

T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİMDALI

**ERKEN EVRE VE LOKAL İLERİ
MİDE KANSERİNDE
PTEN, mTOR EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Akın Öztürk
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Osman Gökhan Demir

İSTANBUL 2013

TEŞEKKÜR

Yan dal asistanlığım süresince en büyük destek ve yakınlığı gördüğüm, sadece Bilgisinden ve deneyimlerinden değil insanlığından da çok şey öğrendiğim değerli Hocam Prof. Dr. Osman Gökhan Demir başta olmak üzere, eğitimime büyük katkı Sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Sezer Sağlam'a, Prof. Dr. Reyhan Diz Küçükkaya'ya, Prof. Dr. Levent Erdem'e, Prof. Dr. Mutlu Arat' a, Doç. Dr. Şefik İğdem'e, Prof. Dr. Gülen Bülbül Doğusoy'a, Prof. Dr. Cem Balcı'ya, Rektörümüz Prof. Dr. Çavlan Çiftçi'ye teşekkür ederim.

Tezimin yapım aşamasında büyük yardımlarını gördüğüm Uzman. Dr. İlknur Türkmen'e ve sevgili arkadaşım Uzman Dr. Ferda Gündoğan'a teşekkür ederim.

Her zaman saygı ve sevgiyle çalıştığım arkadaşlarım Dr. Kübra Aydın, Dr. Mustafa Bozkurt, Dr. Esat Namal, Dr. Kezban Nur Plancı'ya teşekkür ederim.

Başta arkadaşım Tijen Hatırnaz olmak üzere Onkoloji Bilim Dalı'nın tüm hemşirelerine ve personeline teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakârlığı esirgemeyen sevgili anneme ve babama, teşekkür ederim.

Desteğini hep gördüğüm ve benimle birlikte tüm sıkıntılara göğüs geren sevgili eşim Emine Öztürk'e, oğullarım Mert ve Koray'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GENEL BİLGİLER-----	4-51
MİDE KANSERİNDE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER -----	51-53
PHOSPHATİDYLİNOSİTOL 3-KİNASE (Pİ3K) YOLAĞI, mTOR ve PTEN ---	53-69
GEREÇ VE YÖNTEM:-----	69-71
BULGULAR-----	71-79
TARTIŞMA-----	79-83
ÖZET-----	84
İNGİLİZCE ÖZET-----	85
REFERANSLAR -----	86-120

GENEL BİLGİLER

Mide Kanseri Epidemiyoloji : Mide kanseri tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığı açısından önemli bir hastalıktır. Mide adenokarsinomu dünya genelinde 20. yüzyılda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. 2011 epidemiyolojik verilerine göre dünya genelinde mide kanseri; akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer almaktadır¹. Tüm dünyada yaklaşık olarak yıllık 989,600 yeni vakaya tanı konulup, bunların 738.000'i mide kanseri sebebi ile ölmektedir. Bu da tüm kansere bağlı ölümlerin % 10'unu oluşturmaktadır¹. Değişmiş çevresel faktörler, besin hazırlama şekilleri, diyet değişiklikleri sonucu batı ülkelerinde mide kanseri insidansı azalma eğilimindedir. Bu azalış 2011 epidemiyolojik verilerine göre dünya genelinde mide kanseri; akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer almaktadır¹. Mide kanser insidansındaki bu düşüş kardiyak dışı kanserlerle sınırlıdır³. Proksimal gastrik ve özefagogastrik bileşke adenokarsinomlu yeni tanı olguların sayısı, 1980'lerin ortalarından itibaren altı kat artmıştır⁴.

Mide kanseri insidans ve mortalite oranları dünyanın farklı bölgelerinde büyük farklılıklar göstermektedir. Mide kanser insidansı 100.000 nüfus başına 30 ila 85 vaka gibi yüksek insidans oranları ile; Japonya, Güneydoğu Asya, Güney Amerika ve Doğu Avrupa bölgelerinde sık gözlenir⁵. Neredeyse mide kanseri vakalarının üçte ikisi gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir⁵. Buna karşılık, örneğin Amerika Birleşik Devletleri, İsrail, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kuveyt gibi ülkelere mide kanseri 10/100.000'un altında insidansla daha nadir gözlenir⁵. Ancak, son veriler ABD'de 25-39 yaş aralığındaki mide kanserli vakaların insidansında geçmiş yıllara göre %60 artış olduğunu desteklemektedir³. Japonya'da kitle tarama programları ile ve erken tanı sebebi ile mortalite devamlı düşüş göstermektedir⁶. Göçmenlerde göç ettikleri ülkenin mide kanseri insidansına kademeli olarak geçiş göstermeleri çevresel faktörlerin etyolojide önemli olduğunu göstermektedir^{7, 8}. Düşük mide insidansı olan ülkelere göçen Japon halkında göç ettikleri ülke ile Japonya arasındaki bir insidans da mide kanseri gözlenmektedir⁹. Japon göçmenlerinde ikinci kuşakta Japon tipi beslenmeyi sürdürenlerde mide kanseri insidansı yüksek olmasına karşın göçmen ikinci kuşak Japonların batı tarzı beslenmeyi benimsemeleri, mide kanseri riskinde düşüş gözlenmesine sebep olmuştur¹⁰. Bir başka çalışmada da ABD'e göçen Polonya ve Portekiz göçmenlerinin mide kanser insidansı kendi ülkeleri mide kanseri insidansı ile ABD mide kanseri insidansı arasında bulunmuştur¹¹. Bu çalışmalar yaşamın erken dönemlerindeki çevresel maruziyetin kansere yakınlıkta katkısı olduğunu, ancak diğer çevresel ve kültürel faktörlerinde mide

kanseri riskini belirlemede önemli olduğunu düşündürmektedir. Bir asır önce Amerika Birleşik Devletleri'nde mide kanseri kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni olmasına rağmen şuan en sık 6. nedenidir. ABD'de insidans ve ölüm oranları önemli ırksal farklılıklar gösterir. En yüksek ölüm oranları Afrikalı-Amerikalı erkekler arasında (yıllık 11/100.000 vaka) ve Amerikan Kızılderili ve Alaskalı erkeklerde gözlenmektedir (yıllık 9-10/100.000 vaka). En düşük insidans oranları beyaz Amerikalı kadınlar arasında gözlenmektedir (yıllık 2,5/100.000 vaka). ABD'de sağ kalım istatistikleri son 20 yılda iyileşme göstererek 5 yıllık sağ kalım oranları 1975 de %50 iken, 2006 da %68 oldu. Bu düzelmenin nedeni açık değildir. En çarpıcı epidemiyolojik gözlemlerden biri proksimal mide ve distal özefagus adenokarsinom sıklığının giderek artmasıdır^{4, 12}. Bu bulgular distal gastrik kanserlerde farklı etyolojik faktörler olduğunu düşündürmektedir. Wu ve arkadaşlarının 1978 ve 2005 yılları arasındaki SEER veri tabanını inceledikleri çalışmalarında mide kanseri vakalarının %34 azaldığını bildirmişlerdir¹³. Son yıllarda intestinal tip mide kanseri %44'e gerilemiş, difüz tip mide kanseri ise % 62'e çıkmıştır. Kardial kanserleri 1980'li yıllarda %23 oranında artmış, kardial haricindeki bölgelerden kaynak alan mide kanserleri düzenli olarak azalmıştır.

Mungan ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada 1978-1998 arası dönemde ülkemizde mide kanserinin sıklığında azalma tespit edilmiştir¹⁴. Yakın zamanlı yapılmış çalışmalarda Türkiye'de mide kanseri insidansı erkeklerde 9,6/100.000 ve kadınlarda ise 5,7/100.000'dir. Mide kanseri Türkiye'de ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Mide kanseri nedeniyle ölüm oranları erkeklerde 5,84/100.000, kadınlarda ise 3,7/100.000 olarak bildirilmiştir. Ortalama mide kanseri tanı yaşı ise 56'dır. Türkiye bu verilerle mide kanseri açısından doğu ile batı arasında bir geçiş bölgesi olarak yer almaktadır¹⁵.

Etyoloji ve Patogenez : Gastrik kanserlerin majör tipi adenokarsinomdur. *H. Pylori*, özellikle cag A (+) A subtipi ile infekte kişilerde intestinal tip mide kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir¹⁶. Diffüz (taşlı yüzük hücreli) mide kanseri, midenin herhangi bir bölümünde gelişebilir. *H. Pylori* enfeksiyonu için net bir bağlantısı yoktur. E-kaderin kodlayan kalıtsal diffüz mide kanserinin küçük bir yüzdesinde CDH1 mutasyonu ile ilişkilidir. Metilizasyon ile CDH1 susturulması diffüz gastrik kanserlerinin sporadik formunda gözlenir.

Mide kanserinin farklı epidemiyolojisi ve farklı histolojik görüntüsü olmasına rağmen şu an için hasta yönetimi ve tedavisinde fark yoktur. Mide kanserinin önlenmesi için stratejiler benzerdir. Correa ve diğer otörler normal dokudan kansere gidişin normal doku,

atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi şeklinde oluşunu¹⁷, displaziye başlatan olaylar dizisinin *H. pylori*, yüksek oranda tuz alımı, yüksek oranda nitrat alımı ile indüklendiğini savunmaktadırlar^{18,19}.

Mide Kanseri Risk Faktörleri:

Tablo 1 : Mide Kanseri Risk Faktörleri ²⁰ .		
A— KAZANILMIŞ FAKTÖRLER	I	Beslenme ile ilişkili Yüksek tuz tüketimi Yüksek nitrat tüketimi Diyet te düşük vit A ve vit C miktarı Kötü yiyecek hazırlanış şekilleri (tütsülenme, tuzlama vb) Soğutma yetersizliği Sağlıklı su tüketim azlığı
	II	Mesleki maruziyet Lastik, kauçuk sanayisinde çalışanlar Kömür işçileri
	III	Sigara içme
	IV	<i>Helikobacter Pylori</i> enfeksiyonu
	V	<i>Epstein Bar virüs</i> enfeksiyonu
	VI	Radyasyon maruziyeti
	VII	Gastrik ülser nedeni ile uygulanan gastrik cerrahi operasyonları
	VIII	Mukoza ile ilişkili lenfoma (MALToma) nedeni ile tedavi edilmiş olmak
B— GENETİK FAKTÖRLER	I	A kan grubu
	II	Pernisiyöz anemi
	III	Birinci derece akrabalarında bilinen mide kanseri öyküsü olması
	IV	Ailesel gastrik kanserler
	V	Hereditör non polipozis kolon kanserleri
	VI	Familiyal adenomatöz polipozis sendromu
	VII	Li-Fraumeni sendromu
	VIII	BRCA ₁ ve BRCA ₂ mutasyonları
C— PREKÖRSÖR LEZYONLAR	I	Adenomatöz gastrik polipler
	II	Kronik atrofik gastrit
	III	Displaziler
	IV	İntestinal metaplazi
	V	Menetrier hastalığı
D – ETNİK FAKTÖRLER	I	Mide kanseri Amerikalılarda; Asya, Pasifik Adaları, İspanyollardan daha sık gözlenir
E – OBEZİTE	I	Bu ilişki net değildir

Zamanla artış gözlenen obezite ABD’de proksimal mide kanserinde risk faktörü olabilir. Artmış Vücut kitle indeksi, yüksek kalorili ve yüksek glisemik beslenme distal ösefagus ve

mide kardia adenokarsinomu ile ilişkili olabilir^{21, 22}. Mide kanserinde obezitenin etkisi artmış gastroözefagial reflü hastalığı ve diğer risk faktörleri ile ilişkili olabilir²³. İsveç’de popülasyon bazlı vaka kontrol çalışmalarında semptomatik reflü ile asemptomatik reflü karşılaştırıldığında özellikle distal ösefagus ve mide kardia tümörlerinin arttığı gözlenmiştir²⁴. Distal ösefagus ve mide kardia tümörlerinde sigara kullanımında rol aldığı, farklı çalışmalar ile gösterilmiştir²⁵. Steevens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara kullananlarda kanser gelişimi için rölatif riskin (RR) 1,6 olduğu, alkol ve sigara kullananlarda riskin 8,5 olduğunu hesaplamışlardır²⁶. Steroid dışı anti enflamatuar ilaç ya da aspirin kullananlarda ise ösefagus ve kardia kanserlerinde görülme riskininin azaldığı gözlenmiştir²⁷.

1965 yılında Lauren mide adenokarsinomunda iki tip tanımladı. Bunlar intestinal ve diffüz tip mide adenokarsinomlarıydı. Bu model sayesinde mide kanserlerinin etyolojisi ve epidemiyolojisi daha iyi anlaşıldı²⁸. Sık gözlenen birinci varyant olan intestinal tip; mide korpusunda daha sık, prekanseröz bir lezyondan başlar (gastrik atrofi, intestinal metaplazi gibi), sıklıkla yaşlı hastalarda gözlenir, kadınlara oranla erkeklerde daha sıktır. İntestinal tipin endemik bölgelerde gözlenmesi nedeni ile etyolojisinde çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İkinci varyant olan diffüz formda ise tipik tanınabilir bir lezyondan ortaya çıkmaz, daha az sıklıkta gözlenir, kadınlarda daha sık gözlenir, daha genç yaşta gözlenir, ailesel ilişki daha fazladır. Bu bulgular etyoloji de genetik faktörlerin olduğunu desteklemektedir²⁹. Ayrıca intestinal tip sıklığı dünyada farklı coğrafik bölgelerde değişkenlik göstermekte ve insidensi azalmaktadır³⁰. Kardia dışı gastrik karsinomun kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^{31, 32}. Mide kanserini artıran *H. Pylori*’nin hangi mekanizma ile bu yaptığı net değildir. *H. Pylori* infeksiyonunda artmış atrofik gastrit insidensi ile düşük asid seviyesi, dispazi ve metaplazi insidensinde artış gözlenir³³. Ancak *H. Pylori* enfeksiyonu dünyanın çoğu yerinde nüfusun %50’sinden fazlasında gözlenir ve *H. Pylori* infeksiyonunda mide kanseri gelişimi için yeterli kanıt bulunamamıştır^{34, 35}. Son veriler 10 yılın üzerinde *H. Pylori* pozitif kişilerde %5 mide kanseri geliştiğini göstermektedir³². Bu verilerle *H. Pylori* infeksiyonunun mide karsinomu gelişiminde, sigara kullanımı, yaş, cinsiyet, diyet ve benzeri multi faktöriyel etkileşiminin olduğunu düşündürmektedir³⁶. Ayrıca mide karsinom lokalizasyonunda ve riskinde *H. Pylori*’nin farklı serotipleri etkindir. Son çalışmalarda 15 farklı tip *H. Pylori* serotipi incelendi ve (cytotoxin-associated genes) cagA, VacA ve non sitotoksik protein olan HyuA ve GroEL *H. Pylori* suşları gastrik inflamasyona sebep olmakta, bununda gastrik karsinom ile sıkı ilişkisi olduğu düşündürmektedir. Ayrıca

cagA ve GroEL kardia dışı gastrik karsinomlar ile sıkı ilişkilidir^{37,38}. Tütün kullanımı ve mide kanseri oluşumu arasında orta derecede bir ilişki vardır.

Buna karşın özellikle işlenmemiş sebze ve meyve tüketiminin mide kanserinde koruyucu olduğunu gösteren oldukça kuvvetli kanıtlar vardır. Ayrıca anti-oksidan içerikli vitamin C, vitamin E, karatenoidler, flavonoidlerin tüketimi mide kanserini koruyucu özelliği açısından faydalı olabileceği önerilmektedir. Ayrıca yeşil çay içeriğindeki yüksek miktarda fenol ile koruyucu olabileceğinden önerilmektedir³⁹.

Nitrozo bileşiklerinin laboratuvar hayvanlarında mide kanseri oluşturduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki mide kanseri ile yüksek nitrat tüketimi arasında sıkı ilişki vardır. Bazı çalışmalarda ise bu ilişkinin olmadığı yönündedir^{39,40}.

Özellikle genç yaşlarda olan radyasyon maruziyetinin gastrik kanser için yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir⁴¹. Bazen *H. Pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olan gastrik ülser hastalığı, artmış gastrik karsinom risk faktörüdür⁴². Ayrıca duodenal ülserde gastrik karsinom için orta derecede risk yaratır⁴³. Benign sebepler nedeni ile uygulanan gastrik cerrahinin mide kanseri gelişimini artırdığı gösterilmiştir⁴⁴.

Patoloji ve Tümör Biyolojisi : Tüm mide kanserlerinin yaklaşık %95'i adenokarsinomdur. Diğer mide karsinomları olan yassı hücreli karsinom, adenoakantom, karsinoid tümör, küçük hücreli tümör, müsinöz karsinom, hepatoid adenokarsinom, onkositik (parietal gland) karsinom, sarkomatoid karsinom, lenfoepitelioma benzeri karsinom, rabdoid özellikli adenokarsinom, osteoklastik dev hücreli gastrik karsinom, leiomyosarkom nadir gözlenirler⁴⁵. Fakat gastrik mukozada anormal lenfoid dokunun bulunuşu ile karakterize ekstra nodal lenfoma gastrointestinal sistemde sıklıkla mideye yerleşir. Mukoza ile ilişkili gastrik lenfoid doku lenfoması (MALToma) *H. Pylori* enfeksiyonu ile ilişkilidir ve *H. Pylori* tedavisi ile MALToma sıklığında azalma gözlenir^{46,47}. Patogenezde iki yeni kavram söz konusudur: 1) Gastrik karsinogeneze kemik iliği iştiraki. 2) Gastrik kanser kök hücresi. Bu anormal fenotipik gastrik epitel hücreleri mide bezlerinin sadece hücre çoğalma bölgelerine lokalize gastrik kök hücrelerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Ancak birçok çalışmada vardır ki kemirgenlerde *H. Pylori*'nin indüklediği gastrik kanserlerin kemik iliğinden türediği gösterilmiştir^{48,49,50,51}. Bu ilginç olay farklı yazarlar tarafından transplantasyon yapılan solid kanserli haslarda da gösterilmiştir⁵². Son çalışmalar farklı kanserlerde kanser kök hücre ya da kök hücre benzeri hücrelerin varlığını göstermiştir. Mide kanserinde birkaç araştırmacı

mide kanseri kök hücrelerinin varlığını savunmuşlardır^{53, 54}. Mide kanseri kök hücreleri kemoterapiye ve radyoterapiye rezistans tümörü başlatmak için özel yeteneğe sahiptirler.

Histopatoloji: Çeşitli evreleme şemaları, gastrik tümörlerin morfolojik özelliklerine dayanarak ileri sürülmüştür. 1926 yılında yapılan Borrmann sınıflamasında mide kanseri makroskopik görünümüne bağlı olarak beş tipe ayrılır⁵⁵.

Tip I : Ülserasyon olmayan, polipoid veya fungiform kanserleri temsil eder

Tip II : Ülserasyonlu, yükseltilmiş sınırları ile çevrili lezyonları kapsar

Tip III : Mide duvarını infiltre eden ülser lezyonları temsil eder

Tip IV : Diffüz olarak infiltratif tümörleri temsil eder (linitis plastica)

Tip V : Sınıflandırılmayan mide kanserlerini temsil eder

Mide kanserinin morfolojik görünüm ve histolojik diferansiyasyon derecesi, bağımsız prognostik değişkenler değildir.

Ming mide kanserinde iyi prognostik geniş tip veya kötü prognostik infiltre tip olarak iki tip histomorfolojik evreleme sistemi önerdi⁵⁶. 171 mide kanserinin analizinde, geniş tip tümörler, düzgün polipoid veya yüzeysel iken; infiltre tip tümörler hemen hemen her zaman diffüz idi. Ağır şekilde ülser lezyonlar geniş veya infiltratif form olarak ayrıldı.

Broder, sınıflandırmasında mide kanseri histolojik olarak iyi diferansiyeden anaplastik tipe kadar dört derece önerdi.

Bearzi ve Ranaldi 41 primer mide kanserinin endoskopik görünümü ile histolojik diferansiyasyonunu derecesini karşılaştırdı⁵⁷. Çıkıntılı veya yüzeysel kanserlerin %90'ı iyi differansiye (Broder Evre I) iken, tüm ülser tümörlerin neredeyse yarısı kötü diferansiye ya da diffüz olarak infiltre (Broder Evre III ve IV) idi.

Mide kanserinde en yaygın kullanılan sınıflandırma Lauren sınıflandırmasıdır²⁸. Bu sınıflandırma gastrik kanserleri intestinal veya diffüz form olmak üzere ikiye ayırır. Tümör histolojisine dayanan bu sınıflandırma şeması, belirgin bir biçimde farklı patoloji, epidemiyoloji, genetik ve etiyolojilere sahip mide adenokarsinomunu iki çeşit ile karakterize etmektedir.

1) İntestinal tip: Gastrointestinal sistemin, özellikle kolon tipinde olmak üzere diğer bölgelerine benzeyen bezler oluşturmaya eğilimli diferansiye kanseri temsil eder.

2) Diffüz tip (Yaygın formu) :Geniş submukozal yayılım ve erken metastaz için bir eğilim sergiler. Diffüz tip kanserler, intestinal tipe göre daha kötü bir sonuçla ilişkili olmasına rağmen, bu bulgu; tümör, nod ve metastaz (TNM) evresinden bağımsız değildir.

Bu iki farklı gastrik kanser formlarının, moleküler patogenezi de farklıdır. İntestinal tip, *H. Pylori* ile başlatılan çok adımlı, az tanımlanmış ilerleyici genetik değişiklikler ile temsil edilirken, diffüz tipte ana kanserojen olay, E-cadherin (CDH1 geni) ekspresyon kaybıdır. E-cadherin hücre-hücre yapışması ile ilgili bir moleküldür, onun ekspresyon kaybı hücre-hücre yapışmasının olmadığı büyümeye yol açar. İntestinal ve diffüz fenotiplerin her ikisinin de görüldüğü tümörlerde, E-cadherin fonksiyon kaybı ve CDH1 mutasyonu sadece diffüz fenotiplerde gözlenmektedir⁵⁸.

Mide Kanserinin Yayılım Paternleri : Mide Kanseri, komşu yapılara lokal olarak yayılabilir. Lenfatik, peritoneal ve uzak metastaz yapabilir. Bu yayılım paterni, tümörün yerel invaziv özellikleri, lenfatik veya hematojen yayılım yolları ile oluşabilir. Başlangıçta mide duvarına yapışık olan tümörün büyümesini mide duvarı boyunca yayılımı izler⁵⁹. Önemli bir terapötik etkiye sahip olabilecek iki lokal yayılım yolundan birincisi, gastrik serozadan tümör penetrasyonu (ki bu yolda mideye bitişik yapılara invazyon veya peritoneal yayılım riski yükselir) ve ikincisi ise lenfatik tutulumdur. Zinnerer mide duvarında yayılımı değerlendirmiş ve kapsamı geniş bir varyasyon bulmuştur⁶⁰. Tümör yayılımı genellikle intramural lenfatikler aracılığıyla veya subserozal katmanlarda oluşur. Lokal yayılım özafagus veya duodenuma da olabilir⁶¹. Duodenal yayılım nadirdir (Rezeke olguların% 0,5 -1,8)⁶². Ayrıca kötü prognozludur ve başlıca kas tabakasından direkt infiltrasyon ve subserozal lenfatikler (ancak nadiren) yoluyla olur⁶³. Özofagusa yayılım öncelikle submukozal lenfatikler yoluyla gerçekleşir⁶⁴.

Lokal yayılım yalnızca radyal intramural yayılım olarak değil, aynı zamanda komşu yapılara (omentum, dalak, böbrek üstü bezi, diyafram, karaciğer, pankreas, veya kolon) duvardan derin invazyon şeklinde de oluşabilir⁵⁹. Birçok çalışma, hastaların % 60-90'ında seroza penetrasyonu veya komşu organ invazyonu ve en az % 50'sinde lenfatik metastaz olduğunu bildirmektedir. Mide kanserinde lenfatik metastazı araştıran en kapsamlı çalışmalardan birisi olan Kore çalışmasında 10.783 hastada incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların % 57'sinde lenf nodu metastazı varlığı ve tutulan lenf nodlarının ortalama sayısının 5 olduğu gözlemlendi. 01/07/1985 – 30/06/1998 tarihleri arasında Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezine (MSKCC) başvuran 1.577 primer gastrik kanser vakasından rezeke olguların % 60 (1.221)'inde serozal penetrasyon bulgusu ve % 68'inde pozitif nodül vardı. 941 hastada R0 rezeksiyon sonrası lenf nodu metastazı pT1 lezyonlarında % 18 ve pT2 lezyonlarında % 60 bulundu. Lenfatik metastaz insidansı en yüksek diffüz tip mide tümörlerinde görüldü. Özefagogastrik bileşkede yer alan tümörlerde insidans başka bölgelere oranla en yüksek değerde saptandı⁶⁵.

Nodal metastaz durumu primer odağın lokasyonuna bağlı olarak değişir. Bir çalışmada, erken mide kanserli 1.137 hastada, midenin üst, orta ve alt kısımlarına yerleşmiş tümörlerde sırasıyla, % 12, % 10 ve % 8 nodal tutulum vardı⁶⁶. Daha ileri evre gastrik kanserleri kapsayan yapılmış önceki çalışmalarda, tümör lokasyonundan bağımsız olarak, sol gastrik arter düğümleri için, düğüm metastaz riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{66, 67}. Mide kanseri nüksleri, bölgesel ve sistemik olarak birçok alanda görülebilir. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezine (MSKCC) ve Kore'den bildirilen yeni çalışma serileri modern uygulamaların başarısızlık paternlerine ışık tutacaktır^{65, 68}. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinden bildirilen raporda, R0 gastrektomi ve D2 lenfadenektomi (% 61) yapılan 1.038 hastada nüks paternleri incelendiğinde, nüks deneyimli 496 hastanın 367 (% 74)'sinde, nüks saptandı. Bölgesel tutulum 199 (% 54) hastada, uzak tutulum 188 (% 51) hastada ve peritoneal rekürrens 108 hastada (% 29) tespit edildi. Birden fazla bölgede tutulumu olan hastalar saptandı; distal peritoneal ve bölgesel nüks 9 (% 2,5); bölgesel ve uzak nüks 61 (% 16,6); bölgesel ve peritoneal nüks 34 (% 9,3); peritoneal ve uzak nüks 15 (% 4,1) hastada saptandı. Çok değişkenli analizde, peritoneal rekürrens kadın cinsiyet, ileri T evresi, distal ve diffüz tip tümörler ile ilişkili bulundu. Bölgesel nüks; proksimal konumu, erken T evresi ve intestinal tip tümörler ile ilişkiydi. Kore'den bir çalışmada, küratif gastrektomili 2038 hastada nüks incelenmiştir⁶⁸. Nüks gelişen 508 hastada % 33 bölgesel tutulum % 44 peritoneal tutulum ve % 38 uzak tutulum mevcuttu. Uzak metastaz ile başvuran % 35 hastada, başvurduklarında %4-14 karaciğer metastazı mevcuttu^{69, 70}.

Mide Kanserinde Klinik: Mide kanserinin non-spesifik semptomları olduğu için çoğu hastaya ileri evrede tanı konulur. Çoğu hastanın semptomları arasında kilo kaybı (%22-61)⁷¹, iştahsızlık (%5-40), halsizlik, epigastrik hassasiyet, epigastrik ağrı (%62-91), yemek sonrası dolgunluk hissi, mide de yanma hissi, hazımsızlık, bulantı ve kusma (%6-40) ve benzeri semptomlar olup bunların hiçbirisi mide kanserine özel bulgular değildir. Ayrıca %4-17 hasta da asemptomatiktir⁷². En sık karşılaşılan semptomların başında kilo kaybı ve karın ağrısı gelir^{73, 74}. Kilo kaybı sık bir semptomdur ve klinik önemi hafife alınmamalıdır. Dewys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 179 ileri evre mide kanseri hastasının %80'inde tanı öncesi %10'dan daha fazla kilo kaybı olduğunu bulmuşlardır⁷⁵. Ayrıca kilo kaybı fazla olan hastalarda yaşam süresinin kilo kaybı olmayanlara göre daha kısa olduğuda gözlenmiştir⁷⁶. %25'in üzerindeki hasta peptik ülser hikâyesi veya semptomları ile müracaat eder⁷³. Mide kardial ve özefagogastrik bileşke tümörlerinde hastanın hikâyesinde yutma güçlüğü veya yalancı akalazyaya bulunabilir⁷⁷. Erken evre mide kanserinin semptomları nadirdir fakat bazen

diffüz infiltratif tümör varlığında mide duvar gerilebilirliği kaybolabilir. Ayrıca pilor tutulumlu mide tümörlerinde tokluk ve kusma gözlenebilir. Mide kanserlerinde ciddi gastrointestinal sistem kanamaları sık değildir. Fakat hematemez yaklaşık %10-15, anemi %1-12 hastada gözlenebilir. Mide kanserindeki bulgular ve semptomlar sıklıkla hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir. Asid, sarılık, ya da palpe edilebilen kitle varlığı kürabl olmayan bir hastalığın göstergesidir⁷⁶. Mide tümörlerinde transfer kolon potansiyel bir fistül bölgesi ve opstrüksiyon alanıdır. Yaygın peritoneal yayılım sonucu intestinal obstrüksiyon gözlenir. Overian kitle (krukenberg's tümör) ya da peritoneal implantlar (Blummer's shelf) sonucu rektal tıkanıklık, rektal ya da pelvik muayenede sertlik gözlenebilir^{71, 78}. Göbek çevresindeki yumuşak dokuya nodüler metastaz (Sister Mary Joseph's nodu) ya da periferik lenf nodu (supraclavikular lenf nodu metastazı = virchow's nodu) morbiditesi minimal olan doku tanı bölgeleri olabilir⁷⁹. Erken evre mide kanserini gösterebilen hiçbir tanısız, ölçülebilir semptom kompleksi yoktur. Bununla birlikte alarm semptomları olan yutma güçlüğü, kilo kaybı, palpe edilebilen karında kitle bulgusu, bağımsız olarak yaşam süresi ile ilişkilidir^{76, 74}.

Mide Kanserinde Tarama: Japonya gibi yüksek riskli bölgelerde kitle tarama programları çok başarılıdır⁶. Japon hastalarda çalışılan değişik tarama testlerinin sensitivitesi ve spesifitesi yaklaşık % 90 dır⁸⁰. Taramalar serolojik *H. Pylori* aranmasını, çift kontrast baryum grafisini ya da üst GİS endoskopisini içerir. Ohata ve arkadaşları asemptomatik ortalama 50 yaşında olan 4.655 hastanın 7,7 yıllık izlem raporlarında: 2.341 (52%) hastada *H. Pylori* (+) atrofik gastrit (-) vaka, 967 (21%) hastada *H. Pylori* (-) atrofik gastriti (-) vaka, 1.316 (28%) vakada da *H. Pylori* ve atrofik gastrit (+) vaka, 31 (%0,7) hastada da sadece ciddi atrofik gastrit gözlemlenildi. 2.341 (%52) hastada *H. Pylori* pozitif atrofik gastriti olmayan vakalarda mide kanseri gelişimi 1/1.000, 967 (%21) hastada *H. Pylori* ve atrofik gastriti (-) vakalarda mide kanseri gelişimi 0/1.000, 1.316 (%28) vakada da *H. Pylori* pozitif ve atrofik gastritli vakalarda mide kanseri gelişimi 1/410, 31 (%0,7) hastada da ciddi atrofik gastritli vakalarda mide kanseri gelişimi 1/114 olduğunu hesapladılar⁸¹. Benzer bilgiler Watabe ve arkadaşları tarafından da bulundu⁸². Erken evre mide kanserlerinde cerrahi ile tam kür olma olasılığı çok yüksek olduğundan endemik toplumlarda gözlem çalışmaları çok önemlidir. Son veriler, tarama programların etkinlik ve maliyet açısından sadece yüksek (>20/100.000) popülasyonlarda uygulanabileceğini göstermiştir. ABD'de bu tür tarama programları sonucu *H. Pylori* eradikasyonunun mide kanserini önlemede Japon Amerikalılar da etkin olduğu bulundu⁸³. Ayrıca benzer bulgular İngiltere'de de konfirme edildi^{84, 85}.

Tedavi öncesi Evreleme :

Tümör Markerleri: Çoğu mide kanserlerinde en az bir yüksek tümör belirteci vardır. Ancak bazı benign mide hastalıklarında da tümör markerleri yüksekliği görülmektedir. Mide kanserlerinde tümör belirteçlerinin tanısal açıdan yararı sınırlıdır. Asıl rolleri takip açısından faydalı olmalarıdır. Mide kanserinde sıklıkla kullanılan tümör belirteçleri CEA, CA 19-9, CA 50, CA 72-4 dür. Genel olarak mide kanseri tanısında tek başına tümör belirteç duyarlılığı düşüktür. Fakat tümör belirteçlerinin düzeyleri yüksek olarak bulunduğu tümör evresi de genelde yüksek olarak saptanır. Tek başına CEA ile CEA ve diğerlerinin birlikte artmış olması karşılaştırıldığında, tek başına CEA'nın yüksekliğinden CEA ve diğerlerinin birlikte yüksekliği mide kanseri tanısı sensitivitesini artırır^{86, 87}. Kemoterapi öncesi mide kanserinde artmış serum tümör belirteçlerinin düzeyleri sadece tümör yükü değil aynı zamanda biyolojiyi de yansıtabilir.

Endoskopi : Endoskopi ile mide mukozasının görülebilmesi, mide kanseri tanısında en iyi yöntemdir. Ayrıca mideden histolojik tanı için biyopsi alınmasını da sağlar. Kromoendoskopi bölgesel mukozal anormallerin belirlenmesini sağlar. Magnifikasyon endoskopisi endoskopik alanları 1,5 - 150 kat büyötmek için kullanılır. Lazer endomikroskopisinin tanısal doğruluk oranı %97, sensitivitesi %90 ve spesifitesi %99,5 dur^{88, 89}. Endoskopik ultrason (EUS) preoperatif neoadjuvan tedavi için evrelemede kullanılan bir araçtır. Endoskopik ultrason tümör boyutunu ve nodal durumu belirlemek için evrelemede kullanılabilir. 225 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada endoskopik ultrason ve patolojisi arasındaki uyum beklenenden daha düşük olduğu bulundu. Endoskopik ultrason ile T ve N evresinin belirlenmesi için doğruluk oranları sırasıyla, % 57 ve % 50 idi⁹⁰. Farklı araştırmacıların T evresi için endoskopik ultrason ile doğruluk oranı % 65-92, multidedektör bilgisayarlı tomografi ile doğruluk oranı % 77-89, 'Manyetik Rezonans Görüntüleme' (MRI) ile doğruluk oranının %71- 83 olduğunu bulunmuşlardır, N evresi için ise endoskopik ultrason ile doğruluk oranı %55-66, multidedektör bilgisayarlı tomografi ile doğruluk oranı %32-77 olarak bulunmuştur^{89,91}.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) : Mide kanseri şüphesi sonrasında; göğüs, batin ve pelvis bölgelerinin oral ve intravenöz kontrast madde ile çekilen trifazik BT'si şarttır. 790 hastada cerrahi öncesi BT ile yapılan bir çalışmada, Bilgisayarlı Tomografinin T evresi için doğruluk oranı %74 (T1 %46, T2 %53, T3 %86 ve T4 %86), N evresi için doğruluk oranı %75 (N0 %76, N1 %69 ve N2 %80) olduğu gözlemlendi. Lenf nodu için bilgisayarlı tomografinin

sensitivite %86, spesifite %76, doğruluk oranları %82 olarak bulunmuştur⁹². Bilgisayarlı tomografinin doğruluk oranı erken mide kanseri için %41, ileri evre mide kanseri için % 96 olarak hesaplanmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme : MRI mide kanserinin preoperatif evrelemede rutin olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte MRI preoperatif BT ile tespit edilen karaciğer lezyonlarının karakterini bildirmesi açısından yararlı bir yöntemdir.

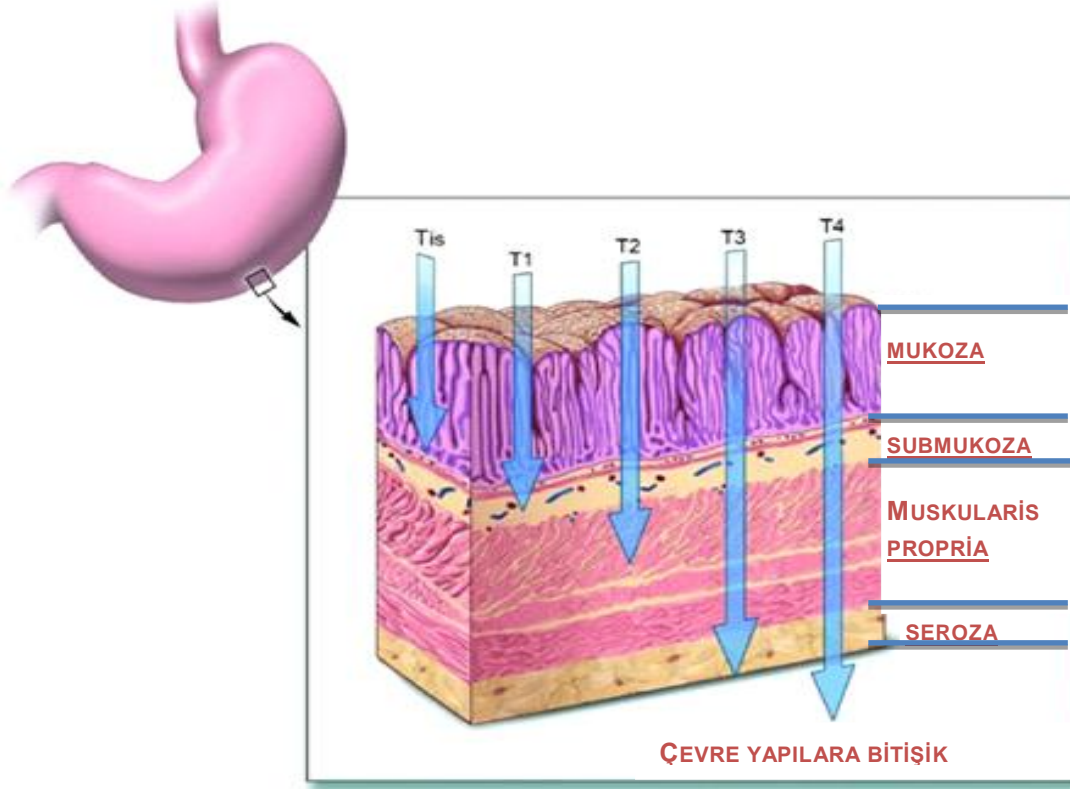
Pozitron Emisyon Tomografi (PET) : Tüm vücut PET görüntülemesi gastrointestinal kanserlerin değerlendirmesinde giderek uygulanan bir yöntem olmaktadır. Mide kanserlerinin yaklaşık yarısı FDG negatiftir. Taşlı yüzük hücreli alt tip histolojinin FDG negatif olması muhtemeldir. Bu subtipde büyük olasılıkla glikoz taşıyıcı-1(Glut-1) azalmıştır⁹³. FDG tutulumu göstermeyen tümörü olan hastalarda FDG / PET BT kullanışlı bir yöntem değildir^{93, 94}. PET / BT'nin neoadjuvan kemoterapi cevabını tahmin etmek için bir araç olarak test edildiği Ott ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PET ile tanımlanmış yanıtı olan hastalarda 2 yıllık sağ kalım % 90 bildirilmiştir⁹⁵. MUNICON (the Metabolic response evaluation for Individualisation of neoadjuvant Chemotherapy in esophageal and esophagogastric adenocarcinoma) çalışmasının yazarları cisplatin ve fluorourasil (5-FU) neoadjuvan kemoterapinin 14 gün sonrasında FDG/PET BT ile yanıtı ve yanıtı olmayan hastaları ayırdılar. FDG/PET BT yanıtı olan hastalara 3 ay neoadjuvan kemoterapi verildi ve sonra cerrahiye yönlendirildi. FDG/PET BT yanıtı olmayan hastalar hemen cerrahiye yönlendirildi. PET BT yanıtı olan hastalarda sağ kalım yararı gözlemlendi (HR; 2,13; P <0,15). FDG/PET BT yanıtı olmayan hastalarda, kemoterapi durdurulmasının uzun süreli sağ kalımı etkilemediği gözlemlendi⁹⁶. Büyük bir meta analizinde dahil olduğu son çalışmalar, evrelemede tanısal doğruluk açısından EUS, BT, MRI ve FDG/PET BT'nin karşılaştırılabilir yöntemleri olduğunu, duyarlılık ve özgüllükleri arasında anlamlı fark saptanmadığını gösterdi^{97, 98}. FDG tutulumlu tümörü olan hastalarda, FDG/PET BT metastatik hastalığın saptanmasında ve rekürrens takibinde yararlı olabilir. Ayrıca Glut-1 ve FDG tutulumu olan mide kanserlerinin varlığında azalma, toplam hayatta kalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁹³. Mide kanseri primer evrelemede FDG/PET BT'nin rolü hala belirlenmemiştir.

Laparoskopi Evreleme ve Peritoneal Sitoloji : Laparoskopi evreleme ve peritoneal lavajın, lokalize mide kanseri hastaların tedavi öncesi değerlendirilmesinde ayrılmaz bir parçası olduğuna inanılır. Mide kanserinin preoperatif evrelemede kullanılan güncel non-invazif yöntemlerin duyarlılıkları özellikle düşük hacimli peritoneal karsinomatöz durumlarında

önemli ölçüde düşüktür⁹⁹. Güncel BT teknikleri büyüklüğü 5 mm veya daha düşük hacimli makroskopik metastazı tespit edemez. Oysa laparoskopik doğrudan BT’de gizlenmiş, küçük hacimli metastaz tespiti için periton ve viseral yüzeyleri inceler. Ayrıca laparoskopik ile peritoneal sitoloji ve laparoskopik ultrasonografi yapılabilir. Muntean ve arkadaşları çalışmalarında primer mide kanserli 98 hastayı incelediler. 45 hastaya laparoskopik evreleme yapıldı, sonra cerrahiye alındı. 53 hastaya ise laparoskopik evreleme yapılmadan direkt cerrahiye alındı. %38 hastada laparoskopinin gereksiz olduğu anlaşıldı¹⁰⁰. Laparoskopik evrelemenin genel duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 89 ve %100 idi. Mide kanserli hastalarda preoperatif evreleme aracı olarak peritoneal sitolojinin değerlendirilmesi farklı araştırmacılar tarafından incelendi. Bentrem ve arkadaşlarının Ro rezeksiyon yapılmış 371 hastanın incelediği çalışmalarında, %6,5 hastada pozitif sitoloji vardı. Pozitif sitoloji olan hastalarda median hayatta kalma 14,8 ay, pozitif sitoloji olmayanlarda ortalama hayatta kalma 98,5 ay olarak bulundu (P <.001)¹⁰¹. Farklı gruplar tarafından da bu bulgular doğrulandı. Laparoskopinin ve sitolojinin mide kanseri yönetiminde genel olarak %6,5 - %52 hastada değişikliğe sebep olduğu bulundu^{101, 102, 103}. Laparoskopik, gastrektomi öncesi ayrı bir evreleme prosedürü olarak yapılabilir. Laparoskopik evreleme ile yaklaşık % 40 hastaların, BT’deki gizli metastazın tespit edildiği düşünülmektedir. Ancak, tüm hastalarda pre-operatif laparoskopik evrelemeden yararlanamazlar.

Mide Kanserinin Evrelemesi : Cerrahi ile tedavi olacak mide adenokarsinomu olan hastalar için, patolojik sınıflama (American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer [AJCC/UICC] yada Japanese system) ve R sınıflaması yapılmalıdır. Fakat evreleme komponentleri yeterli değildir. AJCC ek prognostik faktörler önermiştir. Bunlar: tümör lokalizasyonu, serum CEA ve CA 19.9, histopatolojik derecesi ve histopatolojik türüdür¹⁰⁴.

Tablo 2 : TNM evreleme sistemi ¹⁰⁵	
Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu olmadan intraepitelial tümör
T1	Tümörün lamina propria, muskularis mukoza ya da submukoza işgali
<u>T1a</u>	Tümörün lamina propria veya muskularis mukoza işgali
<u>T1b</u>	Tümörün submukoza işgali
T2	Tümör muskularis propria'yı işgal etmiş
T3	Tümörün visseral periton veya komşu yapılara invazyonu olmadan subseröz bağ dokusuna yayılımı
T4	Tümör seroza (visseral periton) ya da komşu yapılara invaze
<u>T4a</u>	Tümörün seroza (visseral periton) işgali
<u>T4b</u>	Tümör komşu yapılara invaze
Bölgesel Lenf Düğümleri (N)	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1 ile 2 Bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3 ila 6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7'den fazla bölgesel lenf nodu metastazı
<u>N3a</u>	7-15 bölgesel lenf nodlarına metastaz
<u>N3b</u>	16 veya daha fazla bölgesel lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Şekil 1: T evresinin şematik gösterimi¹⁰⁷Tablo 3 : TNM EVRELEME¹⁰⁶

		T	N	M
O		Tis	N0	M0
I	IA	T1	N0	M0
	IB	T2	N0	M0
		T1	N1	M0
II	IIA	T3	N0	M0
		T2	N1	M0
		T1	N2	M0
	IIB	T4a	N0	M0
		T3	N1	M0
		T2	N2	M0
		T1	N3	M0
III	IIIA	T4a	N1	M0
		T3	N2	M0
		T2	N3	M0
	IIIB	T4b	N0	M0
		T4b	N1	M0
		T4a	N2	M0
		T3	N3	M0
	IIIC	T4b	N2	M0
		T4b	N3	M0
T4a		N3	M0	
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	

UICC/AJCC evreleme sisteminde Tümör (T) evresi mide duvar invazyon derinliği ile belirlenir. Nodal (N) evresi ise tutulan lenf düğümleri sayısına dayanır.

Sağ kalım düşüşleri, tutulan lenf nodu sayısı ile ilişkilidir^{108, 109, 110}. Lenf nodlarının yeterli sayıda çıkarılması ve incelenmesi son derece önemlidir. Bu sebeple 15 ve altında lenf nodu incelenmesi yetersiz olarak tanımlanmıştır^{111, 112}. Pozitif peritoneal sitoloji M1 olarak sınıflandırılır. Sun ve arkadaşları, küratif gastrektomi yapılan 2.159 hastanın metastatik lenf nodu oranını incelediler. Anatomik lokalizasyon, AJCC / UICC'e göre pozitif lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu oranının; sağ kalım, evreleme doğruluğu ile ilişkisi analiz edildi. Metastatik lenf nodu oranının sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösterdiler^{113, 114}. Bu bulgular R0 gastrektomi yapılan yaklaşık 2.000 hastanın katıldığı, birçok araştırmacı tarafından teyit edildi^{114, 115, 116}.

Japon Eveleme Sistemi : Mide Karsinomu için en son Japon sınıflandırma sistemi 1998 yılında yayınlandı¹¹⁷. Japon evreleme sistemi, UICC / AJCC evreleme sisteminden daha ayrıntılıdır. Japon evreleme sisteminde klinik, cerrahi, patoloji ve nihayi patoloji daha ayrıntılı olarak ele alınır. Örneğin lokal ileri bir hastanın cerrahi tedavisi ve evrelemesi Japon evreleme sisteminde pT3, pN2, sHo (hepatik metastazın olmadığını gösterir.), sMo (sistemik metastazın olmadığını gösterir.), f-IIIB (final patolojiyi gösterir.) . Japon sınıflanma sisteminde de erken mide kanseri sınıflandırması vardır.

Japon evreleme sisteminde de AJCC/UICC evrelemesine benzer şekilde primer tümör evresi (T) invazyon derinliği ve çevre dokulara uzanımına göre belirlenir. Japon evreleme sisteminde lenf nodu (N) evresi ise primer tümörün anatomik konumu ve ilişkilerine bağlı olarak 18 lenf nodu bölgesi ile 4 N evresine (N0-N1-N2-N3) ayrılır¹¹⁸.

N1 grubu : Mide çevresindeki lenf nodlarının çoğu (nodal istasyon 1-6 arası) N1 dir.

N2 grubu : Proksimal sol gastrik arter boyunca yer alan lenf düğümleri (7 istasyon),
Ortak hepatik arter (istasyon 8),
Çöliak kök (istasyon 9),
Splenik arter (istasyon 11) ,
Hepatik arter (istasyon 12)

N3 grubu : Para-aortik lenf nodları (istasyon 16)

Burada dikkat edilmesi gereken husus primer tümör alanından farklı bir bölgedeki lenf nodu tutulumu M1 hastalık olarak kabul edilir. Örneğin antral tümörlerde N2 istasyonunun tutulumu yaygın metastatik hastalık (M1) olarak kabul edilir¹¹⁹.

Tablo 4 : Japon Evreleme Sistemi¹¹⁹.	
Japon Evreleme Sistemi : Tümör Evresi	
T1	Mukoza ve / veya muskularis mukoza (M) veya submukozada (SM) tümör invazyonu
T2	Muskularis propria (MP) veya subserosa (SS) tümör invazyonu
T3	Serozal tümör penetrasyon (SE)
T4	Komşu yapıların tümör invazyonu (SI)
TX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Nodal Evreleme	
N0	Lenf nodu metastazı kanıtı yok
N1	Grup 1 lenf nodu metastazı var, ancak grup 2 ve 3'de metastaz yok
N2	Grup 2 lenf nodu metastazı var, ancak grup 3'de metastaz yok
N3	Grup 3'de metastazı var
NX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Karaciğer Metastaz Evrelemesi (H)	
H0	Karaciğer metastazı yok
H1	Karaciğer metastazı var
HX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Peritoneal Metastaz (P)	
P0	Peritoneal metastaz yok
P1	Peritoneal metastaz var
PX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Peritoneal Sitolojik Evreleme (CY)	
CY0	Peritoneal sitoloji benign ya da belirsiz
CY1	Peritoneal sitolojide kanser hücreleri var
CYX	Bilinmeyen
Japon Evreleme Sistemi : Diğer Sistemik Metastazlar (M)	
M0	Periton, karaciğer ya da sitolojik metastazı dışında başka hiçbir uzak metastaz yok
M1	Periton, karaciğer ya da sitolojik metastazı dışında yaygın uzak metastaz var.
MX	Bilinmeyen

Tablo 5 :Japon Evreleme Sistemi Evre Grupları¹¹⁹.					
	N0	N1	N2	N3	
T1	IA	IB	II		
T2	IB	II	IIIA		
T3	II	IIIA	IIIB		IV
T4	IIIA	IIIB			
H1, P1, CY1, M1					

Özefagogastrik Bileşke Tümörlerinin Sınıflaması : Özefagogastrikbileşke tümörleri AJCC tarafından başlı başına mide kanserleri olarak sınıflandırılır. Siewert ve Stein özefagogastrik bileşke ve 5 cm mesafede ortaya çıkan adenokarsinomları üç farklı klinik durumlarda sınıflamışlardır.

Siewert sınıflaması :

Tip 1: Distal özofagustan kaynaklanan ve özefagogastrik bileşkeye yayılabilen tümörler.

Tip 2: Kardiya veya özefagogastrik bileşkede ortaya çıkan tümörler.

Tip 3: Mide subkardial bölgesinden köken alıp yukarıya özefagogastrik bileşkeye uzanan tümörler.

Siewert sınıflamasının önemli terapötik etkileri vardır¹²⁰. Lenfatik drenaj yolları tip I, tip II ve III de farklıdır. Alt ösefagus tümörlerinin lenfatik drenajı yukarıya ve aşağıya doğrudur. Buna karşın subkardia ve kardiya tümörlerinin drenajı aşağıya doğrudur. Böylece Siewert sınıflaması ile pratik cerrahi tercihi sağlanır. Tip 1 tümörlerde ösefajektomi yeterli iken, tip 2 ve tip 3 tümörlerde transabdominal gastrektomi gereklidir^{120, 121, 122}.

Rezeksiyon Sınıflaması : R sınıflandırma sisteminde tümör rezeksiyonu sonrası kalan rezidüel hastalık miktarını gösterir¹²³.

R0 : Hiç bir kitlesel ya da mikroskobik rezidüel hastalığın kalmadığını gösterir,

R1: Mikroskopik rezidüel hastalığı (pozitif kenar) gösterir,

R2 : Kitlesel rezidüel hastalık kaldığını gösterir.

Klinik çalışmaların sonuçları cerrahi R durumu hakkında bilgi içermelidir.

Potansiyel Küratif Rezeksiyon Sonrası Hasta Prognoz Tahminleri : Kattan ve arkadaşları neoadjuvan tedavi olmadan, R0 cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilen 1.039 mide kanserli hastanın prognostik faktörlerini kullanılarak, bireysel hastanın 5 yıllık hastalığa özgü sağ kalımını ön görmek için bir nomogram geliştirdiler¹¹¹. Nomograma dahil edilen klinikopatolojik faktörler yaş, cinsiyet, primer tümörün yerleşim yeri, Laurén sınıflandırılması, rezeke pozitif ve negatif lenf nodlarının sayısı ve tümörün invazyon derinliği idi. Bu Nomogram sonradan bir kaç yazar tarafından doğrulandı. Peeters ve arkadaşları bu nomogramın AJCC evreleme sisteminden daha iyi prognostik anlamı olduğunu gösterdiler¹²⁴.

Novotny ve arkadaşları Almanya ve Hollanda'dan gelen 862 hastada nomogram valide ettiler¹²⁵. Strong ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletleri'nden 711 hasta ve Kore'den 1.646 hastanın sonuçlarını nomogramı kullanarak karşılaştırdılar¹²⁶. Bu modalite, hastanın adjuvan tedavi kullanımı, takip planlaması ve klinik uygunluk değerlendirmesi ile ilgili bireysel hasta danışmanlığı için yararlı olabilir.

Lokalize Hastalık Tedavisi :

Evre I Hastalık (Erken Mide Karsinomu) :

Nodal Metastaz için Erken Mide Kanseri ve Risk Sınıflaması: Japon mide kanseri araştırma derneği T1 tümörlerin açıklaması için kurulan endoskopik kriterleri esas alan erken evre mide kanserini sınıflamışlardır. Güncel sınıflama sistemi hem in situ hem de in vazif tümörlerin her ikisi içinde geçerli olan aşağıdaki endoskopik bulguları kullanır:

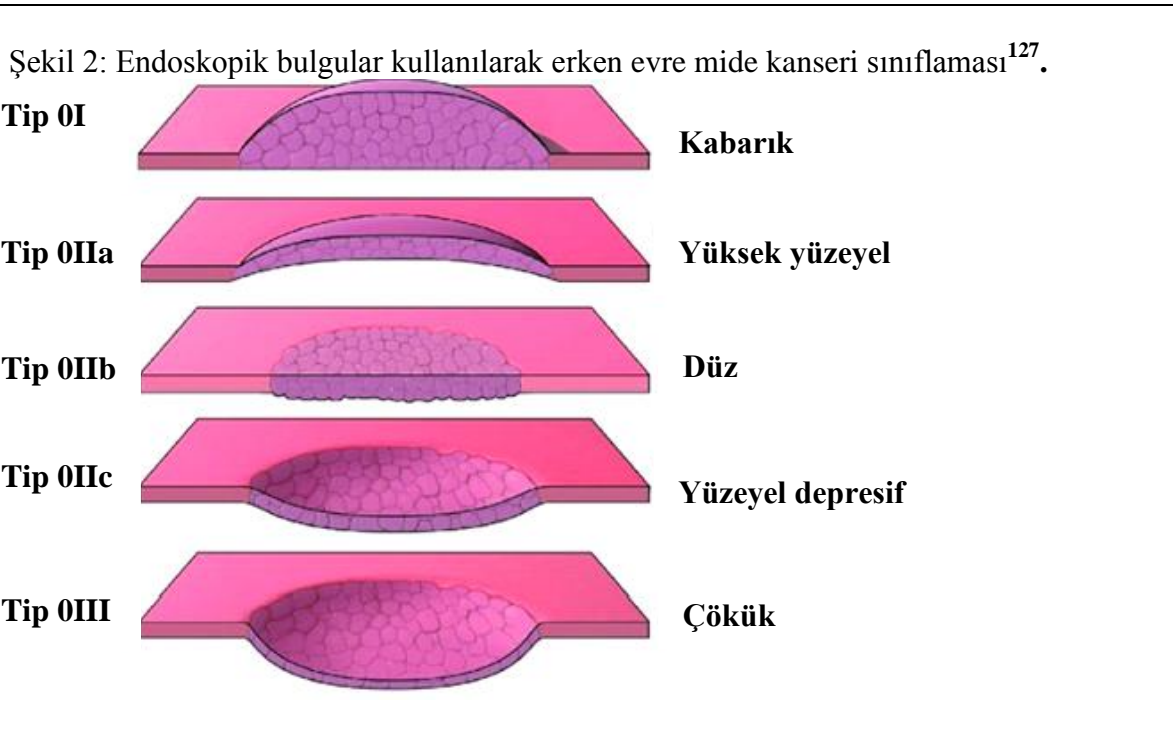
Tip 0I :Kabarık

Tip 0IIa :Yüksek yüzeyel

Tip 0IIb :Düz

Tip 0IIc :Yüzeyel depresif

Tip 0III :Çökük



Bu sınıflandırma sistemi erken mide kanseri için endoskopik mukozal rezeksiyon gibi mide koruyucu tedavi planında önemlidir^{128, 129, 130, 131}. Erken evre mide kanserinde tedavi seçeneklerini değerlendirirken lenf nodu metastaz riski önemlidir. Nodal tutulumun sıklığı ve dağılımı tümör invazyon derinliği ile ilişkilidir. 5.000'den fazla hastanın katıldığı gastrektomi ile lenf nodu diseksiyonunun yapıldığı erken evre mide kanserli bir Japon çalışma serisinde, iyi diferansiye 3 cm den küçük intramukozal tümörü olan 1.230 hastanın hiç birisinde (ülser olsun ya da olmasın) lenf nodu metastazı gözlenmedi¹³². Tümör boyutuna bakılmaksızın ülserasyonu olmayan erken evre mide kanserinde 929 hastada lenf nodu metastazı gözlenmedi. Buna karşın 2.000 den fazla submukozal hastanın oluşturduğu alt grup da lenf nodu tutulum sıklığı;

1 cm eşit ve altında	: % 7,9
1,1 – 2 cm	: % 13,3
2,1 – 3 cm	: % 15,5
3 cm den büyük	: % 23,3 olarak bulunmuştur.

Böylece tümörün submukozal invazyonu ve tümör boyutu, nodal metastaz riskini artırdığı gözlendi^{133, 134}. Erken mide kanserinde tahmini nodal tutulum sıklığı histolojik ışık mikroskopik değerlendirmesine dayanır. Ancak lenf nodunun seri kesit incelemesi, immünohistokimya, ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu vb daha hassas teknikler kullanılırsa gizli mikro metastazların bulunma sıklığını artırabilir^{135, 136}. Klinik olarak mikro metastazların önemi bilinmemektedir.

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon : Erken evre mide kanserlerinin bir alt grubunda lenfadenektomi ve gastrektomi olmadan R0 rezeksiyon yapılabilir. Japonyada erken evre mide karsinomunda endoskopik mukozal rezeksiyon popülerdir. Bu yaklaşımda endoskopi rehberliğinde submukozal sıvı enjeksiyonu ile lezyonun yükseltilmesi ve komple mukozal rezeksiyonun kolaylaştırılması sağlanır. Japonyada çoğu merkezin bu metot için önemli deneyimleri raporlanmıştır. Oysa batı ülkelerinin endoskopik mide rezeksiyonu için daha az deneyimleri vardır. Son derece düşük metastaz potansiyeli olan erken evre mide kanserli hastalarda endoskopik mukozal rezeksiyon önerilebilir. Endoskopik mukozal rezeksiyon önerilebilecek hastalar, kolay ulaşılabilen alanlarda yer alan, iyi diferansiye, yüzeysel tip Ila veya tip Iic, 3 cm den küçük lezyonlar için önerilebilir. Lenf bezlerine metastaz risk yüksek olan submukoza invazyonlu tümörlerde genellikle endoskopik mukozal rezeksiyon önerilmez.

Son dönemde Bennett ve arkadaşları erken mide kanserinde endoskopik mukozal rezeksiyon bilgilerinin revize etmişler ve endoskopik mukozal rezeksiyon endikasyonlarını aşağıdaki gibi belirlemişlerdir¹³⁷:

İyi diferansiye lezyon, 20 mm ve daha altında kalkık tip lezyon, 10 mm ve daha altında deprese tip lezyon, ülser olmayan ve mukozaya sınırlı lezyonu olan hastalarda endoskopik mukozal rezeksiyon yapılabilir. Tanımlanan bu tür lezyonlarda yaklaşık lenf nodu metastazı oranı %1'dir. Seçilmiş erken evre mide kanserlerinde uygulanan endoskopik mukozal rezeksiyon sıklıkla başarılı sonuçlar verir (%73,5-98)^{136, 138, 139}. Giovannini ve arkadaşları ile Oda ve arkadaşlarının yaptığı iki retrospektif çalışma raporlarında endoskopik mukozal rezeksiyonun, lokal rezidü tümör riskini düşüren etkin bir seçenek olduğu belirtilmiştir^{140, 141}. Endoskopik mukozal rezeksiyon sonrası nüks, tümör tipine göre değişir. Ida ve arkadaşlarının 412 hastanın incelendiği çalışmalarında; 199 hastanın 8 inde (%4) rekürrens lezyon boyutu 20 – 40 mm idi. 5 hasta tekrar endoskopik mukozal rezeksiyon ile tedavi edildi. 3 hasta açık operasyon ile tedavi edildi ve hiçbir hastada lenf nodu metastazı gözlenmedi. 20 mm ve daha küçük lezyonu olan 305 hastanın hiç birinde rekürrens gözlenmedi. Endoskopik mukozal rezeksiyon ile komplikasyon oranları düşük idi. Kanama % 0 –20,5 olarak gözlemlendi, perforasyon ise % 0 -5,2 olarak gözlemlendi^{138, 142}. Hastalarda bildirilen komplikasyonlar açık ameliyat ile (n = 256) %0,8, endoskopik mukozal rezeksiyonda komplikasyonlar (n = 56) %7,8 idi. Mukozal rezeksiyonun mortalitesi (n = 56) %16 olarak bulunmuştur¹⁴³. Fukase ve arkadaşlarının açık cerrahi (n = 116) ve endoskopik mukozal rezeksiyon (n = 59) yapılan hastalardaki uzun dönem sonuçlarını 65 yaş altı ve üstü hastaların 5 ve 10 yıllık hayatta kalım sürelerini karşılaştırdılar. Açık cerrahi olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %100 ve 10 yıllık sağ kalım %75 olarak gözlemlendi. Endoskopik mukozal cerrahi ile 5 yıllık sağ kalım %92,8 ve 10 yıllık sağ kalım %92,8 olarak gözlemlendi. 65 yaş ve üstündeki hastalarda ise 5 yıllık sağ kalım %100 ve 10 yıllık sağ kalım %75 olarak gözlemlendi. Endoskopik mukozal cerrahi ile 5 yıllık sağ kalım %80,8 ve 10 yıllık sağ kalım %80,8 olarak gözlemlendi. Bu farklar istatistik olarak farklı değildi^{144, 145}. Benzer sonuçları Park ve arkadaşları¹⁴⁶ ile Kim ve arkadaşlarının¹⁴⁷ yaptıkları çalışmalarda da gösterilmiştir.

Sınırlı Cerrahi Rezeksiyon : Erken evre mide kanserinde nodal tutulum oranlarının düşük olarak bulunması, bazı erken evre mide kanseri hastalarda sınırlı rezeksiyonun gastrektomiye tercih edilebilirliğini gündeme getirmiştir. Sınırlı gastrik rezeksiyona kabul edilebilecek hastalar için tedavi öncesi makul kriterler yoktur. Mevcut patoloji çalışmalarında 3 cm altında intramukozal tümörü olan ya da herhangi bir boyutta ülser olmayan intramukozal tümörü

olan erken evre mide kanserli hastalar sınırlı rezeksiyon için aday olabilirler. Bu işlem, sıklıkla intraoperatif gastroskopik desteklemeyle T durumunun doğru patolojik değerlendirmesine izin verecek şekilde tam kat mural eksizyonunu içerir. Bu metot da standart lenf nodu diseksiyonu yapılmaz.

Gastrektomi : Lenf nodu diseksiyonu ile gastrektomi erken gastrik karsinom olan hastalar için düşünülmelidir. Özellikle endoskopik mukozal rezeksiyon ile tedavi edilemeyen ya da sınırlı cerrahi rezeksiyon sonrası kötü histolojik diferansiasyonlu tümörü olan ya da submukoza veya daha ilerisine geçmiş 3 cm den büyük tümörü olan hastalarda düşünülmelidir. Gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu yüksek risk altında olan bu grup hastalarda yeterli patolojik sınıflama ve lokal tedavi sağlar. Şu an için makul bir standart lenf nodu diseksiyonu en az level I olmalıdır.

Evre II – III Hastalık :

Cerrahi : Lokalize gastrik kanserli hastaların cerrahi tedavisi köşe taşı oluşturur. Evre II ve III hastalar için cerrahi çoğu zaman gerekli, fakat kür için yeterli değildir. Gastrektominin amacı tam mikroskopik rezeksiyon (R0) elde etmektir.

Proksimal Mide Kanserlerinde Rezeksiyon Kapsamı : Özefagogastrik bileşke ya da proksimal mide (Siewert tip II ve III)'de ortaya çıkan adenokarsinomların cerrahi tedavisi için birçok seçenek vardır. Çoğu batın cerrahı proksimal mide ile alt ösefagusu transabdominal yaklaşım ile çıkarılmasını savunur. Fakat göğüs cerrahisi eğitimi almış cerrahlar ise kombine abdominal ve torasik cerrahi yaklaşımı (oesophagogastricectomy) ile proksimal özofagus ve distal mide arasında bir intratorasik veya servikal anastomoz yapılan operasyonu (termed transhiatal oesophagectomy (THE) savunurlar. Bu sebeple proksimal mide ve özefagogastrik bileşke tümörlerinin optimal cerrahi prosedürü tartışma konusudur. Proksimal mide kanserinde primer cerrahi tedavi prosedür seçimi öncelikle cerrahın deneyimine ve eğitimine bağlıdır.

Orta ve Distal Mide Kanserlerinde Rezeksiyon : Tatminkâr primer tümörün cerrahi tedavisi, cerrahi marjinin mikroskopik durumuna bağlıdır. Sıklıkla 5 cm cerrahi sınır marjini mikroskopik negatif cerrahi marjin için (R0) yeterlidir. Küratif amaçla uygulanan gastrektomide proksimal ve distal rezeksiyon alanlarının frozen ile R0 olarak değerlendirilmesi tedavi sonuçlarını iyileştirir. Üç küçük prospektif çalışma ile distal gastrik kanserlerde total gastrektomi ile parsiyel (subtotal) gastrektomi karşılaştırılmıştır. Morbidite,

mortalite, onkolojik sonuçlar karşılaştırıldığında benzer sonuçlar gözlemlendi¹⁴⁸. Genel onkolojik hedefde R0 rezeksiyon, mide koruyucu yaklaşım ile elde edilebilir. Ve bu hasta grubunda parsiyel gastrektomi total gastrektomiye tercih edilebilir. Mide koruyucu R0 yaklaşım ile distal kanserlerde total gastrektominin sekelleri olan erken doyma, kilo kaybı, vitamin B12 replisman ihtiyacı ve benzerlerinden korunulmuş olur.

Lenfadenektomi Kavramı : En az 15 lenf nodu çıkarılması ve patolojik analizi, yeterli patolojik evreleme için gereklidir^{104, 149}.

Son AJCC evreleme sisteminde N için yeterli lenf nodunun sayısının 16 ve üzerinde olması gerektiği hesaplanmıştır¹⁵⁰.

Japon kurallarına göre lenf nodu çıkarılması ve sınıflaması primer tümörün anatomik lokalizasyonuna göre planlanır¹⁵¹. Japon kurallarını kullanarak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda; perigastrik bölgenin sınırlı lenfadenektomisi (D1 diseksiyon) ile en blok olarak çıkarılan ikinci kademe lenf nodu diseksiyonu (D2 diseksiyon) karşılaştırılmıştır. D1 diseksiyona karşı D2 diseksiyonun olası terapötik faydaları randomize kontrollü çalışmalar ile karşılaştırılmıştır ve kanıtlar genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun (D2) uzun süreli sağ kalım ile ilişkili olabileceğini destekler niteliktedir. Wu CW. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada D1 ve D3 diseksiyonu karşılaştırmışlardır. D1 diseksiyon olan hasta sayısı 110, D3 diseksiyon uygulanan hasta sayısı 111 idi. Hastalar 94,5 ay izlenmişti. Operatif mortalite sayısı her ikisinde görülmedi. Postoperatif komplikasyon oranları D1 diseksiyon grubunda %10,1 ve D3 diseksiyon grubunda %17,1 idi. 5 yıllık sağ kalım D1 diseksiyon grubunda %53,6 ve D3 diseksiyon grubunda %59,5 idi. Sonuçta 5 yıl izlemde D3 diseksiyon daha iyi sağ kalım sunduğu gözlemlendi¹⁵².

Cuschieri ve arkadaşlarının yatığı bir İngiliz çalışmasında ise çalışmaya 737 mide kanserli hasta kayıt edildi. 337 hasta (%46) ileri evre hastalık, 400 hasta (%54) hasta erken evre mide karsinomu olup 200 hastaya D1 diseksiyon 200 hastaya D2 diseksiyon uygulanmıştır. D2 diseksiyonda gözlenen fazla mortalite ve morbidite pankreatektomi ve splenektominin rutin kullanımına bağlanmıştır. Operative mortalite D1 diseksiyon grubunda %6,5, D2 diseksiyon grubunda ise %13 (P<0.04) idi. 5 yıllık sağ kalım D1 diseksiyon grubunda %35, D2 diseksiyon grubunda ise %33 idi. Sonuçta Japon tipi D2 diseksiyonun sağ kalım faydası olmadığı kanaatine varmışlardır¹⁵³.

Songun ve arkadaşlarının 1999 yılında başlattıkları bir Alman çalışmasında ise D1 diseksiyon yapılan 380, D2 diseksiyon yapılan 331 hasta kayıt edildi. 2010'da 15 yıllık sağ kalımlar olarak revize edildi. 15 yıllık takipte 711 hastanın 174'ü (%25) hayatta idi. 711 hastadan sağ kalan 82 hastaya (%21) D1 diseksiyon yapıldığı, 711 hastadan sağ kalan 92 hastaya (%29) D2 diseksiyon yapıldığı, 15 yıllık takip sonuçlarında D2 diseksiyonda mide kanserine bağlı ölüm oranlarında ve lokal nükslerde D1 diseksiyona göre daha iyi sonuçlar gözlenmiştir¹⁵⁴.

Calgaro ve arkadaşlarının yürüttüğü bir İtalyan çalışmasında pankreas koruyucu D1 ve D2 diseksiyon karşılaştırılmıştır. 76 hastaya D1 diseksiyon, 86 hastaya D2 diseksiyon yapılmış. Araştırmacılar 'deneyimli ellerde D2 diseksiyon ile mortalite ve morbidite düşük olabilir' sonucuna varmışlardır¹⁵⁵.

Yukarıdaki çalışmalar ışığında yüksek riskli lokalize mide kanseri hastalarda D2 diseksiyon Japonya da birçok merkezde ve batıdaki bazı özel merkezlerde, standart tedavi olarak kabul edilmiştir.

Sano ve arkadaşlarının yürüttüğü bir Japon çalışmasında (The Japanese Clinical Oncology Group (JCOG-9501) 25 merkezde 1995 – 2001 yılları arasında 523 hasta kaydedildi. Ro rezeksiyon yapılan T1-4 mide tümörlerinde standart D2 diseksiyon ile D2 diseksiyon + Para-aortik nod diseksiyonunu araştırıldı. Standart D2 diseksiyon grubunda 263 hasta, D2 + paraaortik nod diseksiyonu grubuna 260 hasta kayıt edildi. Postoperatif mortalite Standart D2 diseksiyon grubunda %21, D2 + para-aortik nod diseksiyonu grubunda % 28 idi. Postoperatif morbidite her iki grupta % 0,8 idi. 5 yıllık sağ kalım standart D2 diseksiyon grubunda %69,2, D2 + paraaortik nod diseksiyonu grubunda %70,3 idi. Sonuçta D2 + para-aortik nod diseksiyonu yaşam oranlarını iyileştirmediği raporladılar¹⁵⁶.

Sasako ve arkadaşlarının çalışmasında mide tümörlerinde standart D2 diseksiyon ile D2 diseksiyon + Paraaortik nod diseksiyonunu sağ kalım faydasını araştırdılar. Toplam hasta sayısı standart D2 grubunda 135, D2 + paraaortik nod diseksiyonu grubunda 134 idi. 5 yıllık sağ kalım standart D2 grubunda %52,6, D2 + paraaortik nod diseksiyonu grubunda %55 idi. Bu sonuçlarla D2 + paraaortik nod diseksiyonunu tavsiye etmediler¹⁵⁷.

Yukarıda söz edilen prospektif randomize çalışmaların hiçbirinde daha geniş lenfadenektomi için sağ kalım avantajı gösterilememiştir.

Adjuvan Tedavi : AJCC evre I ve bazı evre II hastaların tek başına cerrahi ile kür şansları vardır. Bununla birlikte Japon S1 adjuvan çalışmalarında evre II mide tümörlü hastaların sistemik kemoterapi ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Adjuvan tedavi potansiyel küratif rezeksiyona eklenen bir tedavidir. Rejeksiyon sonrası mikroskobik ya da kitlesel tümör varlığında adjuvan tedavi uygulanmaz. Potansiyel küratif cerrahi öncesi uygulanan sistemik kemoterapiye neoadjuvan tedavi denir. Mide kanserinde R0 rejeksiyon zor olduğu için neoadjuvan tedavi geliştirilmiştir.

Adjuvan Sistemik Tedaviler : Mide kanserinde tek başına cerrahi ile cerrahiye eklenen adjuvan tedavinin karşılaştırıldığı çeşitli randomize kontrollü çalışmalar:

Sakuramoto ve arkadaşlarının yaptığı Japon S-1 çalışmasında 2001 –2004 yılları arasında evre II ve IIIB 1.059 hasta kayıt edilmişti. Birinci grupta 530 hastaya sadece operasyon uygulanmış. İkinci grupta 529 hasta operasyon sonrası S-1 (4 hafta ilaç verilmiş 2 hafta boş bırakılmış) kullanılmış. Çalışmanın birinci yılı sonunda cerrahi + S1 grubu daha iyi olduğu için güvenlik ve izlem komitesi tarafından durduruldu. Sadece operasyon uygulanan grupta 3 yıllık sağ kalım %70,1 iken operasyon sonrası S-1 uygulanan grupta %80,1 idi. 5 yıl hastaliksız sağ kalımda sadece operasyon uygulanan grupta %61,1 iken operasyon sonrası S-1 uygulanan grupta %71,7’idi. D2 diseksiyon yapılan doğu Asyalı lokal ileri mide kanserli hastalarda cerrahi sonrası uygulanan S1 adjuvan tedavisi etkili bir tedavi olduğu sonucuna varıldı¹⁵⁸.

Bang ve arkadaşlarının yaptığı Kore çalışmasında ise D2 diseksiyon yapılan evre II – IIIB mide kanserli hastalar postop 6 ay (8 siklus) capecitabine/oxaliplatin ya da postop sadece gözlem grubuna ayrıldılar. Toplam 1.035 hastanın yalnız cerrahi uygulanan grubunda 515 hasta, cerrahi sonrası adjuvan capecitabine/oxaliplatin kullanan grubuna 520 hasta randomize edildi. 3 yıllık hastaliksız sağ kalım yalnız cerrahi uygulanan grupta %59, cerrahi sonrası adjuvan capecitabine/oxaliplatin kullanan grup %74’idi. Sonuçta küratif D2 gastrektomi uygulanmış mide kanseri tedavisinde adjuvan capecitabine/oxaliplatin bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır¹⁵⁹.

Macdonald JS ve arkadaşlarının toplam 556 hasta ile yaptığı INT-0116 çalışmasında¹⁶⁰; birinci grupta sadece cerrahi olan 275 hasta kayıt edildi. İkinci grupta ise 281 hasta cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi (FU+FA) ve radyoterapi koluna kayıt edildi. 3 yıllık hastaliksız sağ kalım sadece cerrahi olan grupta %31 iken, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve radyoterapi olan grupta %48 idi. Bu çalışma ile yüksek riskli özefagogastrik bileşke ve

mide kanserli hastalarda küratif cerrahi sonrası uygulanan postoperatif adjuvan kemoradyoterapi ile sağ kalım avantajı gösterilmektedir.

Paoletti X. ve arkadaşlarının yaptıkları GASTRIC Grup metaanalizinde toplam 17 çalışma, 3.838 hasta analiz edildi. Bu metaanalizin sonucunda cerrahiye eklenen adjuvan tedavi sağ kalım yararını gösterdi¹⁶¹.

Bu çalışma verileri ışığında, opere mide kanserinde adjuvan tedavi ile yaklaşık % 10 nüks riskinin azaldığı gösterilmiştir¹⁶².

Güncel bilgiler, küratif rezeksiyon yapılan lokal ileri mide kanserlerinde sistemik adjuvan tedavi kullanımını standart olarak belirlemiştir.

Adjuvan İntraperitoneal Tedavi : Küratif cerrahi olmuş mide kanserli hastalarda Peritoneal rekürrens sık başarısızlık nedenidir¹⁶³. Peritoneal rekürrens olan hastalarda median sağ kalım 3-6 aydır. Net bilgiler olmamakla birlikte gözlemsel çalışmalarda oral ya da intravenöz kemoterapötik ilaç uygulanması ile peritoneal kaviteye direkt kemoterapötik ilaç verilmesi karşılaştırıldığında; oral ya da intravenöz ilaç kullanımı ile peritoneal kavitedeki ilaç konsantrasyonları intraperitoneal ilaç kullanımının altında kalmaktadır.

İntraoperatif kemoterapi uygulamaları farklı metotlar ile olabilir:

Hipertermik İntraoperatif Peritoneal Kemoterapi (**HİPEC**),

Normotermik İntraoperatif İntraperitoneal Kemoterapi (**NIIC**),

Erken Postoperatif İntraperitoneal Kemoterapi (**EPİC**),

Geç Postoperatif İntraperitoneal Kemoterapi (**DPİC**)

Peritoneal kemoterapide kullanılan ajanlar: Mitomycin C, cisplatin, fluorouracil ya da floxuridine'dir.

Yan ve arkadaşlarının meta analizinde¹⁶⁴; 10 çalışma, toplam 1.474 hasta incelendi. Sadece operasyon olan 775 hasta, operasyon ve HİPEC tedavisi olan 873 hasta kaydedildi. Hipertermik intraoperatif peritoneal kemoterapi uygulanan grupta yaşam süresini iyileştirdiği, fakat intraabdominal apse, nötropeni vb. komplikasyonları arttığı gözlemlendi.

Perioperatif ve Neoadjuvan Kemoterapi : Birçok mide kanserli hasta tanı anında lokal ileri hastalığa sahip olduğu için perioperatif (pre –post operatif) kemoterapi ilgi çekici olmuştur. Perioperatif tedavinin iki amacı vardır.

Ro rezeksiyon ihtimalini artırmak ve erken mikrometastatik hastalığı tedavi etmektir.

Faz 2 çalışmalarda perioperatif ya da postoperatif tedaviler beklenen mortalite ve morbidite artışının gözlenmediği görüldü¹⁶⁵.

Brenner ve arkadaşlarının çalışmasında lokal ileri, yüksek riskli mide kanserli hastalarda preoperatif cisplatin + 5-FU ardından cerrahi, sonrasında da postoperatif intraperitoneal kemoterapi uygulanmıştır. 43 aylık izlemde %39,5 hala hayattadır¹⁶⁶.

Kelsen ve arkadaşları¹⁶⁵; neo-adjuvan tedavi uygulanan hastalarda (fluorouracil, doxorubicin ve metrotrexate (FAMTX)) patolojik evrelendirmeyi objektif olarak endoskopik ultrason ile değerlendirmişler. %51 hastada neoadjuvan tedavi sonrası T skorunda endoskopik ultrason ile downstaging gözlenmiştir.

Preoperatif kemoterapik yanıtın bir belirteci olarak mide kanserli hastalarda FDG/PET taraması çalışılmıştır. Ott ve arkadaşları⁹⁵; 44 lokal ileri mide kanserli hastada kemoterapi öncesi ve sonrası FDG/ PET uygulamışlar, tedaviden fayda görenler ile görmeyenlerin SUV değeri belirlenmiştir. Bu veriler fonksiyonel görüntülemenin (FDG/PET) etkinliğin değerlendirilmesi için yararlı bir belirteç olabileceğini göstermiştir.

Cunningham ve arkadaşlarının, mide, özefagogastrik bileşke, alt ösefagus adenokarsinomlu rezektabl hastalardan oluşan toplam 503 hasta ile yaptıkları MAGIC çalışmasında¹⁶⁷; çalışmaya katılan tüm hastaların cerrahi öncesi kanseri potansiyel rezektabl idi. Hastaların $\frac{3}{4}$ ü mide kanseri, $\frac{1}{4}$ ü gastroözefageal kanser ya da alt ösefagus adenokarsinom idi

1)- A grubu : 250 hasta kayıt edildi. Bu gruba preoperatif 3 siklus ECF protokolü ardından cerrahi ardında postoperatif 3 siklus daha ECF protokolü uygulandı.

2)-B grubu: 253 hasta kayıt edildi. Bu gruba sadece cerrahi uygulandı. Birincil sonlanım noktası genel sağ kalım idi. ECF kemoterapisi iyi tolere edildi ve cerrahi mortalite, morbidite artışı yapmadı. Perioperatif kemoterapi alan hastalarda evre düşüşü gözlenmesi yanı sıra Ro rezeksiyon oranları da artmış idi. 4 yıllık takip sonuçlarında preoperatif kemoterapi uygulanan grupta hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalımda önemli derecede iyileşme saptandı. 5 yıllık yaşam oranları preoperatif kemoterapi gören grupta %36, yalnız cerrahi olan grup da % 23 idi (P = .009). Perioperatif uygulanan ECF tedavisi rezektabl mide kanserinde genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalımda iyileşme sağlarken morbidite ve mortalite oranlarını artırmadığı sonucuna varıldı.

Boige V. ve arkadaşlarının alt ösefagus ve mide adenokarsinomlu toplam 224 hastanın katıldığı ACCORD 07-FFCD 9703 çalışmasında¹⁶⁸; yalnızca cerrahinin olduğu gruba 111 hasta kayıt edildi. Neoadjuvan grubunda 113 hasta kayıt edildi ve cerrahi öncesi 2 ya da 3 siklus 5-FU+ cisplatin kemoterapisi sonrasında cerrahi, sonrasında da 3 ya da 4 siklus 5-FU+ cisplatin kemoterapisine uygulandı. 3 yıllık hastaliksız sağ kalım yalnızca cerrahi uygulanan grupta %25 iken, neoadjuvan tedavi uygulanan grupta %40 idi. 5 yıllık hastaliksız sağ kalım yalnızca cerrahi uygulanan grupta %24 iken, neoadjuvan tedavi uygulanan grupta %30 idi. Sonuçta neoadjuvan tedavi ile 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranlarının anlamlı derecede arttığı, küratif rezeksiyon oranlarının daha iyi olduğu gözlemlendi.

Adjuvan Radyoterapi ve Kemoradyoterapi : Cerrahi sonrası bölgesel hastalığın yüksek oranlarda tekrarlanmasının gözlenmesi adjuvan tedavide radyoterapinin kemoterapi ile ya da tek başına uygulanabilirliğini gündeme getirmiştir.

İki randomize faz 3 çalışmada cerrahi ile yalnız external-beam radiation therapy (EBRT) kullanılmıştır^{169, 170}. British Stomach Cancer Group çalışmasında¹⁶⁹; 436 hasta sadece cerrahi, cerrahi sonrasında yalnızca postoperatif radyoterapi (45-50 Gy, 25-28 fraksiyonda) ya da cerrahi sonrası yalnızca sitotoksik kemoterapi (mitomycin, doxorubicin, and fluorouracil (FAM)) tedavisi için randomize edilmiş. 5 yıllık sağ kalım analizleri yalnızca cerrahi olan grup da %20, cerrahi + adjuvan RT grubunda %12, cerrahi + kemoterapi grubunda %19 idi. Bu çalışmada cerrahiye eklenen postoperatif adjuvan RT'nin sağ kalım yararının olmadığı gözlemlendi. Fakat alt grup analizlerinde adjuvan RT grubunda hastalığın lokal kontrolünde belirgin bir iyileşme gözlemlendi. Bu bakımdan lokal kontrol için RT'nin eklenebileceği önerildi. Lokal başarısızlık oranı 153 hastanın 15'inde (%10) gözlenirken, yalnız cerrahi olan grupta lokal başarısızlık oranı 145 hastanın 39'unda (%27) gözlemlendi. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda lokal başarısızlık oranı 138 hastanın 26 (%19)'sında gözlemlendi. Sonuçların yorumlanmasında 171 hastada cerrahi sonrası mikroskobik hastalık varlığının olması (R1) sonuçların yorumlanmasını güçleştirdi.

Farklı sonuçları olan bir çalışmada Pekin'den gelmiştir¹⁷¹. Pekin çalışması faz 3 randomize bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Mide kardial kanserli 370 hasta 40 Gy, 20 fraksiyon, 4 hafta preoperatif RT uygulanmış ardından cerrahi olmuş grup ile sadece cerrahi olan grup karşılaştırılmıştır. 5 yıllık hayatta kalım oranları preoperatif RT sonrasında cerrahi olan grupta %30 iken sadece cerrahi olan grup da % 20'dir. 10 yıllık hayatta kalım oranları preoperatif RT sonrasında cerrahi olan grup da %20, sadece cerrahi olan grup da % 13 dür (

P = .009) . Ayrıca preoperatif RT ardından cerrahi olan grupta daha fazla lokal ve nodal kontrol gözlendi (%61'e %48) . Mortalite ve morbidite açısından her iki grup arasında fark gözlenmedi.

Pre-post operatif RT'e alternatif intraoperatif RT çalışmaları yapıldı (İORT)¹⁷². Bu tekniğin avantajı çevre dokuları koruyarak tümör ve tümör yatağına tek bir seferde RT'nin yüksek dozda verilmesine imkan sağlaması idi. İki randomize çalışmada mide kanserli hastalarda cerrahi ile birlikte RT (İORT) incelendi. Abe ve arkadaşlarının 211 hastalık çalışmasında¹⁷³; yalnız cerrahi ile cerrahi + intraoperatif RT (İORT) karşılaştırılmış. Mide duvarına sınırlı tümörü olan hastalarda 5 yıllık hayatta kalım oranlarında fark izlenmemiştir. Oysa Japon sınıflaması evre II ve IV olan hastalarda intraoperatif RT'nin tedaviye olumlu katkıları gözlenmiştir. Kyoto Üniversitesinin önerisi intraoperatif RT'nin yalnızca lokal ileri mide kanserinde fayda sağlayabileceği idi.

Sindelar ve arkadaşlarının National Cancer İnstitü'de yürüttükleri prospektif randomize kontrollü çalışmalarında¹⁷⁴; mide kanserli hastalarda cerrahi rezeksiyon ve intraoperatif RT ile geleneksel cerrahi tedaviyi karşılaştırdılar. İntraoperatif RT'de gastrik yatağa 20 Gy RT kullanıldı. Kontrol grubuna ise cerrahi sonrası EBRT 50 Gy 25 fraksiyonda verildi. Çalışmaya 100 hasta seçildi fakat 19 hasta operasyon esnasında operasyona uygun olmadığı için, 41 hastada çalışmadan kendi isteği ile ayrıldı. Toplam 40 hastadan İORT grubunda ortalama yaşam 25 ay, kontrol grubunda ise 21 ay idi. Lokal hastalık tekrarı İORT grubunda 16 hastadan 7'sinde gözlendi (%44), kontrol grubunda ise 25 hastanın 23'ünde gözlendi (%92) . Komplikasyon oranları benzer idi. Bu bulgular İORT'nin bölgesel hastalık nüksünü önlemede anlamlı olabileceğini vurgulasa da hala deneyseldir.

Intergroup Çalışmasında (INT 0116)¹⁶⁰; Hastalar tek başına operasyon ya da operasyon sonrası kemoterapi ve RT olan grup olarak randomize edildiler. Hastaların çalışmaya dahil olma kriterleri; evre IB – IVA mide ya da özefagogastrik bileşke tümürlü hastalar çalışmaya alındı. Operasyon sonrası hastalar gözlem grubuna ya da kemoradyoterapi grubuna randomize edildi. Kemoradyoterapi grubunda hastalara birinci ay bir defa, 5 gün 5-FU + Leucovorin kemoterapisi uygulandı. Sonrasında 45 Gy 25 fraksiyonda RT + 5-FU + Leucovorin (birinci haftasında 4 gün, beşinci haftasında 3 gün olmak üzere), sonrasında iki ay daha 5 günlük tedavi olarak 5-FU + Leucovorin uygulandı. Bu hastaların %85'inde nodal metastaz vardı. Hastalar 5 yıl izlendi. 3 yıllık hastaliksız sağ kalım; adjuvan kemoradyoterapi alan grupta %48, gözlem grubunda % 31 (P = .001) idi. 3 yıllık sağ kalım; kemoradyoterapi

grubunda %50, gözlem grubunda %41 (P = .005) idi. Ortalama genel sağ kalım; kemoradyoterapi grubun da 36 ay, gözlem grubunda 27 ay idi. Hastalık tekrarı için Hazard ratio; sadece cerrahi olan grup ile cerrahi sonrasında kemoradyoterapi uygulanan grup karşılaştırıldığında 1,52 (95% CI, 1.23 - 1.86; P <.001) idi . Ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri; yalnız opere olan grupta 19 ay, operasyon sonrası kemoradyoterapi grubunda 30 ay olarak gözlemlendi. Lokal rekürrens, yalnız cerrahi olan grupta %29, cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulanan grup da % 19 idi. Batın harici yaygın metastaz, yalnızca cerrahi uygulanan grupta %18 iken, cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulanan grup da %33 idi. Tedavi tolere edilebilir idi. Yalnızca 3 hastada (%1) toksisiteye bağlı ölüm gözlemlendi. Grade 3-4 toksisiteler sırası ile %32, %41 olarak gözlemlendi. Bu çalışma ile yüksek riskli gastroesofajial bileşke ve mide kanserli hastalarda küratif cerrahi sonrası uygulanan postoperatif kemoradyoterapi ile sağ kalım avantajı gözlemlendi.

Fuchs ve arkadaşlarının yürüttüğü CALGB 80101 çalışmasında¹⁷⁵; rezeke edilen yüksek riskli mide kanserli hastalar iki gruba randomize edildi.

A-Grup: Bir siklus 5-FU + Leucovorin (5-FU 425 mg/m²/gün + Leucovorin 20 mg/m²/gün ayda 5 gün) sonrasında radyoterapi ile eşzamanlı 5-FU (200 mg/m²/gün) RT (45 Gy (1,8 Gy/gün) sonrasında iki siklus daha 5-FU + Leucovorin (5-FU 425 mg/m²/gün + Leucovorin 20 mg/m²/gün ayda 5 gün) uygulandı.

B-Grup: Postoperatif bir siklus ECF tedavisi uygulandı (Epirubicin: 50 mg/m²/gün birinci gün, Cisplatin: 60 mg/m²/gün birinci gün, 5-FU 200 mg/m²/gün 1-21 günlerde sürekli infüzyon) ardından 45 Gy (1,8 Gy/gün) RT ile eş zamanlı infüzyonel 5-FU (200 mg/m²/gün RT süresince ardından iki kür daha düşük doz ECF (Epirubicin: 40 mg/m²/gün birinci gün, Cisplatin: 50 mg/m²/gün birinci gün, 5-FU 200 mg/m²/gün 1-21 günlerde sürekli infüzyon) uygulandı.

Ortalama yaşam süresi A grubunda 37 ay, B grubunda 38 ay idi. 3 yıllık yaşam süresi A grubunda %50, B grubunda %52 idi. Ortalama hastalıksız sağ kalım A grubunda %46, B grubunda %47 idi. Sonuçta küratif rezeksiyon olmuş özefagogastrik bileşke ve gastrik tümörlü hastalarda postoperatif kemoradyoterapi öncesine ya da sonrasına ECF kemoterapisi eklenmesinin sağ kalım da iyileşme göstermediği kanaatine varıldı.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir faz 3 Kore çalışmasında (ARTIST trial = adjuvan Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer) tam rezeke edilen (R0) ve D2 diseksiyon uygulanan mide kanserli hastalar iki gruba ayrıldı¹⁷⁶:

Grup 1: Postoperatif cisplatin/capecitabine (XP) altı siklus (capecitabine 2,000 mg/m²/günde, 1-14 günler arasında ve cisplatin 60 mg/m²/gün birinci gün, üç haftada bir siklus tekrar eder)

Grup 2: Postoperative iki siklus XP ardından, 45-Gy radyoterapi ile eş zamanlı capecitabine (XRT) (capecitabine 1.650 mg/m²/gün haftanın 5 günü) ardından iki siklus daha XP uygulandı.

Sonuçta genel olarak XP kemoterapisine XRT eklenmesinin hastalıksız sağ kalıma ilave katkısı gözlenmedi. Fakat alt grup analizlerinde lenf nodu pozitif olan hasta grubunda XRT kolu istatistik anlamı olmamakla beraber faydalı olarak gözlemlendi. Bu sebeple çalışmacılar yeni bir çalışma dizayn ettiler (ARTIST II trial)

MAGIC çalışmasının ışığında adjuvan kemoradyoterapinin rolünü araştıran Hollandalı çalışmacılar CRİTİCS çalışmasını başlattılar. Faz 3 prospektif randomize olan bu çalışmada preoperatif kemoterapi sonrası kemoradyoterapi ile tek başına postoperatif kemoterapi karşılaştırıldı.

Grubu 1: Preoperatif kemoterapi (3 × ECC [epirubicin, cisplatin ve capecitabine]) sonrasında yeterli lenf nodu diseksiyonu ile yapılan mide cerrahisi sonrasında postoperatif 3 kür daha ECC kemoterapisi

Grubu 2: Preoperatif kemoterapi (3 × ECC [epirubicin, cisplatin ve capecitabine]) sonrasında yeterli lenf nodu diseksiyonu ile yapılan mide cerrahisi sonrasında Postoperatif kemoradyoterapi (45 Gy 5 hafta, günlük cisplatin ve capecitabine ile birlikte)

Bu çalışma sonuçları ile perioperatif kemoterapinin opere edilebilir mide kanserli hastalardaki rolü ve yönetimi hakkında önemli bilgiler vereceği beklenmektedir.

Bugün için mide kanserlerinin preoperatif kemoradyoterapisinin değerini belirleyen hiçbir faz 3 çalışma yoktur.

Mide kanseri hastaları için ameliyat öncesi kemoradyoterapi verileri faz 2 çalışmalarıyla sınırlıdır. MD Anderson Hastanesi 33 hasta preop bir protokolü yayınladı. Preop 5-FU, lökovorin, cisplatin indüksiyon tedavisi ile başlayan protokolde, infüzyonel 5-FU ile eşzamanlı olarak, 5 hafta boyunca 25 fraksiyonda 45 Gy radyoterapi uygulandı. 28 hastada (% 85) gastrektomi yapıldı ve D2 lenf nodu diseksiyonu denendi. Opere edilen tüm hastaların % 64'ünde patolojik tam ve kısmi yanıt mevcut idi. Ortalama sağ kalım bu hastalarda 64 ay iken, patolojik yanıt alınmayanlarda 13 ay olarak saptandı¹⁷⁷. Aynı kurumda yapılan başka bir çalışmada, opere edilebilir mide kanserli 41 hastaya, önce 2 kür sürekli 5-FU, Paclitaxel ve

cisplatin uygulandı, takiben paclitaxel ve cisplatin ile eşzamanlı 45Gy radyoterapi uygulandı. Patolojik tam yanıtın % 25 ve kısmi yanıtın % 15 olduğu R0 rezeksiyonu uygulandı (hastaların % 78'ine). Patolojik yanıt, R0 rezeksiyon ve postoperatif T ve N evresi genel ve hastaliksız sağ kalım ile korelasyon göstermekteydi¹⁷⁸.

Ajani ve arkadaşlarının yürüttüğü RTOG 9904 çalışmasında¹⁷⁹; 5-FU, lökovorin ve cisplatin ile indüksiyon sonrası, infüzyonel 5-FU ve paclitaxel ile eş zamanlı radyasyon terapisi uygulanan 49 hastalık faz 2 çalışması sonuçlarını yayınladı. Rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapiden 5-6 hafta sonra denendi. Patolojik tam yanıt ve R0 rezeksiyon oranları sırasıyla % 26 ve % 77 idi. 1yıl sonunda, patolojik tam yanıt gösteren hastaların % 89'u daha az yanıt gösteren hastaların % 66'sı hayattaydı. Grade 4 toksisite hastaların %21'inde meydana geldi. Bu veriler postoperatif radyoterapi ve kemoterapiye karşı preoperatif radyasyon tedavisi ve kemoterapiyi değerlendiren bir çalışmayı destekler görünmekteydi.

İleri evre (Evre IV) Mide Kanserinde Tedavi :

Palyatif Sistemik Kemoterapi :

Kemoterapiye Karşı İyi Destekleyici Bakım Tedavisi : Sitotoksik kemoterapinin mütevazı aktivitesi ve önemli toksisitesinin olması, mevcut ajanların palyatif kullanımına değer olup olmadığı sorusunu gündeme getirirken, diğer bir tartışma konusu da iyi destekleyici bakıma karşılık sistemik tedaviye erken başlanmanın avantajlı olup olmadığı idi. Hastanın ve hekimin tercihleri ve önyargıları nedeniyle test edilmesi zor olan bu hipotez; 1990'larda birkaç rastgele çalışmada ileri evre tedavi edilemez mide kanserli hastada uygulandı.

Wagner ve arkadaşları tarafından bir metaanaliz yapıldı. Toplam 184 hastada, sistemik kemoterapi ve destekleyici bakım birlikte veya destekleyici bakım tek başına başlandı. Medyan ve genel sağ kalım değerlendirildi¹⁸⁰.

Tablo 6 : İleri evre mide kanserinde sitotoksik kemoterapi ile iyi destek tedavisinin karşılaştırılması ¹⁸¹ .				
Kemoterapi rejimi	Hasta sayısı	Ortalama yaşam süresi	1 yıllık yaşam oranları (%)	2 yıllık yaşam oranları (%)
FAMTX	30	10	40	6
En iyi destek tedavisi	10	3	10	0
ETOPLF	10	10	—	—
En iyi destek tedavisi	8	4	—	—
ELF	52	10.2	34.6	9.6
En iyi destek tedavisi	51	5	7.8	0
Irinotecan	21	123a	—	—
En iyi destek tedavisi	19	73a	—	—
A : Doxorubicin (Adriamycin); E : Epirubicin ETOP : Etoposide F : Fluorouracil L : Leucovorin MTX: Methotrexate.				

Bu metaanaliz ile tedavilerinin bir parçası olarak kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımlarının, sadece destekleyici bakım alanlara göre daha iyi olduğu, HR 0,39 (0,28-0,52) CI % 95 gösterildi. Medyan sağ kalım kemoterapi için yaklaşık 11 ay, iyi destekleyici bakım için 4,3 ay olarak saptandı. Wagner ve arkadaşları ileri evre tedavi edilemez mide kanseri hastaları için kemoterapi başlatılmasını destekleyen inandırıcı kanıtlar olduğu sonucuna vardı. Ayrıca yaşam kalitesi değerlendirilmesinde kemoterapi gören hastalar için kaliteli ortalama sağ kalımın, iyi destekleyici bakım hastalarına göre (6 aya karşın 12 ay) daha üstün olduğu gösterildi. Daha önemlisi 2 yıllık sağ kalım bildirilen (24 ay veya daha fazla) iyi destekleyici bakım alan hastaların hepsi kemoterapi alanlardı. 2 yıllık sağ kalım oranı iyi destekleyici bakım alan hastalarda % 0 iken kombine kemoterapi alan hastalar için % 5 - 14 idi.

Thuss-Patience ve arkadaşlarının çalışmasının ön sonuçları, önceden kemoterapi almış hastalarda tek ajan kemoterapiye karşı en iyi destekleyici bakımı karşılaştırdı. Önceden tedavi edilen hastalar; iyi destekleyici bakım veya tek ajan irinotecan + iyi destekleyici bakım olarak randomize edildi. Çalışma başlangıçta 120 hastayı kapsarken, bu tip çalışmalardaki zorluk nedeniyle sonuçta sadece 40 hasta randomize edildi. Genel sağ kalımda mütevazı bir iyileşme

vardı. İrinotecan ile tedavi görenler için medyan sağ kalım 123 gün, iyi destekleyici bakım görenler için medyan sağ kalım 73 gün idi (HR:2,85). Bu sonuçlar, sistemik tedavinin sağ kalım ve yaşam kalitesi bakımından mütevazı ama gerçek bir etkiye sahip olduğunu göstermekteydi¹⁸².

Birçok sitotoksik ajan ileri evre mide kanserli hastalarda çalışılmış ve tek ajan olarak kullanıldığında aktivitesi bilinen beş farklı sınıfta kemoterapetik ajan tanımlanmıştır. Bu amaçla yakın zamanda, hedefli tedaviler de denenmiştir.

Tablo 7 : İleri evre mide kanserlerinde etki gösteren tek ajan ilaçlar¹⁸³.

İlaç grubu	İlaç	Cevap oranı (%)
Fluoroprimidin analogları	5-fluorouracil	21
	UFT	28
	S-1	49
	Capecitabine	26
Antibiyotikler	Doxorubicin	17
	Epirubicin	19
Ağır metaller	Cisplatin	19
Taksanlar	Paclitaxel	17
	Docetaxel	19
Kamptotekanlar	Irinotecan	23
UFT: Tegafur and uracil		
S-1: Tegafur ve iki modülatörleri, 5-kloro-2 ,4-dihydroