı

Tablo 1-Mide kanserlerinde risk faktörleri

2.4 Doğal Seyir ve Yayılım Paterni

Mide anatomik olarak diğer organ ve yapılar tarafından sarılı olup, gastrik duvarı aşan lezyonlar direkt olarak çevre organ ve yapılara invaze olabilirler. Omentum, pankreas, diyafragma, transvers kolon ve mezokolon, duodenum, jejunum, dalak, karaciğer, süperior mezenterik ve çölyak damarlar, karın duvarı, sol sürrenal bez ve böbrek bu organ ve yapıları oluşturmaktadır.⁽³⁾

Mide duvarında, submukoza ve subseroza tabakaları arasında, çok sayıda lenfatik ağ bulunmaktadır. Mikroskobik veya subklinik yayılım bu lenfatik ağ aracılığıyla olmaktadır. Submukozal lenfatik ağ özefagusla, subserozal lenfatik ağ ise duodenum aracılığı ile hem distal hem de proksimal yönde tümör yayılımına neden olurlar.⁽³⁾

Mide duvarına sınırlı olan kanserlerde venöz drenaj, portal ven aracılığı ile karaciğere olur. Tanı anında %30 hastada karaciğer metastazı bulunmaktadır. Karaciğerden ise pek çok organa yayılım olabilir.⁽³⁾

Mide intraperitoneal bir organ olduğu için, peritoneal yayılım ancak seroza tutulu olduğunda olabilmektedir. Peritoneal yayılım çevre organ ve ligamentler tarafından sınırlandırılabilir de; genellikle yaygın olarak görülür.⁽¹⁷⁾

2.5 Tarama Yöntemleri

Gelişen endoskopik cerrahi yöntemleri ile kür oranlarının artması; mide kanserlerinde erken tanı ve tedavinin prognostik önemini göstermektedir. 1955’li yıllarda Japonya’da erken evre mide kanseri oranları %3.8’lerde iken, tarama yöntemleri ile 1966’larda bu oran %35’lere ulaşmıştır. Yine bu tarama yöntemleri sayesinde 5 yıllık sağkalım değerleri dünya genelinde %21 iken Japonya’da %53 civarındadır.⁽³⁾

Tarama yöntemi olarak endoskopi tercih edilmektedir. Bu konudaki en önemli problem; hangi hasta grubunun taranması gerektiğidir. *H. Pylori* enfeksiyonu mide kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü ise de; özellikle Japonya gibi görülme sıklığının çok olduğu bölgelerde tek başına bulunması yeterli olmamaktadır. Serum pepsinojen düzeyleri ile *H. Pylori* antikor titresinin kombinasyonu, yüksek riskli hastaları belirlemekte yol gösterici olsa da gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁽²⁹⁾

Tarama için en önemli sorun maliyetidir. Tarama, yüksek insidansı olan ülkelerde maliyet-etkin olsa da; insidansı düşük olan ülkelere durum farklıdır. Yüksek risk grupları olarak, bu grupları taramak; tarama programlarının yaygınlaşması için çok önemlidir.⁽²⁰⁾

2.6 Klinik Bulgular

Mide kanseri erken evrelerde genellikle asemptomatiktir ve genellikle tanıları şans eseri yapılan endoskopiler ile konulur. Dispeptik şikayetler (Kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı, epigastrik hassasiyet gibi) genel popülasyonda sıklıkla

gözükür. Dispeptik semptomların en sık nedeni gastroözefageal reflü, peptik ülser ve fonksiyonel dispepsidir. Vakaların yalnızca birkaçında üst GİS kanseri tespit edilmektedir. Kilo kaybı, disfaji, üst GİS kanaması, anemi, inatçı bulantı gibi semptomlar ise alarm semptomlar olarak bilinmekte ve bunların varlığında mutlaka endoskopi yapılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda alarm semptomları olan hastalarda, hastalığın daha proksimal bölgede yerleştikleri ve daha ileri TNM evresinde oldukları gösterilmiştir. Yapılan pek çok meta analiz sonucunda ise bu semptomlardan kilo kaybı, disfaji ve ele gelen abdominal kitle varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu ve fatal sonuçlara daha fazla yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle de tanı anında %10'dan fazla kilo kaybı kötü prognostik bir etkidir. Dispeptik şikayetler dışında lezyonun bulunduğu bölgeye özgü şikayetler hastalarda olabilir. Disfaji; kardiya tümörlerinde gastroözefageal bileşkeye uzanan kanserlerde görülür. İnatçı bulantı, antral kanserlerde pilor tıkanmasına bağlı olarak gelişir. Erken doyma çok sık görülen bir semptom olmasa da; tüm duvarı yaygın olarak tutan tümörlerde, mide duvarının genişleyebilme özelliğinin kaybolduğu durumlarda görülebilir.^(28,30,31)

Daha ileri evrelerde pozitif fizik muayene bulguları tespit edilebilir. Artık bu dönemde hastalar genellikle metastatiktir. Supraklavikuler lenf nodu (Virchow nodu), sol aksiler lenf nodu (Irish nodülü), rektal muayenede ele gelen kitle (Blummer shelf), periumbikal kitle (Sister Mary Joseph nodülü), over veya pelvisde ele gelen kitle (Krukenberg tümörü), fizik muayenede karşımıza çıkabilecek lezyonlardır.⁽³⁾

2.7 Tanısal Çalışmalar

Mide kanserlerinin tanısında genellikle endoskopi ve radyografiler kullanılmaktadır. Çift kontrastlı radyografiler; mide duvarına üst tabakalarda sınırlı, küçük lezyonları göstermektedir.⁽³⁾

Endoskopiler ise günümüzde genellikle ilk tercih olarak kullanılan bir yöntemdir. Endoskopiler ekzofitik lezyonlarda direkt olarak tümörü göstererek, tanı için biyopsi alınmasına da olanak sağlarlar. Ülsere kanserlerde ve linitis plastika lezyonlarında endoskopi ile tanı konması zor olsa da, çoklu biyopsiler ve yıkama sitolojiler ile tanı şansını arttırmak mümkündür.⁽³⁾

Tanı için kullanılan bir diğer yöntem de endoskopik ultrasonografidir (EUS). EUS tümör invazyonunu göstererek rezeksiyon için çok değerli bilgiler verebilmektedir. Ancak metastatik lenf nodlarını göstermekte daha az başarılıdır. Şüpheli lenf nodundan biopsi alınarak bu sorun aşılmaya çalışılmaktadır.⁽³⁾ EUS; T evresi ile ilgili bilgi vererek; hangi hastaya neoadjuvan tedavi verileceği konusunda yardımcı olur.⁽³²⁾ Proksimal ve distal tümörleri daha iyi gösterirken, antral tümörleri göstermekte daha az yararlıdır.⁽³³⁾

Bilgisayarlı tomografi (BT) hastalığın mide dışı yayılımlarını, karaciğer, akciğer metastazı gibi uzak organ yayılımlarını ve çölyak/periaortik lenf tutulumlarını göstermesi açısından önemlidir. Ancak BT, peritoneal ekilimi göstermekte yetersizdir.⁽³⁾

Tanısal laparoskopi primer tümörün, varsa karaciğer metastazlarının ve peritoneal implantların görülmesine ve tanı için biyopsi alınmasına olanak sağlar.

Böylece küratif cerrahi yapılacak hasta grubunun doğru olarak seçilmesini sağlar.⁽³⁾ Ancak invaziv bir yöntem olması ve anestezi altında yapılabilmesi; hastaların hepsine laparoskopi yapılabilmesini zorlaştırmaktadır. Bunun için invaziv olmayan ve kolay yapılabilen tanısal yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla Kore’de 142 hastaya PET-BT yapılmış; yüksek SUV değerleri olan hastalarda küratif cerrahi yapılma şanslarının düşük olduğu, bu hastalarda ya neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi ya da evreleme amaçlı laparotomi yapılması önerilerek, hastaları gereksiz cerrahilerden kurtarılması gerektiği bildirilmiştir.⁽³⁴⁾ Bununla beraber PET-BT; müsinöz ve diffüz tümörlerde yanlış negatif sonuçlar vererek hastaların yanlış evrelendirilmesine neden olabilir.⁽³³⁾

Mide kanseri tanısında tümör belirteçlerinin yeri sınırlıdır. CEA düzeyi hastaların ancak üçte birinde artar. Dolayısıyla CEA mide kanserinde belirteç olarak değeri düşüktür. Fakat tanı anında CEA yüksek olması, hastalığın ileri evre olabileceğine dair bilgi verebilir.⁽²⁸⁾

2.8 Histopatoloji

Mide kanserlerinin %95’i mide mukozasının asit salgılayan hücrelerinden çok, belirgin olarak müsin salgılayan hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır. Lenfoma, karsinoid tümör, leiomyosarkom, GİST (gastrointestinal stromal tümör), adenoskuamoz ve skuamoz hücreli kanserler ise mide kanserlerinin kalan %5’ini oluşturur.⁽³⁵⁾ Mide karsinomu için pek çok sınıflama yapılmaktadır. Klinikte en fazla işimize yarayan ve en fazla kullanılan üç sınıflama sistemi şöyledir:

2.8.1 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması:

WHO sınıflaması morfolojik özelliklere dayanmaktadır. Beş ana grupta incelenir:

1. Adenokarsinom
2. Adenoskuamoz hücreli karsinom
3. Skuamoz hücreli karsinom
4. Andiferansiye karsinom
5. Sınıflandırılmayan karsinom

Adenokarsinomlarda büyüme paternlerine göre dört alt grupta incelenirler:

1. Papiller karsinom
2. Tübüler karsinom
3. Müsinöz karsinom
4. Taşlı yüzük hücreli karsinom

Eğer farklı histolojik özellikler birarada ise, baskın olan komponente göre sınıflama yapılmaktadır.⁽³⁶⁾ Tübüler karsinomlar iyi tanımlanmış glandüler lümenler içerirler. Papiller adenokarsinomlar ise ekzofitik, silindirik, uzun ve konnektif doku ile desteklenen lezyonlar oluştururlar. Müsinöz karsinomlarda ise bol miktarda ekstrasellüler müsin birikimi bulunur. Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda desmoplazi ve yaygın infiltrasyon alanları gözlemlenebilir. Bazı taşlı yüzük formları intramural yayılımla mukoza tutulumu olmaksızın linitis plastika oluşturabilirler.⁽³⁷⁾

2.8.2 Lauren Sınıflaması:

1965’de Lauren, mide kanserini, mikroskopik özelliklerine göre, intestinal tip ve diffüz tip olarak ikiye ayırdı.

İntestinal tip; daha sık olarak erkeklerde ve yaşlılarda görülmektedir. Mide kanserinin endemik olduğu bölgelerde sıklıkla görülür. İntestinal tipin etiyolojisinde; atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonlar ile, çevresel faktörlerin (beslenme tarzı vb.) rol aldığı belirlenmiştir. İntestinal tip makroskopik olarak genellikle egzofitik, vejetan ya da polipoid görünümündedir.

Diffüz tipte; prekanseröz lezyonların rolü yoktur. Endemik alanlarda sıklıkla görülür. Kadınlarda ve genç yaşlarda daha sık görülmektedir. Ailevi geçiş de söz konusudur. Makroskopik olarak irregüler, kenarları yüksek, kabartılı, kraterler şeklinde görülür. Bazen bu tip, mukozayı düzleştirerek, mide duvarının endürafif olarak kalınlaşmasına neden olur (Linitis plastika).⁽³⁸⁾

2.8.3 Borrman Sınıflaması:⁽³⁷⁾

Kanserin makroskopik görünümü esas alınarak yapılan sınıflamadır:

Tip I (polipoid)

Tip II (fungiform-ülserovejetan)

Tip III (ülser)

Tip IV (infiltratif)

2.9 Evreleme

Mide kanserlerinde iki evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemlerinden ilki tümör invazyonu, metastatik lenf nodu sayısı ve metastaz durumuna göre oluşturulan AJCC-2002 sistemidir (American Joint Committee on Cancer).⁽³⁹⁾ Ülkemiz dahil tüm batı ülkelerinde ve Amerika'da bu evreleme sistemi kullanılmaktadır.

2009 yılında AJCC; pek çok tümör ile birlikte mide kanserleri için de evrelemede bazı yenilikler yapmış ve bu yenilikler 2010 yılında yürürlüğe girmiştir.⁽⁴⁰⁾ 7'nci AJCC evrelemesi ile primer tümör ve lenf nodları evrelemesi değişmiştir. Ancak evrelemede asıl amaç biyolojik davranışları ve prognozları farklı olan distal ve gastroözefageal bileşke tümörlerinin ayrımının yapılmasıdır. Bu yeni evrelemeye göre gastroözefageal bileşke karsinomları ve midenin proksimal 5 cm içerisinde köken alan ve gastroözefageal bileşkeye uzanan karsinomlar özefagus kanseri olarak sınıflandırılmaktadır.⁽⁴¹⁾ 6'ncı ve 7'nci evrelemede primer tümör ve lenf nodu sınıflaması tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

6'nci AJCC evrelemesi	PRİMER TÜMÖR	7'nci AJCC evrelemesi
Primer tümör değerlendirilemiyor	TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
Primer tümöre ait kanıt yok	T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmadan intraepitelial tümör	Tis	Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmadan intraepitelial tümör
Tümör lamina propriya ya da submukozada sınırlı	T1	T1a: Tümör lamina propriya ya da muskularis mukozaya invaze T1b: Tümör submukozaya invaze
T2a: muskularis propriya invazyonu T2b: subseroza invazyonu	T2	Tümör muskularis propriyaya invaze
Tümör komşu yapıları invaze etmeden seroza (viseral periton) invazyonu	T3	Tümör visseral periton veya çevre yapıları invazyon yapmaksızın subserozal bağ dokusuna invaze
Komşu organları tutmuş	T4	T4a: tümör serozaya (visseral periton) invaze T4b: Tümör komşu organlara invaze

Tablo 2- 6'nci ve 7'nci AJCC Evrelemesinde Tümör durumu

6'ncı AJCC evrelemesi	LENF NODU	7'nci AJCC evrelemesi
Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
Bölgesel lenf nodu metastazı yok	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
1-6 lenf nodunda metastaz	N1	1-2 lenf nodunda metastaz
7-15 lenf nodunda metastaz	N2	3-6 lenf nodunda metastaz
>15 lenf noduna metastaz	N3	>7 lenf noduna metastaz

Tablo 3-6'nci ve 7'nci AJCC Evrelemesinde lenf nodu durumu

Evre	T evresi	N evresi	M evresi
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1 T2a/b	N1 N0	M0 M0
II	T1 T2a/b T3	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIA	T2a/b T3 T4	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4 T1-3 Herhangi T	N1-3 N3 Herhangi N	M0 M0 M1

Tablo 4- 6'nci AJCC evrelemesi

Evre	T evresi	N evresi	M evresi
0	Tis	N0	M0

IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
IIIB	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0-1	M0
IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2-3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 5-7’nci AJCC evrelemesi

Evreleme sistemlerinden ikinci ise anatomik tutulumuna (özellikle de lenf nodu tutulumu) göre oluşturulan Japon evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi Uzakdoğu Asya ülkeleri dışında pek fazla kullanılmamaktadır.⁽⁴²⁾

S0	Seroza invazyonu yok
S1	Seroza invazyonu şüpheli
S2	Seroza invazyonu var
N1	Perigastrik lenf nodları
N2	Sol gastrik arter, common hepatic arter, splenik arter etrafındaki lenf nodları ve çölyak lenf nodları
N3	Hepatoduodenal ligament, pankreas komşuluğundaki ve mezenter kökü çevresindeki lenf nodları
N4	Periaortik ve orta kolik lenf nodları
P0	Peritoneal metastaz yok

P1	Komşu peritoneal metastaz
P2	Uzak peritonda bir-iki adet metastaz
P3	Uzak peritonda pek çok adet metastaz
H0	KC metastazı yok
H1	Bir loba sınırlı KC metastazı
H2	Bir kaç adet bilateral KC metastazı
H3	Pek çok adet bilateral KC metastazı

Tablo 6-Japon evrelemesinde sınıflamalar

Japon Mide Kanseri Evrelemesi:

Evre	S	N	P	H
I	0	0	0	0
II	1	0-1	0	0
III	2	0-2	0	0
IV	3	3-4	1-3	1-3

Tablo 7-Japon mide kanseri evrelemesi

Rezidüel Hastalık: R statusu⁽⁴³⁾

İlk kez 1994 yılında tanımlanan R statusu, operasyon sonrası hastanın tümör durumunu belirlemek için rezeke edilen spesmenin patolojik değerlendirilmesidir.

- **R0:** mikroskopik sınırın tümörsüz olduğunu, gross veya mikroskopik hastalığın kalmadığını gösterir.

- **R1:** tüm gross tümörün çıkarıldığını, fakat mikroskopik sınırın pozitif olduğunu gösterir.

- **R2:** gross rezidüel hastalığın kaldığını gösterir.

Uzun sağkalım yalnızca mide kanseri nedeniyle R0 rezeksiyon uygulananlar için söz konusudur.

2.10 Prognoz

Geçtiğimiz son üç dekatta mide kanseri görülme sıklığında azalma görülmüş olsa da, kansere bağlı ölümler sıralamasında hastalığın hala ikinci sırada olduğunu akıldan çıkartmamak gerekmektedir.⁽³⁷⁾ Özellikle 5 yıllık sağkalımın %20'ler düzeyinde olması çok çarpıcıdır.⁽³⁾ Bu açıdan bakıldığında prognostik faktörlerin bilinmesi, sağkalım tahminlerinin yapılarak daha agresif tedaviler uygulanması açısından önemlidir.

Pek çok çalışma tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumunun varlığı ya da yokluğunun, mide kanserleri için en önemli prognostik faktör olduğunu göstermiştir.^(44,45) Lenf nodu tutulumu olmayan T1 tümörlerde sağkalım %85-%95 civarında iken; tümörün mide duvarını aşmasıyla (seroza invazyonu ve/veya komşu organ invazyonu) sağkalım hızla düşmektedir.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Tutulu lenf nodu sayısı ve yerleşiminin her ikisinin de ayrı ayrı bağımsız prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte⁽⁴⁹⁾; sadece lenf nodu sayısının prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^(50,51) Lenf nodu ile ilgili diğer bir önemli prognostik faktör de metastatik lenf nodu sayısının toplam çıkarılan lenf nodu sayısına oranıdır.⁽³⁷⁾ Pek çok çalışmada bu oran farklı olarak bulunmuştur. %20, %25, %30, %50 oranları yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan sağkalım analizlerinde metastatik lenf nodu oranı bağımsız bir faktör olarak sağkalımda etkili bulunmuş ve çalışmaların çoğunda lenf nodu sınıflamasının bu orana göre yeniden düzenlenmesi önerilmiştir.⁽⁵²⁻⁶⁰⁾

Lenf nodu metastazı açısından sorgulanan bir diğer çalışmada ise 1190 olguluk bir seride, olgular lenf nodu metastazının çapına göre sınıflandırılmışlar

ve 2 cm'den büyük metastatik lenf nodu olanların sağkalımlarında belirgin düşme olduğunu gözlemlemişlerdir.⁽⁶¹⁾

Lenf nodu negatif hastaların sağkalımlarının, nod pozitif hastalara göre daha iyi olduğu çalışmalarda gösterilmekle birlikte; nod negatif hastaların yaklaşık %15'inde prognozun kötü olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda genellikle peritoneal ekilim ve lokorejyonel rekürrens gelişmesi prognozun kötüleşmesinin nedenleri arasındadır. Bu hastalarda prognozu belirleyen başka faktörler olduğu düşünülerek yapılan çalışmalarda; seroza tutulumu, histolojik olarak kötü diferansiyasyon olması, tümör boyutunun büyük olması, lenfovasküler tutulumun olması gibi etkenler suçlanmıştır.⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ Ancak tümör boyutu tartışmalı bir konu olup; tümör boyutunun prognostik bir faktör olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁽⁶⁵⁾

Pek çok çalışmada yapılan çoklu değişken analizlerde tümörün histolojik tipinin prognoz üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Tümörün yerleşim yeri ise bağımsız bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Midenin 1/3'lük proksimal kısmında yer alan (gastroözefageal bileşke, kardiya ve fundus) tümörlerin prognozu daha kötüdür.⁽³⁷⁾

Geçtiğimiz yıllarda diğer solid tümörlerde olduğu gibi mide kanserinde de genetik faktörler ve moleküler patolojik özelliklerin prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Bunların arasında en popüler olan p53 gen fazla ekspresyonu invaziv tümörlerin %17 -91'inde ve p53 gen mutasyonu ise %0-77 arasında pozitif bulunmuştur.⁽³⁷⁾ Ancak, mide kanseri için p53 gen ekspresyonu sonuçlarının tartışmalı olduğunu söylemek gerekir. P53 ekspresyon fazlalığı ile

kötü prognoz arasında ilişki saptanırken⁽⁶⁶⁾, bu fazlalığın özellikle kardiya tümörlerinde daha belirgin olduğunu belirten yayınlarda mevcuttur.⁽⁶⁷⁾ Bizim çalışmamızdaki gibi yeni biyolojik belirteçlerle de ilgili pek çok çalışma devam etmektedir.

2.11 Tedavi Modaliteleri

Mide kanseri cerrahların, medikal ve radyasyon onkologlarının, gastroenterologların, radyologların ve patologların bir arada çalışarak tedavi planlamasını yapmalarını gerektiren bir hastalıktır.

2.11.1 Cerrahi

Mide kanserlerinin küratif olmasını belirleyen tek tedavi şekli cerrahi rezeksiyondur.⁽³³⁾ Rezeksiyon ve lenfadenektominin şeklini belirleyen en önemli faktörler ise; tümörün evresi, büyüme paterni ve boyutudur.^(32,33)

Erken evre mide kanserli hastaların lenf nodu metastaz riski çok düşük olan hasta grubunda (T1a ve seçilmiş T1b); endoskopik olarak yapılan rezeksiyonlar küratif tedavi için yeterli sayılmaktadır. Histopatolojik olarak iyi diferansiye olan, mukozaya sınırlı veya <500 µm submukozal invazyonu olan, lenfovasküler invazyonu olmayan tümörlerde endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %99-%97 civarında bulunmuştur.^(32,33,68-70)

Mide kanserlerinde T evresi ile lenf nodu sayısı ve lokalizasyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Sadece mukoza tutulumu olanlarda %5'den az lenf nodu tutulma riski varken, submukozada %20, muskularis propriyada %40, subseroza

ve seroza tutulumunda %70 ve üzerinde ve serozayı aşanlarda %90 oranlarında lenf nodu tutulum riski mevcuttur. Bu nedenle T2-4 olan hastalarda cerrahi ile birlikte lenf nodu diseksiyonu yapılmakta ve sağkalımı arttırmak için çoklu tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.⁽³²⁾

Yapılacak cerrahinin tipi, tümörün invazyon derinliğine, büyüme paternine, lokalizasyon ve boyutuna göre belirlenmektedir. Orta 1/3 yerleşimli tümörlerde total, distal yerleşimli tümörlerde 5 cm'lik negatif cerrahi sınır bırakılarak yapılabiliyorsa subtotal, yapılamıyorsa total gastrektomi yapılmaktadır. Proksimal tümörlerde ise yeni evreleme sistemi ile özefagogastrik bileşke tümörlerinden tip 2 ve 3'ün özefagus tümörü olarak kabul edilmesine ve özefagus gibi tedavi edilmesine karar verilmiştir. Diğer proksimal mide kanserlerinde ise transhiatal yaklaşımla operasyon önerilmektedir.^(32,33) Lenfadenektominin tipi hala tartışmalı bir konudur. Lenf nodu diseksiyonu için tanımlamalar tablo 8'de belirtilmiştir.

N1

1. Sağ perikardiyal
2. Sol perikardiyal
3. Küçük kurvatur
4. Büyük kurvatur
5. Suprapiloric
6. İnfrapiloric

N2

7. Sol gastrik arter
8. A. Hepatika communis
9. Çölyak trunkus

D1 Diseksiyon

D2 Diseksiyon

10. Dalak hilusu
11. A.linealis
12. Porta hepatis, Hepatoduodenal ligament
13. Retropankreatik
14. Mezenterik

N3

D3 Diseksiyon

15. A. Kolika media
16. Paraaortik

Tablo 8-Lenf nodu yerleşimine göre diseksiyon sınıflaması

Günümüzde Japonya ve diğer Asya ülkeleri ile birlikte pek çok batı ülkesinde D2 diseksiyon, standart tedavi olarak kabul görmektedir. D2 diseksiyona paraaortik lenf nodu diseksiyonunun rutin olarak eklenmesinin sağkalım üzerinde olumlu katkısı olmadığı gösterilmiştir.^(33,34)

Proksimal büyük kurvatur ve fundus yerleşimli tümörlerde; splenik hilusdaki lenf nodlarının çıkartılması ve dolayısıyla splenektomi yapılması gerekmektedir. Diğer organlara direkt invazyon varsa veya transmukozal bir yayılım ihtimali düşünülüyorsa, hastanın radikal bir cerrahiyi tolere edebilme durumuna göre, bu organların rezeksiyonu yapılabilir.⁽³³⁾

2.11.2 Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedaviler

Sağkalımı arttırmak amaçlı mide kanserli hastalarda adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla yapılan adjuvan kemoterapi ve radyoterapi çalışmalarında; tek başına kemoterapi veya radyoterapinin genel sağkalımı arttırmadığı gösterilmiş ve bu bilgiler ışığında tek başına KT veya RT standart yaklaşım olarak kabul edilmemektedir.⁽⁷¹⁻⁷²⁾

Postoperatif KRT kullanımı, Intergroup INT-0116 çalışması ile gündeme gelmiştir. Bu çalışmada postop eşzamanlı KRT uygulanan hastalarda hastalıksız sağkalımın ve genel sağkalımın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma; içerdiği hasta popülasyonun %54'ünün D1 diseksiyon olması ve KRT'nin yararının, yetersiz diseksiyon sonrası lokol ve bölgesel rekürrensi azaltarak olduğu iddia edilerek eleştirilse de günümüzde, standart tedavi olarak postoperatif KRT kabul edilmektedir.⁽⁷³⁾

2.11.3 Preoperatif ve Perioperatif Tedaviler

Pek çok çalışma ile, preoperatif tedavilerin %50 hastada tümör yükünü azalttığı ve %10 hastada ise tam cevap sağladığı gösterilmiştir. Diğer avantajları ise; okkült mikrometastazları azaltması ve hastaların kemoterapiye toleranslarının yüksek olmasıdır. Mide kanseri için yapılan çalışmalar genellikle hasta sayılarının az olması ve standart tedavilerin uygulanmaması nedeni ile olumlu sonuçlanmamıştır. Fransızların yaptığı FFCD 9703 çalışması olumlu sonuçlar verse de, bu çalışmada olguların ancak %25'inin mide kanseri olması güvenilirliğini düşürmektedir.⁽⁷¹⁾

MAGIC (Medikal Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy) çalışması perioperatif tedavinin yararını kanıtlayan bir çalışma olup, halen devam eden pek çok çalışmanın da ilham kaynağı olmuştur. MAGIC çalışmasında 503 evre II-IVa mide kanseri hastası 2 randomize gruba ayrılmıştır. Gruplardan birine sadece cerrahi uygulanırken, diğer gruba preoperatif ve postoperatif 3 kür ECF uygulanmıştır. Ortalama 4 yıllık takip sonucunda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı artış bulunmuştur. Ancak bu çalışmaya da

eleştiriler gelmiştir. Bu eleştirilerden biri de sağkalım artışlarının yalnızca gastroözefageal bileşke alt grubunda olduğu yönündedir. Konuyla ilgili devam eden MAGIC-B ve CRITICS çalışmalarının sonucu beklenmektedir.⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾

2.11.4 Radyoterapi Teknikleri ve Tolerans

Mide kanserlerinde, radyoterapi alanları tümörün yerleşimine, invazyon derinliğine ve lenf nodu tutulumuna göre değişmektedir. Yine de genel olarak belirtmek gerekirse; radyoterapi sahası içerisine, tümör yatağı, anastomoz hattı, midenin geri kalan kısmı ve rejyonel lenf nodları girmektedir.⁽³⁾

Tedavi teknikleri olarak geçmiş yıllarda iki boyutlu konvansiyonel teknikler daha sık olarak kullanılmaktaydı. Günümüzde genellikle tomografi üzerinden yapılan üç boyutlu konformal tedaviler uygulanmaktadır. Böylece hedef hacmimiz ve komşuluğunda bulunan kritik organların aldığı dozlar belirlenmektedir. Bu yüzden planlamalarda doz sınırlandıran organlara dikkat edilmesi gerekir. Üst abdomende mide, ince bağırsak, karaciğer, böbrek ve medulla spinalis doz sınırlandıran organları oluşturmaktadır.⁽³⁾

Mide kanserlerinde doz genellikle günlük 1,8-2 Gy fraksiyonlarla 45-50,4 Gy olacak şekilde planlanır. 45 Gy sonrası rezidü hastalık durumuna göre küçük alandan ek doz verilebilir.⁽³⁾ Özellikle bu hasta grubunda yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri kullanılarak (IMRT) yüksek dozlara çıkılabilmektedir.⁽⁷⁵⁾

2.12 Kanser Kök Hücresi, CD133, Ki-67

2.12.1 Kanser Kök Hücresi

Kök hücre, kendi kendini yenileme yeteneği olan ve farklılaşma yeteneği ile de diğer olgun hücrelere dönüşebilen hücre olarak tanımlanır. En fazla hematopoetik ve lenfatik dokularda bulunurlar. Normal dokularda bulunan kök hücrelerin üç kritik özelliği vardır. İlki; kök hücrenin kendi kendisini yenileme özelliğidir. İkincisi; proliferasyon özelliği limitli olan yavru hücrelerin farklılaşmasını sağlamaktır. Böylece dokuların biyolojik fonksiyonlarını yapan olgun hücrelerin oluşmasını sağlar. Sonuncusu da; sıkı bir genetik kontrol altında tutulmalarıdır. Bu sayede hem kontrolsüz büyüme, hem de kontrolsüz apoptozis önlenmiş olur.^(76,77)

Kanser de diğer dokulara invaze olarak onlara zarar veren, aşırı ve kontrol edilemeyen bir büyüme gösteren anormal hücrelerden oluşmaktadır. Bu kötü huylu hücreler morfolojik, proliferatif ve fonksiyonel açıdan çeşitlilik göstermektedir. Tümördeki çeşitliliği açıklamak için 2 modelden bahsedilebilir: Stokastik ve hiyerarşik model. Her iki modelde de küçük bir hücre grubunun tümörü başlattığı ve devam ettirdiğine inanılır. Ancak stokastik modelde tümörün yenilenmesinde hücre gruplarının eşit kapasitede olduğu düşünülürken, hiyerarşik model tümörün yenilenmesinde sadece bir grup hücrenin yer aldığı düşünülmektedir. Bu küçük bir grubu oluşturan hücrelere de tümörün başlangıç hücresi ve ya kanser kök hücresi denilmektedir. Bu hücrelerin normal kök hücrelerden mi köken aldığı yoksa progenitör hücrelerden mi oluştuğu tam olarak bilinmese de kök hücreler gibi kendi kendilerine yenilenme özellikleri olduğu,

tümör içinde herhangi bir hücreye dönüşebilme potansiyelleri olduğu ve proliferasyon olarak tümör popülasyonunu arttırdıkları bilinmektedir.^(5,6)

Kanser kök hücre modeli ilk olarak 1990'lı yıllarda Dick ve arkadaşları tarafından akut myeloid lösemili hücrelerde CD34⁺CD38⁻ fenotipi olanların kendi kendini yenileme ve farklılaşma potansiyellerinin olduğu gösterilmesi ile ortaya konmuştur.⁽⁷⁸⁾ Bundan yaklaşık on yıl sonra Al Hajj ve arkadaşları solid tümörler üzerinde çalışmalar yaparak aynı sonuçları meme kanserli hücrelerden CD44⁺CD24⁻ fenotipinde göstermiştir.⁽⁷⁹⁾ Devam eden çalışmalar sonucunda beyin⁽⁸⁰⁾, kolon⁽⁸¹⁾, pankreas⁽⁸²⁾, akciğer⁽⁸³⁾, baş boyun⁽⁸⁴⁾, melanom⁽⁸⁵⁾, karaciğer tümörlerinde⁽⁸⁶⁾ CD133, CD44, CD90 gibi kanser kök hücrelerinin bulunduğu gösterilmiştir.

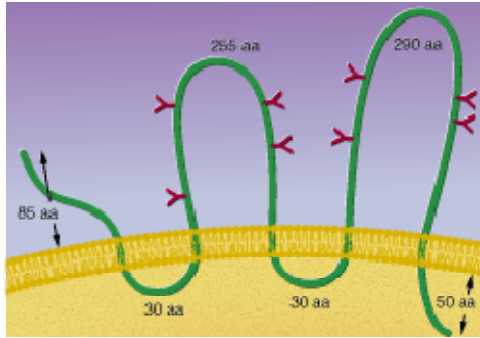
Kanser kök hücrelerin bir diğer önemli özelliği ise başarılı tedaviler sonrasında tümör rekürrenslerinden sorumlu tutulmalarıdır. Pek çok hayvan çalışmasında kanser kök hücreye sahip olan tümörlerde kemoterapiye ve radyoterapiye direnç olduğu gösterilmiştir. Kemoterapiye direncin nedeni araştırıldığında; kanser kök hücrelerinde hem hücre yüzeyinde çoklu ilaç direnci oluşturan taşıyıcı proteinlerin hem de apoptozu engelleyen genlerin, diğer tümör hücrelerine göre, çok daha fazla olarak bulunduğu gösterilmiştir. Radyasyon direnci için de benzer sonuçlar bulunmuştur. Bao ve arkadaşları CD133⁺ olan gliomlarda CD133⁻ olanlara göre, DNA hasarını kontrol eden sistemin daha fazla aktif olduğu böylece DNA hasarının daha fazla tamir edildiğini göstermişler ve bu sistemi inhibe etmek için verilen Chk1 ve Chk2 kinazları sonrasında terapotik bir

kazanç sağlandığını eklemişlerdir. Ancak mekanizmaların tam anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁽⁷⁻⁹⁾

Kanser kök hücrelerin kemoradyoterapiye direnç oluşturduğunun anlaşılması ile; aynı hastalıkta aynı tedavi uygulanan kişilerde farklı cevap alınmasının nedeni anlaşılmış oldu. Bunun için araştırmacılar hastalarda daha fazla kür elde edebilmek için yeni tedavi yöntemleri geliştirmeye başladılar. Böylece sadece sitotoksik tedaviler yerine, hedefe yönelik tedaviler ile birlikte kombinasyon tedavileri gündeme geldi. Kanser kök hücrelerine uygulanacak olan hedef tedavi özellikle üç tip hedefi içermektedir: yüzey molekülleri, özel onkoproteinler ve sinyal iletim yolları. Yüzey moleküllerine örnek olarak çoklu ilaç dirençlerinden sorumlu olan ABC transfer proteinleri, ya da kanser kök hücrelerinin yüzeyinde bulunan belirteçlere karşı oluşturulan (CD33 gibi) antikorlar verilebilir. Özel onkoproteinlere en iyi örnek şüphesiz AML’de başarılı bir şekilde kullanılan BCR-ABL onkogenini hedef alan antikor yani imatinibtir. Son olarak sinyal iletim yollarını düzenleyen mekanizmaların bozulmasını sağlayacak yeni moleküllerle, kanser kök hücrenin kendi kendisini yenilemesi ve büyümesinin bozulması sağlanmaya çalışılmaktadır. Sonuç olarak kanser kök hücrelerine karşı ilaç geliştirmesi için yeni prelinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Araştırmalar yeni kanser kök hücrelerinin, moleküler mekanizmalarının, tedaviye direnç mekanizmalarının anlaşılması ve dolayısıyla tümör rekürrenslerini azaltarak kür şansının artırılmasını sağlayacaktır.^(76,87)

2.12.2 CD133

CD133 ilk olarak 1997’de Miraglia ve arkadaşları tarafından lösemili 11 hastanın yedisinde izole edilmiştir. CD133 beş transmembran ve iki adet glikolizlenmiş ekstraselüler kıvrımdan oluşan 120 kDa moleküler ağırlığa sahip bir hücre yüzey proteinidir. Şekil 1’de de görüldüğü üzere; ekstraselüler bölgede 255aa ve 290aa’lık iki büyük lupu bulunmakta ve bu yönüyle alışılagelmiş, bilinen kök hücre belirteçlerinden ayrılmaktadır çünkü diğer kök hücre belirteçler; genellikle 4 yada 7 transmembran molekülden oluşan ailenin üyeleridir. CD133 hematopoetik kök hücre belirteci olarak düşünülse de pankreas, böbrek ve plasenta gibi lenfoid ve hematopoetik dışı normal hücrelerde de bulunabilmektedir.⁽⁴⁾ CD133’ün tam olarak fonksiyonu bilinmese de membran topolojisini düzenleyen faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir.⁽⁸⁸⁾



Şekil 1-CD 133'ün şematik gösterimi

CD133’ün lösemilerde tespit edilmesinden 10 yıl sonra, 2007’de Singh ve arkadaşları, solid tümörler üzerinde çalışarak, ilk kez beyin tümörlerinde hücre yüzey antijeni CD133’ü tanımlamışlardır. Sadece 10^2 CD133⁺ olan hücreleri ksenografa enjekte ettiklerinde hücrelerin çoğaldıkları görülürken; 10^5 CD133⁻ olan hücreler enjekte edildiğinde tümörün devam etmediğini gözlemlemişler.⁽⁸⁰⁾

Aynı şekilde O'Brien ve arkadaşları kolon kanserli hastadan CD133⁺ hücreleri izole ederek fareye transplante etmiş ve farenin renal kapsülün altında tümör meydana getirmişler ve böylece kolon kanserinde de CD133'ün kanser kök hücre belirteci olduğunu iddia etmişlerdir.⁽⁸¹⁾ Günümüzde artık CD133 ekspresyonunun kolorektal ve beyin tümörlerinde önemli bir prognostik faktör olduğu pek çok çalışma ile ispatlanmıştır.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ 2008'de Smith ve arkadaşları mide kanserli hastalarda CD133 ekspresyonunun yüksek düzeylerde olduğunu gösterdiler. Ancak bu çalışmada sınırlı sayıda hasta nedeniyle tümör evresi veya grade ile CD133 arasında bir ilişki belirtilmemiştir.⁽⁸⁹⁾ Mide kanserleri gibi pankreas⁽⁹⁰⁾, over⁽⁹¹⁾, hepatoselüler⁽⁹²⁾ ve küçük hücre dışı akciğer⁽⁹³⁾ kanserlerinde de CD133 tespit edilmiş ancak prognostik önemi hala tam olarak netleşmemiştir.

2.12.3 Ki-67

Ki-67 hücresel proliferasyonu gösteren iyi tanımlanmış, çekirdeğe özgü bir antijendir. İlk olarak Johannes Gardes ve arkadaşları tarafından, 1983 yılında, hodgkin hastalarında Reed-Stenberg hücrelerine özgü antijene karşı oluşturulan Ki-67 monoklonal antikor tanımlanmış ve proliferasyon gösteren hücreler için belirteç olabileceği iddia edilmiştir. Yıllar içerisinde gelişen teknoloji ile birlikte Ki-67'e karşı oluşturulan antikorlar da geliştirilmiş ve böylece pek çok tümörde proliferasyonu göstermek için kolay ve etkili bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁽⁹⁴⁾ Hücre siklusunda, büyüme ve sentez safhalarında eksprese edilen Ki-67, dinlenme fazında (G0) ve erken G1 fazlarında eksprese olmaz. Hücre siklusundaki aktif hücreler ile ilgili bilgi veren Ki-67'nin günümüzde pek çok tümörde artmış olduğu gösterilmektedir.^(14,15)

Ki-67 ile sağkalım arasındaki ilişki aslında çok net değildir. Pek çok çalışmada yüksek Ki-67 değerleri, meme, kolon, prostat gibi kanserlerde metastaz, prognoz, rekürrens ve invazyon yapabilme kapasitesi ile ilişkili bulunurken, tersini savunan çalışmalarda söz konusudur. Mide kanserlerinde de Ki-67'nin prognostik değer tam olarak bilinmemektedir. Ki-67'nin yüksek olması bazı çalışmalarda kötü prognozu gösterirken; bazı çalışmalarda ise Ki-67'nin düşük olması kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Bilinen veya bilinmeyen pek çok moleküler faktörün birbirleri ile ilişkili olarak prognozu etkilediği dşnlmekte ve bunların aydınlatılması için gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.⁽⁹⁵⁾

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

26.06.2006 – 01.04.2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi uygulanan 240 mide kanserli hastadan, küratif cerrahi sonrası adjuvan tedavi uygulanan ve patoloji preparatlarına ulaşılabilen 50 mide kanseri hastasının kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 23.03.2011 tarihli toplantısında görüşülmüş ve çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır. Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından hastaların patoloji preparatları CD 133 ve Ki-67 açısından değerlendirilmiştir.

Preperatların hazırlanması şu şekilde yapıldı: Tüm örnekler %10 formalin ile tespit edildi ve parafin bloklara gömüldü. Kesitler 4 µM kalınlıkta kesilerek, pozitif şarjlı lamlara alındı ve deparafinizasyon ile antijen retrieval aşamalarından geçirildi. Nonspesifik bağlanmaları bloke etmek için VECTASTAIN ABC kit bloking serumu ile 20 dakika oda ısısında inkübe edildi. 1/20 oranında dilüe edilmiş CD133 antikoru kesitler üzerine enjekte edildi ve 1 saat boyunca oda ısısında kapalı sistemde bekletildi. VECTASTAIN ABC kit sekonder antikor ile 30 dakika kapalı sistemde 30 dakika bekletildi. 37°C su banyosunda DAB ile 10 dakika inkübe edildi. Zıt boyama yapıldı ve alkol ve ksilolden geçirilen lamalar entellan ile kapatıldı. Aynı işlem Ki-67 için de yapılarak preperatlar hazırlandı.

CD133 ve Ki-67 ekspresyonu tek bir patolog tarafından incelenmiştir. Skoring şu şekilde yapılmıştır: 0, negatif, 1, <%5'den daha az boyanma olması, 2, %5-30 arasında boyanma olması, 3, %30-60 arasında boyanma olması ve 4,

%60'dan daha fazla boyanma olması olarak belirlendi. CD133 için %5'in altında boyanması negatif olarak; %5'in üzerinde olması pozitif olarak kabul edildi. Ki-67 için %5'in altında olanlar düşük Ki-67 indeksi, %5'in üzerinde olanlar yüksek Ki-67 indeksi olarak belirlendi.

Hastaların izlem süreleri yaşayan hastalar için tanı tarihinden son kontrol tarihlerine kadar geçen süre, ölen hastalar için ise tanı tarihlerinden ölüm tarihlerine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım süresi, ilk tanı tarihinden son kontrol veya ölüm tarihine kadar geçen süre; hastalıksız sağkalım süresi, ilk tanı tarihinden son kontrol veya ilk başarısızlık (lokal ve/veya uzak) tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri ve eğrileri Kaplan Meier metodu ile hesaplanmıştır. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin karşılaştırılması için Log Rank testi, çok değişkenli analizler için ise Cox Regresyon testi kullanılmıştır. CD133 ve Ki-67 ekspresyonunun klinikopatolojik verilerle korelasyonu için ki-kare veya fisher exact testi, CD133 ve Ki-67 ekspresyonunun korelasyonu için iki yönlü spearman korelasyon testi kullanılarak yapılmıştır. Test sonuçlarına göre $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların 39'u (%78) erkek, 11'i (%22) kadındır. Ortalama yaş 56,24 (28-80) olarak bulunmuştur. Tümör lokalizasyonuna bakıldıklarında; hastaların 10'u (%20) kardiya, 9'u (%18) korpusda, 27'si (%54) antrumda, 4'ünde ise tüm lokalizasyonlarda yerleşmiş olarak bulunmaktadır. Cerrahi yöntem olarak 17 hastaya (%34) subtotal, 33 hastaya (%66) ise total gastrektomi uygulanmıştır. (tablo 9) Hastalar ortalama 22 ay takip edilmiştir. (1,4-56,6 ay)

Hasta karakteristikleri	N(%)
Cinsiyet	
Erkek	39(%78)
Kadın	11(%22)
Yaş	56.24
Lokalizasyon	
Kardiya	10(%20)
Korpus	9(%18)
Antrum	27(%54)
Hepsi	4(%8)
Operasyon Şekli	
Total	33(%66)
Subtotal	17(%34)

Tablo 9-Hasta Karakteristikleri

2009 tarihinden önce kliniğimizde tedavi alan 41 hasta iki boyutlu konvansiyonel radyoterapi ile tedavi edilirken; 2009 sonrası 9 hastaya direkt BT yardımı ile, üç boyutlu konformal radyoterapi tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tedavileri lineer hızlandırıcı cihazında 10-15-18-25 MVfoton enerjisi ile karşılıklı

paralel iki alandan yapılmıştır. Kritik organların korunması amaçlı hastaların 9'una multilif kullanılırken, 41 hastaya çoklu blok veya kişiye özel blok kullanılmıştır. Hastalara günlük 1.8 Gy doz şeması ile her gün tek fraksiyon, haftada 5 fraksiyon tedavi verilmiştir. Hastalardan 22'sine (%44) 25 fraksiyon ile 45 Gy, 25'ine (%50) 28 fraksiyon ile 50,4 Gy, 3'üne (%6) ise 30 fraksiyon ile 54 Gy uygulanmıştır. 3 hastaya 45 Gy sonrası 3 fraksiyon boost yapılarak 50,4 Gy'e; 3 hastaya da 45 Gy sonrası 5 fraksiyon boost yapılarak 54 Gy'e çıkılmıştır. (tablo 10)

Radyoterapi Özellikleri	N(%)
Radyoterapi biçimi	
2 boyutlu konvansiyonel	41(%82)
3 boyutlu konformal	9(%18)
Kullanılan Enerji	
10 MV	30(%60)
15 MV	4(%8)
25 MV	7(%14)
18 MV	9(%18)
Radyoterapi Dozu	
4500 cGy	22(%44)
5040 cGy	25(%50)
5400 cGy	3(%6)
Boost Durumu	
Boost uygulanmayan	44(%88)
3 fraksiyon boost	3(%6)
5 fraksiyon boost	3(%6)

Tablo 10-Radyoterapi Özelliklerine Göre Hasta Dağılımı

Hastaların hepsinin patolojisi adenokarsinomdur. Adenokarsinom sınıflamasına göre ise; hastalardan 16'sı (%32) taşlı yüzük hücreli karsinom, 6'sı (%12) ise müsinöz karsinomdur. Tablo 11'de patolojiye göre hasta karakterleri belirtilmiştir.

Patolojik Özellikler	N(%)
Patolojisi	
Adenokarsinom	50(%100)
Adenokarsinom tipi	
Taşlı yüzük hücreli	16(%32)
Müsinöz	6(%12)
Diğer	28(%56)
Grade	
Az diferansiye	31(%62)
Orta diferansiye	9(%18)
İyi diferansiye	3(%6)
Bormann Sınıflaması	
Tip 1	6(%12)
Tip 2	13(%26)
Tip 3	15(%30)
Tip 4	11(%22)
Lauren Sınıflaması	
Diffüz tip	15(%30)
İntestinal tip	27(%54)
Anjiyolenfatik invazyon	
Var	31(%62)
Yok	2(%4)

Tablo 11-Patolojik Özelliklere Göre Hasta Dağılımı

Tanı anında 6'ncı AJCC evreleme sistemine⁽⁴⁴⁾ göre hastaların 8'i (%16) Evre II, 24'ü (%48) Evre IIIA, 7'si (%14) Evre IIIB, 11'i (%22) Evre IV olarak evrelendirilirken; 7'nci AJCC evreleme sistemine⁽⁴⁵⁾ göre hastaların 7'si (%14) Evre IIB, 12'si (%24) Evre IIIA, 12'si (%24) Evre IIIB, 19'u (%38) Evre IIIC olarak yeniden evrelendirilmiştir.

Evre		N(%)
T Evre (AJCC 6'nci)	T2	5(%10)
	T3	44(%88)
	T4	1(%2)
N Evre (AJCC 6'nci)	N0	5(%10)
	N1	26(%52)
	N2	10(%20)
	N3	9(%18)
Evre (AJCC 6'nci)	Evre II	8(%16)
	Evre IIIA	24(%48)
	Evre IIIB	7(%14)
	Evre IV	11(%22)
T Evre (AJCC 7'nci)	T3	5(%10)
	T4a	44(%88)
	T4b	1(%2)
N Evre (AJCC 7'nci)	N0	5(%10)
	N1	14(%28)
	N2	12(%24)
	N3	19(%38)
Evre (AJCC 7'nci)	Evre IIB	7(%14)
	Evre IIIA	12(%24)
	Evre IIIB	12(%24)
	Evre IIIC	19(%38)

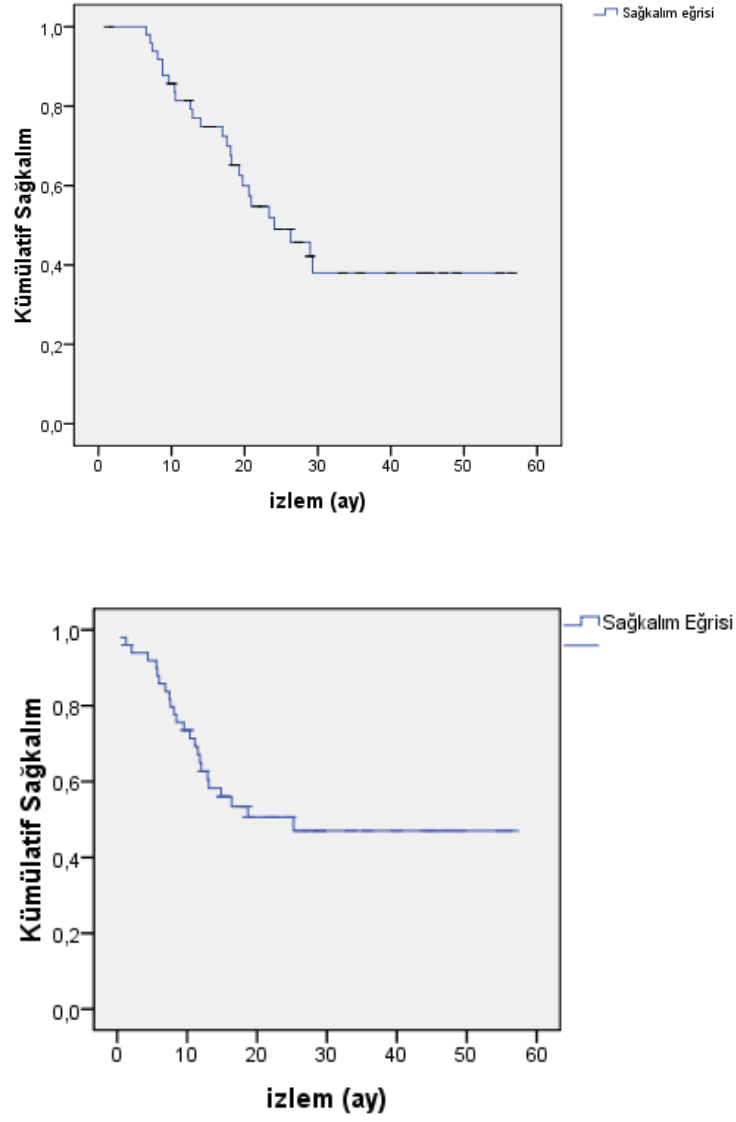
Tablo 12-Evrelemeye Göre Hasta Dağılımı

47 hastaya eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanırken; 3 hastaya eşlik eden yandaş hastalık ve yaş gibi nedenlerle sadece radyoterapi uygulanmıştır. Kemoterapi uygulanan 47 hastanın 38'i, ikinci kür FUFA tedavisi ile radyoterapi alırken; 9 hasta birinci veya üçüncü kür ile radyoterapilerini almışlardır. 45 hastanın kemoradyoterapi sonrası adjuvan kemoterapilerine devam edilmiştir.

15 hastada takipte metastaz saptanmıştır. Metastaz yerleri; iki hastada kemik, bir hastada akciğer, bir hastada adrenal bez, bir hastada beyin, yedi hastada karaciğer, üç hastada ise hem karaciğer hem de kemik olarak belirlenmiştir. 4 hastada lokal nüks gelişmiştir. Metastaz ve nüks gelişen hastaların hepsi takiplerinde ölmüştür.

Hastaların genel sağkalım 24

özelliklerine göre genel ve hastalıksız sağkalım analizleri gösterilmektedir. Şekil 2’de genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım eğrileri görülmektedir.



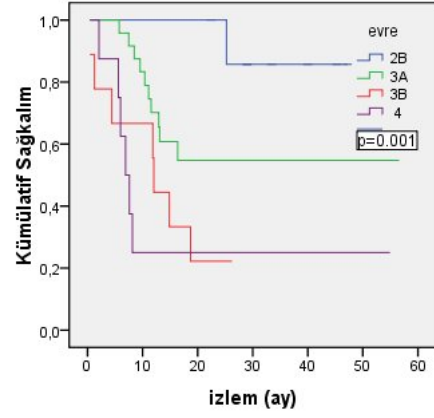
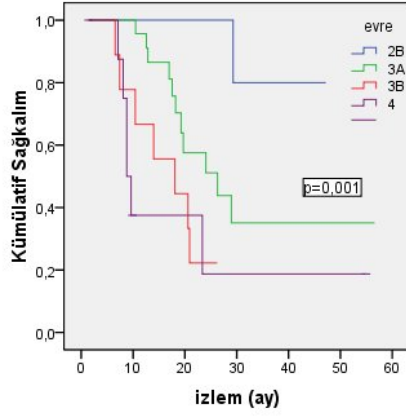
Şekil 2-a) Genel sağkalım Eğrisi **b)** Hastalıksız sağkalım eğrisi

	n	Medyan genel sağkalım	2 yıllık sağkalım	P	Medyan hastalıksız sağkalım	2 yıllık sağkalım	P
Genel	50	24	%49		25,2	%48	
Cinsiyet				0,052			0,095
Erkek	39	20,9	%42		14,8	%43	
Kadın	11	44,6	%69		43,3	%71	
Yaş				0,498			0,251
61 ve üstü	18	29,3	%60		36,8	%60	
60 ve altı	32	23,3	%44		14,8	%41	
Tümör yeri				0,014			0,1
Kardia	10	16,9	%23		9,5	%25	
Korpus	9	20,9	%29		16,3	%32	
Antrum	24	40,4	%73		39,7	%69	
Tüm Mide	5	26,3	%26		11,8	%30	
Cerrahi tipi				0,367			0,471
Total	32	23,3	%45		16,3	%44	
Subtotal	17	37,1	%54		36	%58	
Bormann				0,476			0,487
1	6	29,3	%80		25,2	%60	
2	13	27,0	%49		26,9	%60	
3	15	35,2	%57		34,4	%63	
4	11	20,9	%27		11,8	%34	
Lauren				0,751			0,869
İntestinal	27	26,3	%53		25,2	%50	
Diffüz	15	32,1	%47		30,6	%51,9	

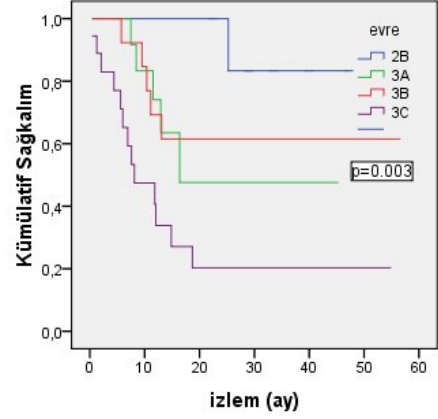
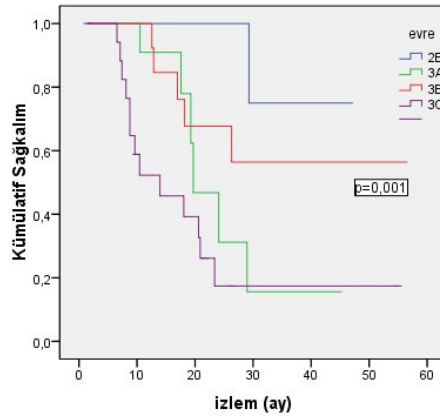
Tablo 13-Hasta özelliklerine göre genel ve hastalıksız sağkalım analizleri

Hastaların eski ve yeni evrelerine göre istatistiksel analizleri yapıldı. Sonuçlarda hem eski evrelemede hem de yeni evrelemede sağkalımda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Bu farkın hangi evreler arasında olduğunu bulmak için alt grup analizleri yapıldı. Bu analizlerde genel sağkalımda evre 2B ile 3A ($p=0,022$), evre 2B ile 3B ($p=0,001$), evre 2B ile 4 ($p=0,005$), evre 3A ile 4 ($p=0,034$) arasında istatistiksel fark bulunurken; evre 3A ile 3B ($p=0,063$), evre 3B ile 4 ($p=0,718$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalıksız sağkalım için evre 2B ile 3B ($p=0,003$), evre 2B ile 4 ($p=0,005$), evre 3A ile 4 ($p=0,015$) arasında anlamlı fark saptanırken; evre 2 ile 3A ($p=0,077$), evre 3A ile 3B ($p=0,093$), evre 3B ile 4 ($p=0,571$) arasında fark saptanmamıştır. Yeni evreleme için yapılan alt grup analizlerinde ise; genel sağkalımda evre 2B ile 3A ($p=0,007$), evre 2B ile 3C ($p=0,004$), evre 3B ile 3C ($p=0,028$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken evre 2B ile 3B ($p=0,365$); evre 3A ile 3B ($p=0,461$), evre 3A ile 3C ($p=0,224$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalıksız sağkalım için sadece evre 2B ile 3C ($p=0,006$) arasında anlamlı fark saptanırken; evre 2B ile 3A ($p=0,057$), evre 2B ile 3B ($p=0,385$), evre 3A ile 3B ($p=0,856$), evre 3A ile 3C ($p=0,160$), evre 3B ile 3C ($p=0,065$) arasında fark saptanmamıştır. Evrelere göre genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri şekil 3 ve şekil 4’de gösterilmiştir.

Hastaların operasyonda çıkartılan tümör çapı minimum 1,6 cm, maksimum 15 cm, ortalaması 6.59 cm olarak bulundu. Hastalar 7 cm’nin altı ve 7 cm ve üzerinde olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tümör çapına göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. (tablo 14)



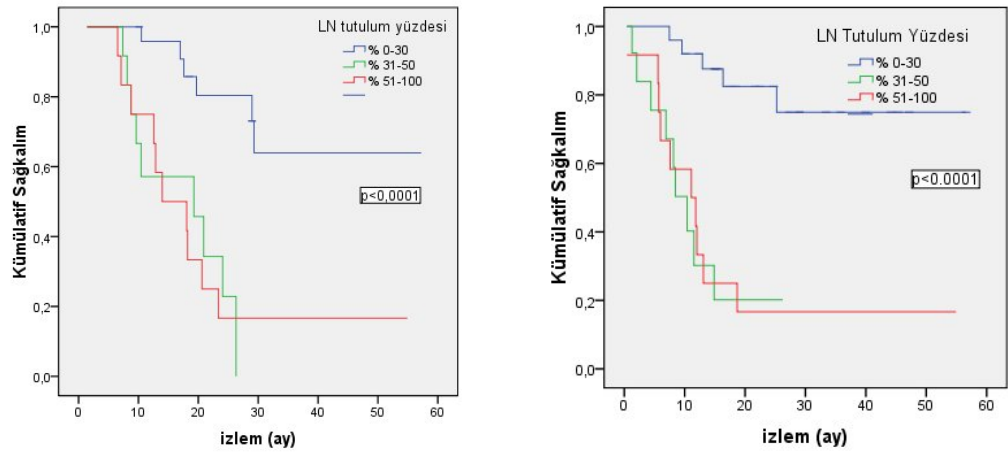
Şekil 3-a) 6'ncı evrelemeye göre genel sağkalım **b)** 6'ncı evrelemeye göre hastalıksız sağkalım



Şekil 4-a) 7'nci evrelemeye göre genel sağkalım **b)** 7'nci evrelemeye göre hastalıksız sağkalım

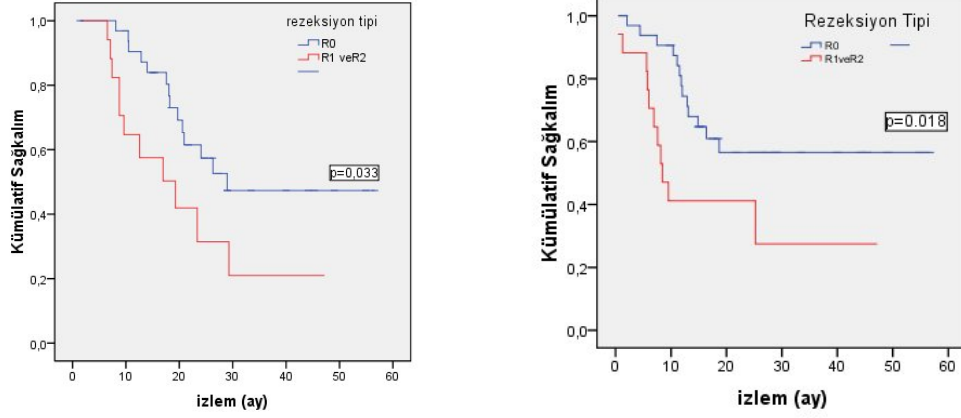
Hastaların ameliyatla çıkartılan lenf nodu sayısı minimum 4, maksimum 87, ortalaması 25 olarak bulundu. 35 hastada 15 ve üzerinde lenf nodu diseke edilirken, 15 hastada 15'in altında diseksiyon yapılmıştır. 15 üzerinde lenf nodu diseksiyonu yapılan hasta grubunda genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,056$) (tablo 14)

Yeni bir prognostik faktör olan lenf nodu tutulum yüzdesi için hastaların tutulu lenf nodu sayısı, ameliyatta çıkartılan lenf nodu sayısına bölünerek lenf nodu yüzdesi bulundu. Hastalar lenf nodu tutulum yüzdelere göre % 30 altı (LNO₁), % 31-50 (LNO₂) ve % 50 üstü (LNO₃) olmak üzere üç gruba bölündü. Yapılan analizler sonucu; lenf nodu tutulumu % 30'dan az olan hastaların hem genel sağkalım ($p<0,0001$), hem de hastalıksız sağkalımlarının ($p<0,0001$) istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu bulundu. (tablo 14) Şekil 5'de hastaların lenf nodu yüzdelere göre genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri gösterilmiştir.



Şekil 5-a) LN tutulum yüzdesine göre genel sağkalım **b)** LN tutulum yüzdesine göre hastalıksız sağkalım

Rezeksiyon tipine göre yapılan analizler sonucu R0 yapılan hastalarda genel sağkalım ($p=0,033$) ve hastalıksız sağkalımın ($p=0,018$) R1 ve R2 yapılanlara göre daha iyi olduğu bulundu. R0 hastalarda uygulanan radyoterapi dozunun karşılaştırıldığı analizler sonucu; 45 Gy alan hastaların 50 Gy alan hastalara göre hem genel sağkalımın hem de hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmekle beraber sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

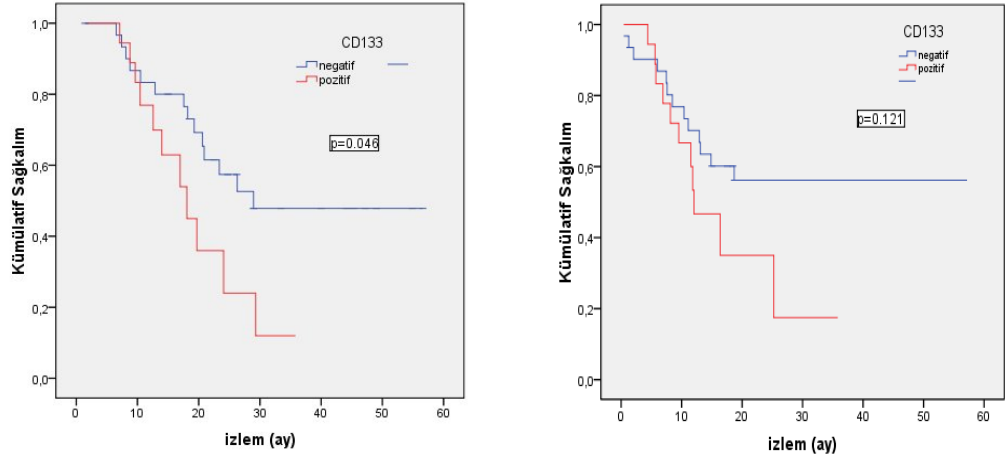


Şekil 6-a) Rezeksiyon tipine göre genel sağkalım **b)** Rezeksiyon tipine göre hastalıksız sağkalım

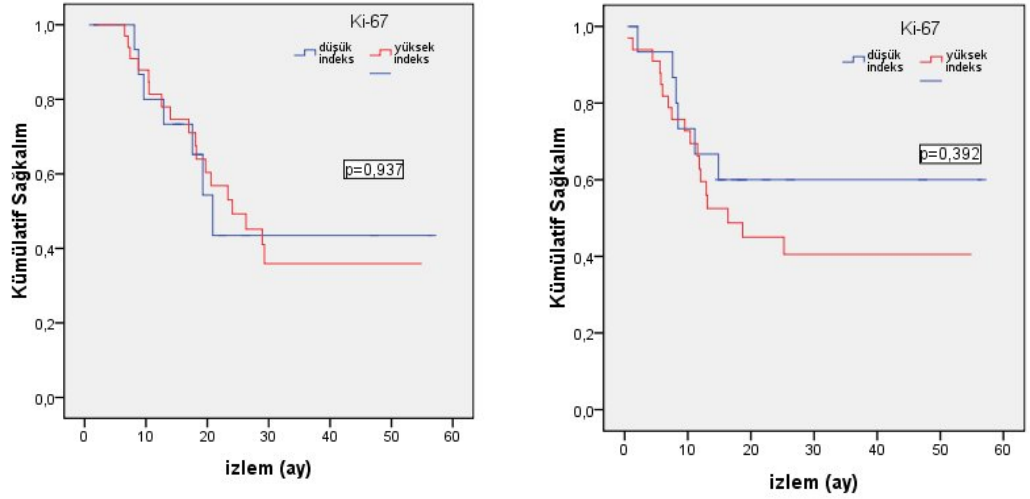
CD133'ün boyanma yüzdelere göre dağılımlarına bakacak olursak; 22 hastada hiç boyanma olmamış, 9 hastada %0-5 arasında boyanma olmuş ve bu iki grup negatif olarak kabul edilmiştir. 9 hastada %5-30, 6 hastada %30-60 ve 3 hastada >%60 boyanma olmuş ve bu üç grup da pozitif olarak kabul edilmiştir. CD133 ekspresyonunun negatif ve pozitif olan hastalarda yapılan sağkalım analizlerinde; CD133 negatif olan hastaların genel sağkalımlarının CD133 pozitif olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu bulundu. ($p=0,046$) Hastalıksız sağkalımın da CD133 negatif olan grupta daha iyi olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterildi. ($p=0,121$) Şekil 7'de CD133'ün sağkalım eğrileri görülmektedir.

Ki-67'nin boyanma yüzdelere göre dağılım ise; 16 hastada %0-5 arasında boyanma olmuş ve bu grup düşük Ki-67 indeksi olan vakalar olarak kabul edilmiştir. 13 hastada %5-30, 14 hastada %30-60 ve 6 hastada >%60 boyanma olmuş ve bu üç grup da yüksek Ki-67 indeksi olan vakalar olarak kabul edilmiştir. Ki-67 indeksi düşük ve yüksek olan hastalara arasında yapılan analizler sonucu;

hem genel sağkalım, hem de hastalıksız sağkalım açısından, iki grup arasında farklılık bulunamamıştır. Şekil 8’de Ki-67 için sağkalım eğrileri görülmektedir.



Şekil 7-a) CD133 durumuna göre genel sağkalım **b)** CD133 durumuna göre hastalıksız sağkalım



Şekil 8-a) Ki-67 durumuna göre genel sağkalım **b)** Ki-67 durumuna göre hastalıksız sağkalım

	n	Genel sağkalım	2 yıllık sağkalım	P	Hastalıksız sağkalım	2 yıllık sağkalım	P
Tümör çapı				0,06			0,216
≤7 cm	29	36,7	% 55		35,1	%57	
>7 cm	19	45,8	% 43		12,9	%41	
LN sayısı				0,056			0,216
15altı	35	19,2	% 27		13,1	% 20	
15ve üstü	15	37	%57		35,8	% 57	
LN tutulum yüzdesi				<0,000			<0,000
% 0-30	25	44,2	%80		46,4	%82	
% 31-50	13	19,2	%22		10,4	%20	
% 51-100	12	13,9	%16		11,1	%16	
Rezeksiyon tipi				0,033			0,018
R0	33	28,9	% 57		37	%57	
R1 veR2	17	19,2	%31		8,4	%26	
Doz karşılaştırma				0,3			0,092
45 Gy	20	39,8	%59		42,7	%72	
50 Gy	13	26,3	%53		16,3	%38	
CD133				0,046			0,121
Negatif	31	28,9	%57		27	%56	
Pozitif	18	18	%24		12	%17	
Ki-67				0,937			0,392
Düşük indeks	16	20,9	%43		18	%40	
Yüksek indeks	33	24	%49		16,3	%45	

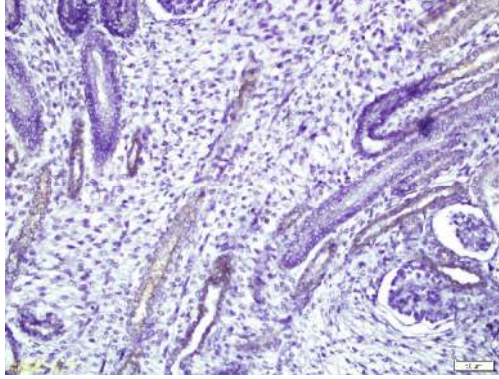
Tablo 14- Tümör çapı, LN sayısı, LN tutulum yüzdesi, Rezeksiyon tipi ve Doz karşılaştırılması, CD133 ve Ki-67'ye göre genel ve hastalıksız sağkalım sonuçları

Yapılan çok değişkenli analizler sonucu tümör çapı, lenf nodu tutulum yüzdesi ve CD133 bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Bu analize göre; tümör çapının 7 cm'den küçük olması, lenf nodu tutulum yüzdesinin %30'dan az olması ve CD133'ün negatif olması iyi prognozu göstermektedir.

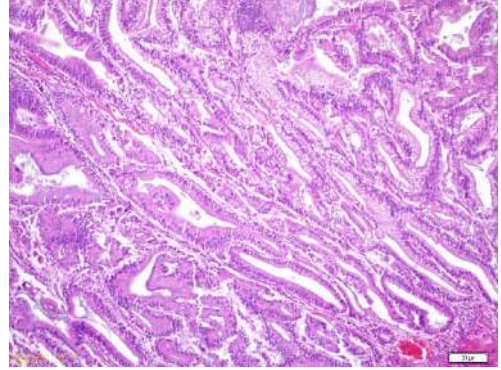
Parametre	p	Risk oranı	%95 Güven aralığı
Cinsiyet (kadın,erkek)	0,165	0,347	0,078-1,548
Tümör yerleşimi (antrum,diğerleri)	0,143	0,442	0,148-1,317
Tümör çapı (≤ 7 cm, > 7 cm)	0,029	0,337	0,127-0,895
LN tutulum yüzdesi ($\leq$ %30, $>$ %30)	0,001	0,142	0,045-0,452
Çıkarılan LN sayısı (<15 , ≥ 15)	0,227	0,525	0,184-1,494
Rezeksiyon tipi (R0, R1-2)	0,131	0,456	0,165-1,262
CD133 (negatif, pozitif)	0,019	0,267	0,089-0,804

Tablo 15-Çok değişkenli analiz sonucu

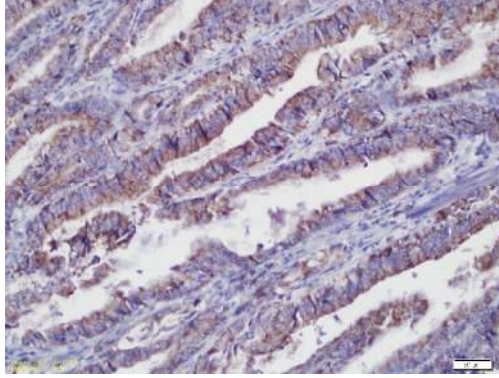
CD133 bir kök hücre belirteci olup normal dokularda da bulunabilmektedir. Bu çalışmada; CD133'ün boyanmasını göstermek için kontrol grubu olarak fetal böbrek kullanıldı. Şekil 9a'da, fetal böbrekde tübüler epitelyal hücrede CD133 boyanması görülmektedir. Şekil 9b'de iyi diferansiye tübüler adenokarsinomda hemotoksilen-eozin boyanması görülürken; Şekil 9c ve 9d'de aynı vakanın CD133'ün membranöz kuvvetli pozitif olarak boyandığı görülmektedir.



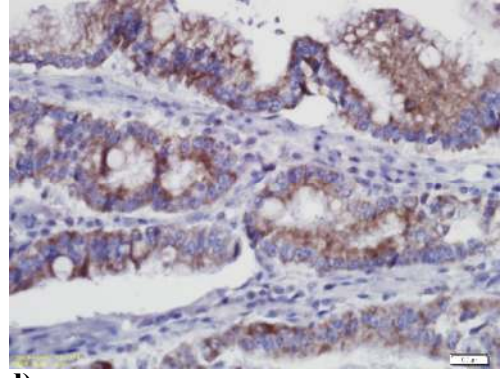
a) Fetal böbrek kesitinde CD133 pozitif tübüler epitelyal hücreler, Peroksidaz, x 100.



b) İyi diferansiye tübüler adenokarsinom. Hematoksilen & Eozin, x 100.



c) Aynı vakada CD133 membranöz kuvvetli pozitif ekspresyonu. Peroksidaz, x200.

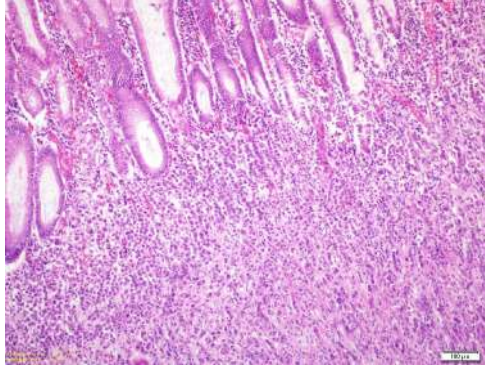


d) Aynı vakada CD133 membranöz kuvvetli pozitif ekspresyonu. Peroksidaz, x400.

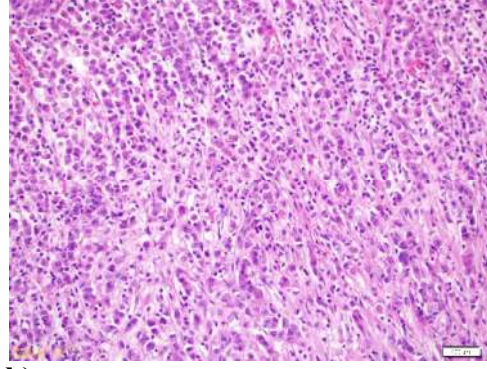
Şekil 9- Kontrol grubu ve iyi diferansiye tübüler adenokarsinomda CD133 boyanması

Mide adenokarsinomlarının sınıflamasında önemli bir yeri olan taşlı yüzük hücreli karsinomlar; patolojik olarak kötü diferansiyasyonu gösterirken, klinik olarak da kötü prognozla ilişkilidir. Bizim çalışmamızda hastaların %32'sini taşlı yüzük hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Şekil 10a'da resmin üst kısmında normal gastrik mukoza görülürken, alt kısmında taşlı yüzük hücreli adenokarsinom görülmektedir. Aynı vakanın hemotosilen-eozin boyaması şekil 10b'de; CD133 boyamaları da şekil 10c ve 10d'de görülmektedir. Şekil 10c'de; CD133'ün normal mukozanın dibinde pozitif boyadığı gastrik kök hücresini

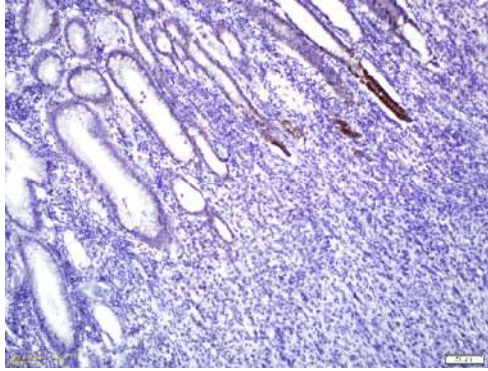
düşündüren pozitif alanlar izlenirken; şekil 10d’de CD133’ün sitoplazmik pozitif boyadığı taşlı yüzük morfolojisindeki karsinom hücreleri izlenmektedir.



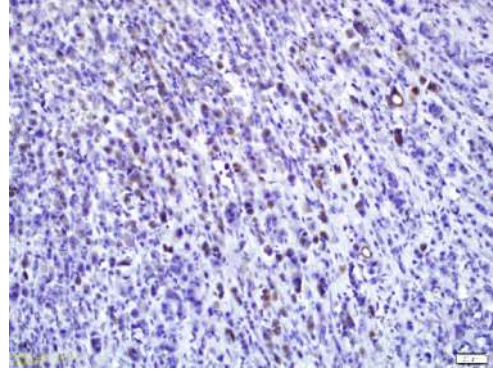
a) Taşlı yüzük hücreli karsinom. Üst tarafta tümör dışı gastrik mukoza izleniyor. Hematoksilen & Eozin, x 100.



b) Taşlı yüzük hücreli karsinom. Hematoksilen & Eozin, x 200.



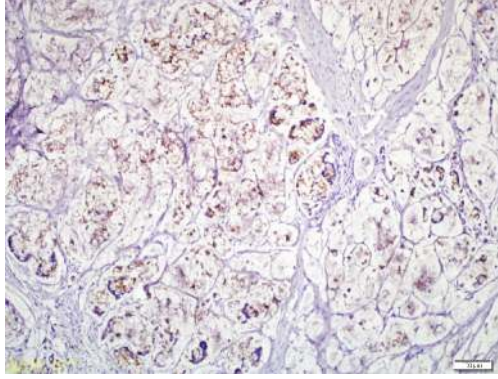
c) Aynı vakada CD133’ün normal mukozanın dibinde pozitif boyadığı gastrik kök hücrelerini düşündüren pozitif alanlar izleniyor. Peroksidaz, x100.



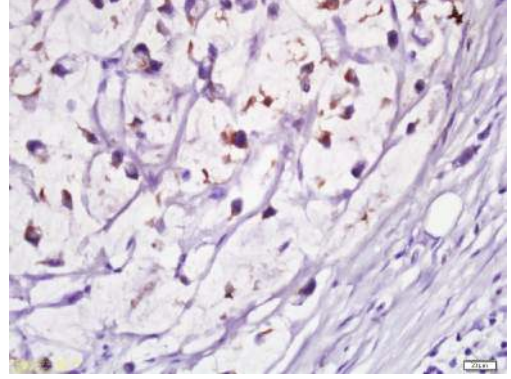
d) Aynı vakada CD133’ün sitoplazmik pozitif boyadığı taşlı yüzük morfolojisindeki karsinom hücreleri izleniyor. Peroksidaz, x200.

Şekil 10-Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomda hematoksilen-eozin ve CD133 boyanması

Adenokarsinomların bir başka alt tipi müsinöz adenokarsinomlardır. Bizim vakalarımızın %12’sini müsinöz adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Şekil 9 ve 10 ‘da müsinöz adenokarsinomlu vakada CD133’ün sitoplazmik olarak boyanması küçük ve büyük büyütmede ayrı olarak gösterilmiştir.



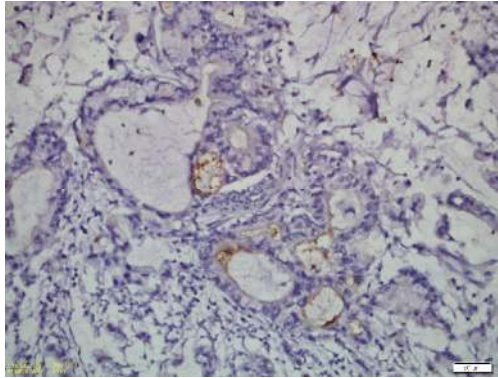
a) Müsinöz karsinom vakasında sitoplazmik pozitif tümör hücreleri. Peroksidaz x100



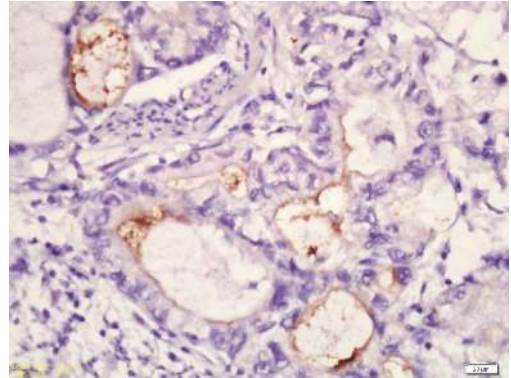
b) Müsinöz karsinom vakasında sitoplazmik pozitif tümör hücreleri. Peroksidaz x200

Şekil 11-Müsinöz karsinomda CD133 boyanması

CD133 ile ilgili son olarak; adenokarsinom olan bir vakada membranöz CD133 boyanması Şekil 11 ve 12’de gösterilmiştir.



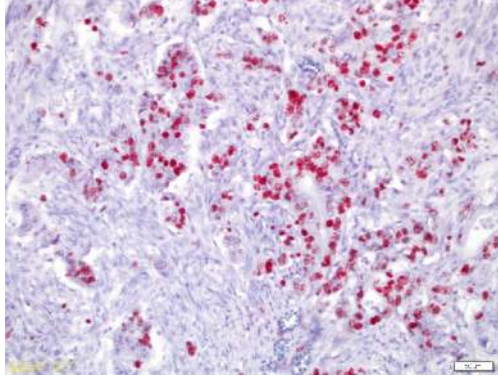
a) Adenokarsinom vakasında membranöz pozitif tümör hücreleri. Peroksidaz x100



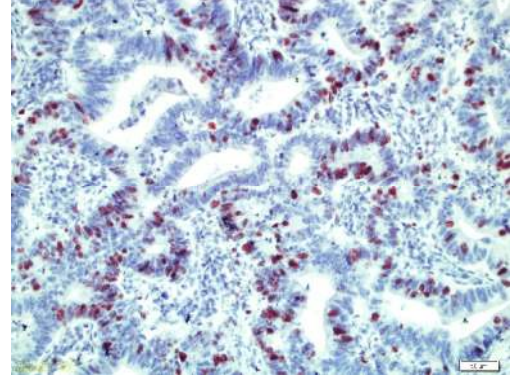
b) Adenokarsinom vakasında membranöz pozitif tümör hücreleri. Peroksidaz x200

Şekil 12-Adenokarsinomda CD133 boyanması

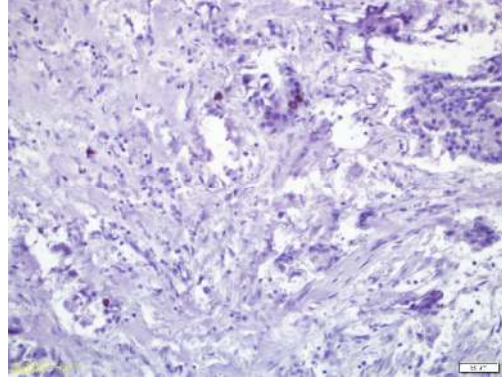
Ki-67 hücresel proliferasyonu gösteren iyi tanımlanmış, çekirdeğe özgü bir antijendir. Hücre siklusunda, büyüme ve sentez safhalarında eksprese edilen Ki-67, çekirdeğe özgü olduğu için; boyanmaları da hücrelerin nükleusunda olmaktadır. Şekil 13’de sırasıyla %80, %50 ve %2 düzeyinde Ki67 pozitifliği gösteren üç farklı karsinom görülmektedir.



a) %80 düzeyinde Ki67 pozitifliği gösteren karsinom. Peroksidaz, x100



b) %50 düzeyinde Ki67 pozitifliği gösteren karsinom. Peroksidaz, x200



c) %2 düzeyinde Ki67 pozitifliği gösteren karsinom. Ki67 tümör hücrelerinin nükleusunu boyamaktadır Peroksidaz, x100

Şekil 13-Adenokarsinomlarda Ki-67 boyanması

CD133 ile Ki-67 arasında pozitif yönde orta seviyede bir korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,350$; $p = 0,014$) Yani CD133'ün pozitiflik yüzdesi arttıkça; Ki-67 indeksi de artmaktadır. Hem CD133, hem de Ki-67 ile yaş, tümör çapı, evre, T evresi, N evresi, anjiyolenfatik invazyon ve grade gibi klinikopatolojik veriler arasında ise ilişki saptanmamıştır. Tablo 16'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

	CD133		p	Ki-67		P
	+	-		+	-	
Yaş			0,879			0,117
≤60	12	20		24	8	
>60	6	11		9	8	
Tümör çapı			0,345			0,147
≤7cm	12	17		22	7	
>7cm	5	13		10	8	
İnvazyon derinliği			0,639			0,158
T3	1	4		5	0	
T4	17	27		28	16	
Lenf Nodu			0,598			0,817
N0	1	3		2	2	
N1	5	9		9	5	
N2	3	9		9	3	
N3	9	10		13	6	
Evre			0,238			1
II	1	6		5	2	
III	17	25		28	14	
ALİ			0,508			0,477
Var	13	18		23	8	
Yok	0	2		1	1	
Grade			0,216			0,624
Az diferansiye	13	15		22	6	
Orta diferansiye	1	7		5	3	
İyi diferansiye	1	2		2	1	

Tablo 16-CD133ve Ki-67'nin klinopatolojik verilerle ilişkisi

5. TARTIŞMA

Mide kanseri; her ne kadar insidansı azalma eğiliminde olsa da; yılda yaklaşık bir milyon yeni vaka gelişmesi ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada olması nedeni ile günümüzde hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.⁽¹⁾ Tanı anında genellikle ileri evre olan mide kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları ancak %20'ler düzeyindedir.⁽³⁾ Dolayısıyla mide kanserlerinde prognostik faktörlerin bilinmesi, hastaların sağkalımlarının tahmin edilmesi ve hastaya en uygun tedavi stratejilerini belirlenmesi için çok önemlidir. Bunun için geçmişte klinikopatolojik, histokimyasal ve moleküler biyolojik parametrelerin, prognostik değerlerinin anlaşılabilmesi için pek çok çalışma yapılmış ve halen de yapılmaya devam edilmektedir.⁽⁹⁶⁾

Prognostik faktörlerin incelenmesinde sıklıkla retrospektif çalışmalar yapılarak; sağkalıma etki eden faktörler bulunmaya çalışılmıştır. Bizim serimizde 50 hastanın retrospektif incelemeleri yapılmıştır. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda; yaş, cinsiyet, cerrahi tipi, bormann ve lauren sınıflamalarına göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda istatistiksel anlamlı fark bulunmazken; tümör lokalizasyonu için genel sağkalımda istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Ancak tümör yerleşimi ile hastalıksız sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır. Distal (antrum) yerleşimli olan hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranları %73 iken diğer hastalarda bu oranlar ancak %25'ler civarında bulunmuştur. Çin'de 980 hasta üzerinde Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak distal yerleşimli olan hastalarda genel sağkalımın daha iyi olduğu

gösterilmiştir.⁽⁹⁷⁾ Japonya’da 1215 sayılı büyük bir seride Kunisaki ve arkadaşları; distal ve orta kesimde yerleşmiş tümörlerin, üst yerleşimli ve tüm mideyi tutan tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduklarını göstermişlerdir.⁽⁹⁷⁾ Aslında bu sonuç pek de şaşırtıcı değildir. Bildiğimiz üzere gastroözefageal bileşke tümörleri biyolojik davranış açısından distal yerleşimli tümörlere göre farklı davranmakta ve bu sonuç, prognozu kötü yönde etkilemektedir. Zaten 7’nci AJCC evrelemesinde; gastroözefageal bileşke karsinomları ve midenin proksimal 5 cm içerisinde köken alan ve gastroözefageal bileşkeye uzanan karsinomlar, özefagus kanseri olarak sınıflandırılmasına karar verilmiş ve böylece sınıflamadaki karışıklığın ortadan kaldırılması sağlanmıştır.⁽⁴¹⁾

Yaş açısından bakıldığında literatürde çelişkiler olduğu görülmektedir. Çin’de yapılan iki ayrı çalışmada 60 yaş ve altındaki hastaların sağkalımları daha iyi olduğu bulunurken⁽⁹⁷⁻⁹⁸⁾; Liu ve arkadaşları 40 yaş üzerinde prognozun daha iyi olduğunu göstermişlerdir.⁽⁹⁹⁾ Bu görüşün tam tersi olarak Chang ve arkadaşları⁽¹⁰⁰⁾ ile Zielinski ve arkadaşlarının⁽¹⁰¹⁾ yaptıkları çalışmalarda, bizim çalışmamızda da olduğu gibi 60 yaş üstü ve altında sağkalım açısından fark olmadığı bulunmuştur.

Tümör çapı, özel tekniklere gerek duyulmadan, ameliyat öncesinde görüntüleme teknikleri ile veya ameliyat esnasında ya da rezeksiyon sonrası makroskopik materyalden kolaylıkla ölçülebilen bir parametredir. Tümör büyüklüğü önemli bir prognostik faktör olarak meme ve akciğer gibi pek çok malign hastalığın evrelemesinde de kullanılmaktadır. Bununla beraber mide kanserlerinde tümör çapının prognostik önemi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar

tümör çapının bağımsız bir prognostik faktör olduğunu savunmaktadır. Kunisaki ve arkadaşları 10 cm üzerinde tümör büyüklüğü olan hastalarda; tümörün daha sıklıkla tüm mideyi tuttuğunu, andiferansiye olduğunu ve hastaların daha ileri evre olduklarını göstermişler ve tek ve çok değişkenli analizlerde özellikle T3-T4 gibi ileri evre kanserlerde tümör çapının ve lenf nodu metastazlarının bağımsız prognostik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁽⁹⁶⁾ Wang ve arkadaşları ise tümör büyüklüğüne göre hastaları dört gruba ayırmışlar. ≤ 2 , 2-3, 3-5 ve >5 cm olarak gruplanan hastaların yapılan tek ve çok değişkenli analizlerinde; tümör çapının prognostik faktör olduğu ve lenf nodlarının yerleşimi ve tümör invazyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Böylece ameliyat esnasında tümör büyüklüğüne göre cerrahın, rezeksiyon genişliğine ve lenfadenektomi seviyesine karar vermesinin kolaylaşacağını savunmuşlardır.⁽⁹⁸⁾ Bu görüşün tersi olarak Yokota ve arkadaşları ise hastaları <2 , 2-7, >7 cm olarak 3 gruba ayırmışlar ve yaptıkları çok değişkenli analizler sonucu; tümör çapının prognostik önemi olmadığı, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve tümör lokalizasyonunun prognozu belirlemede önemli olduğunu göstermişlerdir.⁽¹⁰²⁾ Çalışmalardan da anlaşıldığı gibi; prognostik değeri olan tümör boyutunun kesin bir değeri belirtilememektedir. Pek çok küçük çalışmada, çalışmacılar kendi kliniklerinin sonuçları ile farklı tümör boyutlarını prognostik faktör olarak göstermektedirler. Bu sorunu çözmek ve evrelemede tümör çapını belirtebilmek için; büyük sayıda, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda tümör çapı 7 cm ve üzeri olan hastalar ile 7 cm altında olan hastalar için hem genel sağkalımın ($p=0.06$) hem de hastalıksız sağkalımın ($p=0.126$), 7 cm'den küçük olan hastalarda daha iyi olduğu

görülmüş ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Ancak çok değişkenli analizlerde; tümör çapı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yani tümör çapının 7 cm'den büyük olması, bağımsız kötü prognostik bir faktördür.

INT-0116 çalışmasında cerrahi ile R0 rezeksiyon yapılan hastalar; cerrahi sonrası bir kola gözlem, diğer kola ise 45 Gy radyoterapi 2. kür KT ile eşzamanlı olarak uygulanmış ve adjuvan RT uygulananlarda sağkalımda artış olduğu bulunmuştur.⁽⁷³⁾ Bu çalışma ile mide kanseri için cerrahi sonrası adjuvan tedavi standart hale gelmiştir. Mide ile ilgili cerrahi sınırları negatif olan hasta grubunda doz karşılaştırma çalışmaları pek fazla bulunmamaktadır. Kliniğimizde cerrahi sınır mikroskopik olarak negatif olan yani R0 cerrahi yapılan hastalarda; radyoterapi dozunun karşılaştırılmasında ;45 Gy ve 50 Gy radyoterapi uygulanan hastaların, 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %59, %53 ve 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %72, %38 olarak bulundu. Bu oranlar arasında istatistiksel farklılık olmasa da sonuçlara göre; 45 Gy radyoterapi, R0 cerrahi yapılan hastalarda yeterli olduğunu göstermektedir. 45 Gy üzerinde uygulanan dozların hem morbiditeyi arttırdığı hem de sağkalıma katkısı olmadığı görülmektedir. Ancak cerrahi sınırlarda mikroskopik ya da makroskopik rezidüsü olan hastalarda çevre normal dokuların doz toleransları da göz önünde bulundurularak; ek dozlar verilebilmektedir. Kliniğimizde bu amaçla 6 hastaya boost uygulaması yapılmıştır. Ancak her ne kadar ek doz uygulansa da; en iyi sağkalım sonuçları R0 rezeksiyon yapılabilen hastalarda olmaktadır. R0 uygulanan 33 hastada hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım oranları, R1 ve R2 rezeksiyon uygulanan hastalara göre daha iyi bulunmuştur. (GS p=0.033, HS p=0.018) Yapılan

Çalışmalardaki sonuçlar da bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Amy ve arkadaşlarının yaptığı 120 hastalık çalışmada; 17 hastada yakın veya pozitif cerrahi sınır olduğu ve bu hastaların 11’inde lokal rekürens geliştiği bildirilmiştir. Cerrahi sınır negatif olanlarla karşılaştırıldıklarında; hastalıksız sağkalımın, lokalejyonel kontrolün ve uzak metastazsız sağkalımın bu grupta daha iyi olduğu bulunmuştur.⁽¹⁰⁰⁾ Bir diğer çalışmada ise; Çin’de 2269 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelenmesi sonucu; tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, T evresinin artması ile pozitif cerrahi rezeksiyon olma ihtimalinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ilginç olarak; T1-2, N0-1 ve evre I-II olup cerrahi sınır pozitif olan hastaların negatif olanlara göre daha fazla lokal nüks geliştiği gösterilirken, T3-4, N2-3 ve evre III-IV hastalarda pozitif ve negatif cerrahi sınır olanlar için bir fark gösterilememiştir. Bu sonucu; ileri evre olan hastaların zaten uzak metastaz ve peritoneal metastaz risklerinin yüksek olduğu ve negatif cerrahi sınır ile rezeksiyon yapılmasının sağkalıma katkısı olmadığı şeklinde yorumlamışlar ancak yaklaşık %10 hastanın takipten kaçması nedeniyle de sonuçların yanıltıcı olabileceğini eklemişlerdir.⁽¹⁰³⁾ Sonuç olarak; cerrahi, hastaların prognozunu belirleyen çok önemli bir etkindir. Burada cerrahlara büyük bir görev düşmektedir. Yapılabilecek maksimum cerrahi ile tam rezeksiyon yapılmalı; daha sonra evreye göre adjuvan tedaviler dşnlmelidir. Tam rezeksiyon yapılamayan hasta grubu için ise yeni tedavi yaklaşımları düşünülebilir. Günümüzde yapılan yeni çalışmalar ile neoadjuvan tedaviler gündeme gelmiştir. Neoadjuvan tedaviler ile hem tam rezeksiyon yapılamayacağı

düşünülen hastaların opere edilebilir duruma getirilmesi, hem de opere edilen hastalarda sağkalımın arttırılması amaçlanmaktadır.

Bölgesel lenf nodlarının durumu, mide kanserleri için bilinen en önemli prognostik faktörlerden biridir. Bununla beraber lenf nodu sınıflamasında hala tartışmalar söz konusudur. Japon evreleme sisteminde lenf nodlarının anatomik olarak tutulumu göz önüne alınmış ve bu anatomik lokalizasyona göre lenf nodu sınıflaması üçe ayrılmıştır.⁽⁴²⁾ Daha çok Avrupa ve Amerika’da kullanılan AJCC sınıflamasına göre ise metastatik lenf nodu sayısına göre bir evreleme sistemi oluşturulmuştur. 7’nci AJCC evrelemesinde lenf nodu sayısına göre evreleme sistemi devam ederken; tutulu lenf nodu sayıları değiştirilmiş ve bu yeni evreleme 2010 yılında kullanılmaya başlanmıştır.⁽⁴⁰⁾ Ancak bu değişiklik de lenf nodu ile ilgili tartışmalara son verdirilmemiştir. Çünkü bilindiği üzere mide kanserlerinde en az 15 lenf nodu diseksiyonu gereklidir. 15’in altında yetersiz lenf nodu diseke edilmesi durumunda; hastaların olduğundan düşük ya da yüksek olarak evrelendirilmesi söz konusu olabilmektedir. ‘Evre Göçü’ olarak adlandırılan bu durum; hastaların tedavi kararlarını dolayısıyla da sağkalımlarını etkilemektedir. Bu yanlış değerlendirmeyi ortadan kaldırabilmek amacıyla lenf nodu yüzdesi gündeme gelmiştir. Lenf nodu yüzdesi; tutulu lenf nodunun, çıkartılan lenf noduna oranı olarak hesaplanır. Lenf nodu oranı ile ilgili pek çok çalışma söz konusudur. Ancak bu çalışmalarda en önemli sorun; her çalışmada farklı bir yüzde kullanılmasıdır. %20, %25, %30, %50 oranları yaygın olarak kullanılmaktadır. Tümör çapında olduğu gibi bu konuyla da ilgili çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.⁽⁵²⁻⁶⁰⁾

Lenf nodu ile ilgili bizim bulduğumuz sonuçlara bakarsak; 15'in altında lenf nodu diseksiyonu yapıldığında 2 yıllık genel sağkalım oranı %27 iken; 15 üzerinde lenf nodu çıkartılan hastalarda bu oran %57'lere ulaşmakta ancak istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır.($p=0.056$) Lenf nodu oranına göre hastalar %0-30 (LNO₁), %31-50 (LNO₂) ve >%51 (LNO₃) şeklinde üç grupta incelendi. LNO₁ olan hastaların 2 yıllık genel sağkalım, hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %80, %82 iken; bu oranlar LNO₂ olan grupta %22, %20 ve LNO₃ olan grupta %16, %16 olarak bulundu. LN oranı %30'un üstünde olması kötü prognostik bir faktör olup sağkalımı hızlıca düşürmektedir. Ancak LNO₂ ve LNO₃ arasında bir farklılık saptanmamıştır. Yine yapılan çok değişkenli analizlerde; LN oranının %30'un üstünde olmasının bağımsız prognostik bir faktör olduğu bulundu. Wang ve arkadaşlarının 513 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada LN sınıflamasını %0, $\leq$ %30, $\leq$ %50 ve >%50 olarak yapmışlar ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptamışlardır. Bu çalışmada lenf nodu oranına göre yapılan sınıflamanın, lenf nodu sayısına göre prognostik değerinin daha yüksek olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda; lenf nodu oranının bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiş, ancak lenf nodu sayısına göre, prognostik değerinin daha yüksek olup olmadığının bulunamadığı belirtilmiştir.⁽⁵⁴⁾

Mide kanserlerinde son yıllarda, hedefe yönelik tedavilerin de gündemde olması ile, c-erbB2 ile ilgili çalışmalar artmıştır. Çalışmalarda; mide kanserlerinde C-erbB2'nin fazla ekspresyonu, %8-28 oranları arasında bulunmaktadır. C-erbB2'nin fazla ekspresyonu, meme kanserlerinde olduğu gibi, mide kanserlerinde

de kötü prognostik bir faktör olup; fazla ekspresyonunun bulunması halinde, hastalara diğer sitotoksik ilaçlarla birlikte transtuzumabın kombine edilmesi önerilmektedir.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾ Bizim çalışmamızda c-erbB2'ye bakılmadı. Çünkü biz daha yeni ve daha az çalışılan bir konuyu tez için yapmak istedik. Bunun sonucunda da kanser kök hücresi ve bu hücrelerin bir belirteci olan CD133'ü çalışmaya karar verdik.

Kanser başlangıç hücresi ya da diğer adıyla kanser kök hücresi; limitsiz kendi kendilerine yenilenme ve tümör içinde herhangi bir hücreye dönüşebilme özellikleri olan ve proliferasyon olarak tümör popülasyonunu arttırdıkları bilinen hücrelerdir.^(5,6) Kanser kök hücrelerinin yüzeylerinde bulunan bazı moleküller sayesinde bu hücrelerin belirlenebilmesi mümkün olmaktadır. Bu moleküllerden biri de hücre yüzey molekülü olan CD133'dür. CD133 gliomalarda ve kolorektal kanserlerde prognostik önemi gösterilmiştir.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Kanser kök hücrelerinin incelenmeye başlanmasıyla; başarılı tedaviler sonrasında tümör rekürrenslerinin bu hücrelerden mi kaynaklandığı sorusu akla gelmiştir. Bunun üzerine pek çok hayvan çalışması yapılmış ve bu çalışmalarda, kanser kök hücrelerine sahip olan tümörlerde kemoterapiye ve radyoterapiye direnç olduğu gösterilmiştir. Bu direncin tam olarak nedeni bilinmese de; kanser kök hücrelerinde hem hücre yüzeyinde çoklu ilaç direnci oluşturan taşıyıcı proteinlerin, hem de apoptozu engelleyen genlerin daha fazla bulunduğu; bunun da kemoterapiye ya da radyoterapiye karşı oluşan dirençten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.⁽⁷⁻⁹⁾

CD133'ün mide kanserlerinde önemini gösteren çok çalışma mevcut değil. Literatürden taradığımızda şimdiye kadar yapılan üç çalışma bulabildik. Japonya'da Ishigami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; küratif gastrektomi yapılan 97 hastanın immünohistokimyasal olarak CD133 ekspresyonlarına bakılmıştır. CD133 pozitif olan hastalarda tümör yayılım ve nodal tutulum derecesinin daha ileri olduğu gösterilmiştir.⁽¹⁰⁸⁾

Çin'de Ji-wei Yu ve arkadaşları 99 hastada, CD133 proteinin ekspresyonu ve 31 hastada CD133 mRNA analizlerini yaparak, CD133'ün klinik önemini araştırmışlardır. Hastaların hepsi küratif cerrahi sonrası kemoterapi almıştır. Ayrıca normal mide mukazasında CD133 mRNA bakılarak kontrol grubu da oluşturulmuştur. CD133 ekspresyonunun tek değişkenli analizlerde 5 cm'den büyük tümörlerde, lenf nodu metastazı fazla olanlarda, geç TNM evreli hastalarda, lenfatik damar ve vasküler infiltrasyon olanlarda daha fazla olduğu; çok değişkenli analizlerde, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve TNM evresinin CD133 için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Lenfatik metastazla CD133 ekspresyonu ilişkili olduğu; lenfatik metastaz ve tümör invazyonunun CD133 arttıkça arttığı bulunmuş. Kontrol grubunda ise CD133'ün anlamlı olarak daha az bulunduğu bildirmişlerdir.⁽¹²⁾ Çin'deki diğer çalışma ise; Zhao ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 336 hastanın CD133 ve Ki-67 ekspresyonları değerlendirilmiştir. CD133 pozitif olma oranının, tümör büyüklüğü, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, TNM evresi arttıkça arttığı gösterilmiştir. Ki-67'nin de tümör büyüklüğü, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, histolojik grade, klinik evre ve prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Sağkalım oranlarının CD133 pozitif olan grupta daha düşük olarak bulunması; CD133 pozitif olan hücrelerin daha fazla kanser kök hücresi içermelerine ve rutin tedaviler sonrasında; kalan rezidü kanser kök hücrelerinin kendi kendilerine yenilenme ve diferansiye olma kapasitesi ile tümör rekürrenslerine ve metastazlarına yol açtığını kanıtladığını belirtmişlerdir.⁽¹³⁾

Bizim çalışmamızda da yapılan diğer iki çalışmada olduğu gibi; CD133'ün pozitif olduğu hasta grubunda; hem tek değişkenli, hem de çok değişkenli analizlerde, genel sağkalımın daha düşük olduğu bulunmuştur. Hastalıksız sağkalım açısından da CD133 pozitif olanlarda daha yüksek bulunmuş ama istatistiksel anlamlı çıkmamıştır. Genel sağkalımın CD133 pozitif olanlarda düşük olması; CD133'ün belirteci olduğu kök hücrelerin tedaviye direnç oluşturdıklarının bir göstergesi olmaktadır. İşte bu hasta grubunda, sadece sitotoksik ilaçların yetmediği görülmekte ve daha agresif tedaviler yapılarak sağkalım oranlarının arttırılması gerekmektedir. Bunun için günümüzde çok revaçta olan hedefe yönelik tedaviler akla gelmektedir. Gelecek çalışmalar ile yeni bulunacak hedefler ve bu hedeflere yönelik tedaviler belirlenecek ve sağkalım oranlarının arttırılması sağlanılacaktır.

Ki-67 hücresel proliferasyonu gösteren iyi tanımlanmış, çekirdeğe özgü bir antijendir. Hücre siklusunda, büyüme ve sentez safhalarında eksprese edilen Ki-67, dinlenme fazında (G0) ve erken G1 fazlarında eksprese olmaz. Hücre siklusundaki aktif hücreler ile ilgili bilgi veren Ki-67'nin günümüzde pek çok tümörde artmış olduğu gösterilmektedir.^(14,15) Ancak Ki-67 ile sağkalım arasındaki ilişki aslında çok net değildir. Bizim çalışmamızda Ki-67 indeksi düşük ve yüksek

hastalar arasında sağkalım farkı bulunamamıştır. Lazar ve arkadaşları Ki-67 düzeyi düşük ve yüksek olan hastaları 5 yıllık takip etmişler sonucunda bizim çalışmamızdaki gibi iki grup arasında sağkalım farkı bulamamışlardır.⁽¹⁰⁹⁾

Ki-67 ve CD133'ün korelasyonu iki çalışmada gösterilmiş ve sonuçlar iki çalışmada farklı olarak bulunmuştur. Ji-wei Yu ve arkadaşları; CD133'ün pozitif olduğunda ki-67'nin düşük olduğu; yani Ki-67 ile CD133 arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu negatif korelasyonun nedenini ise şu şekilde açıklamışlardır: Pozitif CD133 olan kanser kök hücreleri; anti kanser tedavisine dirençli olabilirler çünkü bu hücreler G0 fazında kalarak sitotoksik ilaçlara ve radyoterapiye direnç oluştururlar. G0 fazında kalan hücreler, aktif hücreler değildir. Dolayısıyla bu hücrelerde Ki-67 indeksi düşüktür.⁽¹²⁾ Bunun tersi olarak ise Zhao ve arkadaşları CD133 pozitifliği ile Ki-67 indeksinin arttığını bulmuşlar ve ikisinin de kötü prognostik faktör olduğunu savunmuşlardır. Bizim sonuçlarımız da Zhao ve arkadaşları'ninkine benzer şekilde Ki-67 ile CD133 arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur.⁽¹³⁾ Ancak bizim sonuçlarımızda Ki-67'nin prognostik önemi gösterilememiştir.

Çalışmamızda CD133 ve Ki-67 ile yaş, tümör çapı, T evresi, N evresi, evre, ALİ durumu, histolojik grade arasında ilişki bulunamamıştır. Literatürlere baktığımızda, mide kanseri nedeniye radyoterapi yapılan hastalarda CD133 ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamız, kemoradyoterapi alan hastalarda CD133 ve Ki-67 ekspresyonunu göstermesi açısından önemlidir. Ancak olguların sadece kemoradyoterapi alan hastalar olması; hastaların hepsinin ileri evre olmasını gerektirdiğinden; sonuçlarımız açısından olumsuzluklar

oluşturmuştur. Şöyle ki; diğer çalışmalarda tüm evrelerden hastalar çalışmaya alınmış, sonuçlarında da T evresi, N evresi yani TNM evresi arttıkça, CD133 pozitif olma olasılığının da arttığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise zaten hastaların çoğu ileri evre olduğu için aralarında herhangi bir fark bulunamamıştır. Yine aynı şekilde ileri evre hastalarda histolojik grade daha yüksek, anjiyolenfatik invazyon daha fazla bulunmaktadır. Bu nedenle bizim hastalarımızın çoğu, yüksek gradeli ve anjiyolenfatik invazyon bulunan hastalardan oluşmaktaydı. Dolayısıyla bu parametreler ile CD133 arasında da bir fark tespit edilememiştir.

Bu veriler çerçevesinde, CD133 mide kanseri için prognostik bir faktördür. Yapılacak çalışmalar ile CD133 ve benzer belirteçlerin bulunması, prognostik değerlerinin gösterilmesi, etki mekanizmalarının anlaşılması tedavi için yeni yöntemler geliştirilmesi sağlanılabilecektir. Teknolojinin de ilerlemesi ile yeni moleküler belirteçler, rutinde kullanılabilir hale gelecektir. Böylece hastaların prognozu önceden tahmin edilerek daha agresif tedaviler verilebilmesi ve sağkalımların artırılması sağlanacaktır.

6. SONUÇLAR

- ✓ Bu çalışmada mide kanserlerindeki prognostik faktörlerin tespit edilmesi ve CD133 ile Ki-67'nin prognostik öneminin araştırılması amaçlanmış ve bu amaçla kemoradyoterapi alan 50 mide kanseri hastası retrospektif olarak incelenmiştir.
- ✓ Hastaların %78'i erkek hasta iken yaş aralıkları 28-80 yaş olarak (ortalama 56,24) bulunmuştur. Hastaların ortalama takip süreleri 22 aydır. (1,4-56,6 ay)
- ✓ Hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranları % 49 ve 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %48 olarak bulundu.
- ✓ Mide kanseri için; tek değişkenli analizlerde, erken evre, antrumda yerleşen tümörlerde genel sağkalım istatistiksel anlamlı artarken; tutulu lenf nodu %30'dan az olanlarda ve R0 rezeksiyon yapılanlarda hem genel sağkalım, hem de hastalıksız sağkalım istatistiksel anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.
- ✓ Hastalar arasında cinsiyet, yaş, cerrahi tipi, borrmann ve lauren sınıflaması ile 15'in altında lenf nodu çıkartılması açısından genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için fark bulunamamıştır.
- ✓ R0 rezeksiyon yapılan hastalar için; 45 Gy ve 50,4 Gy radyoterapi alan hastalar arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından fark bulunmamıştır. 45 Gy radyoterapinin bu grup hastalar için yeterli olduğu, daha yüksek dozlara çıkılmasının morbiditeyi de arttıracığından, gerekli olmadığı bulunmuştur.

- ✓ Yapılan çok değişkenli analizler de de tümör çapının, lenf nodu tutulum yüzdesinin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.
- ✓ CD133 negatif olan hastalarda genel sağkalım oranları, pozitif olanlara göre daha iyi bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde; CD133'ün bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.
- ✓ Ki-67 indeksinin düşük ve yüksek olan hastalar arasında genel ve hastalıksız sağkalım açısından fark bulunamamıştır.
- ✓ Hem CD133, hem de Ki-67 ile yaş, tümör çapı, evre, T evresi, N evresi, anjiyolenfatik invazyon ve grade gibi klinikopatolojik veriler arasında ilişki saptanmamıştır.
- ✓ CD133 ve Ki-67 arasında orta düzeyde pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : *GLOBOCAN 2008*.
2. Sağlık Bakanlığı Kansерle Savaş Dairesi Başkanlığı (Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü) 2004-2006 yılları kanser insidansı
3. Gunderson L, Tepper J. Clinical Radiation Oncology 2.edition (2007) ISBN-13: 978-0-443-06840-9
4. Miraglia S, Godfrey W, Yin AH, et al. A Novel Five-Transmembrane Hematopoietic Stem Cell Antigen: Isolation, Characterization, and Molecular Cloning. *Blood* 1997;90,12(december 15)
5. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006;355:1253-1261,
6. O'Brien CA, Kreso A, Dick JE. Cancer Stem Cells in Solid Tumors: An Overview. *Seminars in Rad Oncology* doi:10.1016/j.semradonc.2008.11.001
7. Al Hajj M. Cancer stem cells and oncology therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2007;19:61-64
8. Tang C, Ang BT, Pervaiz S. Cancer stem cell: target for anti-cancer therapy. *FASEB J* 2007;21,3777-3785
9. Setoguchi T, Taga T, Kondo T. Cancer stem cells persist in many cancer cel lines. *Cell Cycle* 2004;3:4,141-415

10. Horst D, Kriegl L, Engel J, Kirchner T, Jung A. CD133 expression is an independent prognostic marker for low survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008;99:1285-1289
11. Zeppernick F, Ahmadi R, Campos B, Dictus C, et al. Stem cell marker CD133 affects clinical outcome in glioma patients. *Clin Cancer Res* 2008;14:123-129
12. Yu JW, Zhang P, Wu JG, et al. Expressions and clinical significances of CD133 protein and CD133 mRNA in primary lesion of gastric adenocarcinoma. *J of Experimental and Clinic Cancer Resarch* 2010;29:141
13. Zhao P, Li Y, Lu Y. Aberrant expression of CD133 protein correlates with Ki-67 expression and is a prognostic marker in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:218
14. Weidner N, Moore DH 2nd, Vartanian R. Correlation of Ki-67 antigen expression with mitotic figure index and tumor grade in breast carcinomas using the novel 'paraffin' reactive MIBI antibody. *Hum Pathol* 1994;14:1150-60
15. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182:311-322
16. EC Halperin, CA Perez, LW Brady: Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edi.(2008) ISBN-13:987-0-7817-6369-1:1318-1335

17. Krejs G.J. Gastric cancer: Epidemiology and Risk factors. *Dig Dis* 2010;28:600-603
18. Crew KD, Neugut AI: Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-362
19. Devesa SS, Fraumeni FJ Jr: The rising incidence of gastric cardia cancer. *J Nat Cancer Inst* 1999;9:747-749
20. Sasako M, Inoue M, Lin J, Khor C, Yang H, Ohtsu A. Gastric cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(supplement 1):i28-i37
21. Parsonnet J, Friedman GT, Vandersteen PH, et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131
22. Brown L. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283
23. Zhang ZF, Kurtz RC. *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer and chronic atrophic gastritis. *Cancer Detect Prev* 1999;23:357
24. Wu CY, Kuo KN, Wu MS: Early *Helicobacter pylori* eradication decreases the risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2009;137:1641-1648
25. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N England J Med* 2001;345:784
26. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev.* 2008 May;66(5):237-249

27. Campbell PT, Soan M, Kreiger N. Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *Am J Epidemiol.* 2008 Feb1;167(3):295-304
28. Dewita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology 8th edition volume one; 1043-1079
29. Enomoto S, Maekita T, Ohata H, et al: Novel risk markers for gastric cancer screening: Present status and future prospects. *World J Gastrointest Endosc* 2010 December 16;2(12): 381-387
30. Maconi G, Manes G, Porro G. B. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008 february 28;14(8): 1149-1155
31. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491
32. Ott K, Lordick F, Blank S, Büchler M. Gastric cancer: Surgery in 2011 *Langenbecks Arch Surg* 2011;DOI 10.1007/s00423-010-0738-7
33. Okines A, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncolgy* 2010;21(supplement 5):v50-v54
34. Hur H, Kim S.H, Kim W, Song K.Y, Park C.H, Jeon H.M. The efficacy of preoperative PET/CT for prediction of curability in surgery for locally advanced gastric carcinoma. *World J of Surgical Oncology* 2010;8:86

35. Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N(eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Philadelphia:Elsevier Saunders, 2005;797-876.
36. Flucke U, Mönig S.P, Baldus S.E et al. Differences between biopsy or specimen related Lauren and World Health Organization Classification in Gastric Cancer. *World J. Surg.* 2002;26:137-140
37. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;54:209-241.
38. Lauren T. The two histologic main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64: 31-49.
39. Greene et al. American Joint Committee on Cancer staging system based on tumor/ node/ metastasis (TNM 6th edi.); 2002:435.
40. <http://www.cancerstaging.org/products/pastedititions.html>
41. Washington K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann Surg Oncol* DOI 10.1245/s10434-010-1362-z
42. JJ Lu, LW Brady ;Radiation Oncology - An Evidence-Based Approach: (2008) ISBN 978-3-540-77384-9:189-208
43. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 1994;10: 12-20.

44. Bozzetti F, Bonfanti G, Morabito A, et al. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:229-34
45. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;22:63-8.
46. Craanen ME, Cekker W, Ferwerda J et al. Early gastric cancer: a clinicopathologic study. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:274-283
47. Thompson GB, van Heerden J, Sarr MC: Adenocarcinoma of the stomach: are we making progress? *Lancet* 1993;342:713-718
48. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997;41:142-150
49. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, et al. Prognostic Significance of Level and Number of Lymph Node Metastases in Patient with Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 14(5):1688-1693
50. Adachi Y, Kamakura T, Mori M, et al. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:414-6.
51. Wu CW, Hsieh MC, Lo ss, et al. Relation of number of positive lymph nodes to the prognosis of patients with primary gastric carcinoma. *Gut* 1996;38:525-7

52. Sun Z, Zhu GL, Lu C, Guo PT, Huang BJ, Li K, Xu Y, Li DM, Wang ZN, Xu HM. The impact of Nratioin minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number orlevel of lymph node retrieved: results from a Chinese mono -institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol.* 2009 May;20(5):897-905.
53. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analyse of 1398 patient. *Ann Surg.* 2000;232:362-71
54. Wang X, Wan F, Pan J, et al. Prognostic Value of the Ratio of Metastatic Lymph Nodes in Gastric Cancer: An Analysis Based on a Chinese Population. *J Surg Oncology* 2009;99:329-334
55. Pedrazzani C, Sivin A, Ancans G, Marrelli D. Ratio between metastatic and examined lymph nodes (N Ratio) may have low clinical utility in gastric cancer patiens treated by limited lymphadenectomy: Results from a single-center experience of 526 patients. *World J Surg* 2010;34:85-91
56. Yu JW, Wu JG, Zheng LH, Zhang XC, et al. Influencing factors and clinical significance of the metastatic lymph nodes ratio in gastric adenocarcinoma. *J of Experimental and Clinic Cancer Resarch* 2009;28:55
57. Kim JS, Kim MA, Oh DY, et al. Increasing nodal ratio is a poor prognostic factor for survival in stage III-IV (M0) gastric cancer patients who received curative surgery followed by adjuvant chemotherapy: A retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2010 doi: 10.1093/jjco/hyq215

58. Huang CH, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Lin BJ, Wang JB. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio on gastric cancer after curative distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2010;16:2055-2060
59. Sianesi M, Bezer L, Rio PD, Dell'Abete P, Iapichino G, Soliani P, Tacci S. The node ratio as prognostic factor after curative resection for gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2010;14:614-619
60. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M. Prognostic Significance of level and number of lymph node metastases in patient with gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2007;14(5):1688-1693
61. Cheong O, Oh ST, Kim BS, Yook JH, Kim JH, Im JT, Park GC. Large metastatic lymph node size, especially more than 2 cm: independent predictor of poor prognosis in node-positive gastric carcinoma. *World J Surg.* 2008 Feb;32(2):262-266.
62. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, et al. Prognostic Indicators in Node-Negative Advanced Gastric Cancer Patients. *Journal of Surgical Oncology* 2010;101:622-625
63. Huang KH, Chen JH, Wu CH, et al. Factors affecting recurrence in node-negative advanced gastric cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;1522-1526
64. Saito H, Osaki T, Murakami D, et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2006;192:296-300

65. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric cancer. *Anticancer Res.* 2002;2:3673-7
66. Wiksten JP, Lundin J, Nordling S, Kokkola A, Haglund C. Comparison of the prognostic value of a panel of tissue tumor markers and established clinicopathological factors in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2008;28(4C):2279-2287.
67. Azarhoush R, Keshtkar AA, Amiriani T, Kazemi-Nejad V. Relationship between p53 Expression and Gastric Cancers in Cardia and Antrum. *Arch Iran Med.* 2008 Sep;11(5):502-506.
68. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:1-11.
69. Uedo N, Lishi H, Tatsuta M, Ishihara R, et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:88-92.
70. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. ESD for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009;58:331-6
71. Morabito A, Carillio G, Longo R. Systemic treatment of gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 70(2009);216-234
72. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-12

73. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30
74. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20
75. Minn AY, Hsu AH, La T, et al. Comparison of Intensity-Modulated Radiotherapy and 3-Dimensional Conformal Radiotherapy as Adjuvant Therapy for Gastric Cancer. *Cancer* 2010;116:3943-52
76. Diehn M, Cho RW, Clarke MF. Therapeutic Implications of the Cancer Stem Cell Hypothesis. *Seminars in Rad Oncology* doi:10.1016/j.semradonc.2008.11.002
77. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature* 2001;414:105-111
78. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997;3:730-737
79. Al Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:3983-3988

80. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004;432:396-401
81. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007;445:106-110
82. Li C, Heidt DG, Dalerba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;67:1030-1037
83. Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008;15:504-514
84. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:973-978
85. Schatton T, Murphy GF, Frank NY, et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature* 2008;451:345-349
86. Yang ZF, Ho DW, Ng MN, et al. Significance of CD90 cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cells* 2008;13:153-166
87. Gangemi R, Paleari L, Orenco AM, et al. Cancer Stem Cells: A new paradigm for understanding tumor growth and progression and drug resistance. *Current Med Chemistry* 2009;16:1688-1703

88. Neuzil J, Stantic M, Zabalova R, et al. Tumour-initiating cells vs. Cancer 'stem' cells and CD133: What's the name? *Biochemical and Biophysical Research Communications* 355:2007;855-859
89. Smith LM, Nestevora A, Ryan MC. CD133/prominin-1 is a potential therapeutic target for antibody-drug conjugates in hepatocellular and gastric cancers. *British Journal of Cancer* 2008;99:100-109
90. Maede S, Shinchu H, Kurahara H, Mataka Y, Maemura K, Sato M, Natsugoe S, Aikou T, Takao S. CD133 expression is correlated with lymph node metastasis and vascular endothelial growth factor-C expression in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2008;98:1389-1397
91. Ferrandina G, Martinelli E, Petrillo M, Prisco MG, Zannoni G, Sioletic S, Scambia G. CD133 antigen expression in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2009;9:221
92. Song W, Li H, Tao K, Li R, Song Z, Zhao Q, Zhang F, Dou K. Expression and clinical significance of the stem cell marker CD133 in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Pract* 2008;62:1212-1218
93. Salnikov AV, Gladkich J, Moldenhauer G, Volm M, Mattern J, Herr I. CD133 is indicative for a resistance phenotype but does not represent a prognostic marker for survival of non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2010;126:950-958

94. Ross W, Hall PA. Ki67: from antibody to molecule to understanding? *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1995;48:113-117
95. Arciero CA. Ki-67 proliferation index and gastric cancer: Answers or More Questions. *J Surg Onco* 2010;102:199-200
96. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, et al. Tumor Diameter as a Prognostic Factor in Patients with Gastric Cancer. *Ann of Surg Oncol* 2008;15:1959-1967
97. Wang W, Li YF, Sun XW, et al. Prognosis of 980 patient with gastric cancer after surgical resection. *Chinese J of Cancer* 2010;29:923-930
98. Wang Xi, Wan Fei, Pan J, et al. Tumor size: a non-neglectable independent prognostic factor for gastric cancer. *J of Surg Oncol* 2008;97:236-240
99. Liu X, Xu Y, Long Z, Zhu H, Wang Y. Prognostic significance of tumor size in T3 gastric cancer. *Ann of Surg Oncol* 2009;16:1875-1882
100. Chang ATY, Ng WT, Law ALY, et al. Adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer: a 10-year experience. *Gastric Cancer* DOI 10.1007/s10120-011-0011-y
101. Zielinski J, Jaworski R, Kabata P, Kruszewski WJ, Jaskiewicz J. Gastric Cancer in Poland-Clinical Characteristics and Results of Surgery. *Dig Surg* 2010;27:409-416
102. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res* 2002;22(6B):3673-7

103. Sun Z, Li D, Wang Z, Huang B, Xu Y, Li K, Xu H. Prognostic Significance of Microscopic Positive Margins for Gastric Cancer Patients with Potentially Curative Resection. *Ann surg oncol* 2009;16:3028-3037
104. Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, et al. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immünreactivity for c-erbB-2 protein is an indipendent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1991;67: 2914-2918.
105. Pinto-de-Sausa J, David L, Almeida R, et al. c-erbB-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2002;10:247-256.
106. Takehana T, Kunitomo K, Kono K, et al. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: Acomparative study of immünohistochemistry, fluoresence insutu hybridization and enzyme linked immünsorbent assay. *Int J Cancer* 2002; 98: 833-837
107. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27: LBA4556
108. Ishigami S, Uenu S, Arigami T, et al. Prognostic Impact of CD133 expression in gastric carcinoma. *Anticancer Res.* 2010 Jun;30(6):2453-7
109. Lazar D, Taban S, Sporea I et al. Ki-67 expression in gastric cancer. Results from a prospective study with long-term follow-up. *Rom J of Morphology and Embryology* 2010;51(4):655-661

8. ÖZET

Mide kanseri, dünyada kansere bağılı ölümlerde ikinci sırada olup; kötü prognozla giden çok agresif kanserlerden biridir. Mide kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranlarının %20'ler civarında olması; yeni ve daha agresif tedavilerin uygulanmasını gerekli kılmaktadır. Yapılan çalışmalar ile prognostik faktörler araştırılmakta ve tedaviye dirençli, sağkalımın düşük olduğu gruplar bulunmaya çalışılmaktadır. Bu grupların agresif tedavilerden daha fazla yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Bu yeni prognostik faktörlerden biri de CD133'dür. CD133 hücre yüzey proteini olup bir kök hücre belirteçidir. Kanser kök hücresi, kendi kendilerine yenileme, prolifer olma potansiyelleri ile kanser biyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Yine bu hücreler özellikle, başarılı tedaviler sonrasında tümör rekürrensleri ve metastazlarından da sorumlu tutulmaktadırlar.

Bu çalışmada Gazi Ünivertesı Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kemoradyoterapi almış 50 mide kanseri hastasında prognostik faktörler, CD133 ve Ki-67'nin prognostik önemi ve CD133 ile Ki-67'nin korelasyonu incelenerek; bunların genel ve hastalıksız sağkalım üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Ortalama takip süresi 22 ay olan hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranları %49 ve 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %48 olarak bulunmuştur. Mide kanseri için; evrenin, tümörün yerleşim yerinin, lenf nodu oranının, rezeksiyon tipinin prognostik önemi görülürken; cinsiyet, yaş, cerrahi tipi, Bormann ve Lauren sınıflaması ile 15'in altında lenf nodu çıkartılmasının prognostik önemi

görülmemiştir. Yapılan çok değişkenli analizlerde ise tümör çapının ve lenf nodu tutulum yüzdesinin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

CD133 pozitif olan hastalarda genel sağkalım oranları, negatif olanlara göre daha iyi bulunmuş ve yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde; CD133'ün bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Ki-67 indeksinin ise prognostik önemi bulunmamıştır. Ancak CD133 ve Ki-67 arasında orta düzeyde pozitif yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışma ile CD133'ün prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Teknolojinin de ilerlemesi ile yeni moleküler belirteçler, rutinde kullanılabilir hale gelecektir. Böylece hastaların prognozu önceden tahmin edilerek daha agresif tedaviler verilebilmesi ve sağkalımların artırılması sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, prognostik faktörler, CD133, Ki-67

9. SUMMARY

Gastric cancer is one of the most aggressive malignancies, with an extremely poor prognosis, and is the second leading cause of cancer death worldwide. Newer and more aggressive treatments are needed to be applied due to 20% ratios of 5 years-survival in the gastric cancer. With the studies performed prognosis factors are researched to discover groups with resistance to treatment and low survival ratios. These groups are thought to benefit more from these aggressive treatments. One of these new prognosis factors is CD133. CD133 is one of the body surface proteins which is an indicator of stem cells. Self renewal and potential of proliferation, cancer stem cells take an important place in the cancer biology. Likewise, these cells are responsible from tumor recurrence and metastases after successful treatments.

In this study, prognostic factors, prognostic importance of CD133 and Ki-67 and correlation between CD133 and Ki-67 were examined and overall and disease free survival in 50 gastric cancer cases who took chemoradiation therapy in Radiation Oncology Department of Faculty of Medicine, Gazi University.

Cases with 22 months median tracking period had 2 years overall survival ratio of 49% and 2 years disease free survival ratio of 48%. For the gastric cancer, prognostic importance was shown for stage, location of tumor, ratio of lymph nodes and type of resection whereas prognostic importance was not shown for sex, age, surgical type, classification of Bormann and Lauren and resection of

lymph nodes lower than 15. Through multivariate analyses, diameter of tumor and ratio of lymph nodes were shown to be independent prognostic factors.

Overall survival ratios with positive CD133 cases were found to be better compared to negative cases and through univariate and multivariate analyses, CD133 was shown to be independent prognostic factor. However, Ki-67 index was not found to be prognostic importance. Nonetheless, middle positive correlation was come up with between CD133 and Ki-67.

As a result, with this study CD133 was pointed as a prognostic factor. By technological improvements new molecular indicators are to be available in routine. Therefore, prognosis of patients are to be estimated beforehand and survivals are ensured to increase with aggressive treatments.

Key words: Gastric Cancer, prognostic factor, CD133, Ki-67

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı:İrem

Soyadı: Sarıcanbaz

Doğum Yeri ve Tarihi: Konya- 01.01.1983

Eğitimi:

2007 – 2011 GÜTF Radyasyon Onkolojisi Araş. Gör. Dr.

2000 – 2006 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

1997 – 2000 Konya Meram Fen Lisesi

1993 – 1997 Konya Meram Anadolu Lisesi

1988 – 1993 Konya Zeliha ve Lutfi Kulluk İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce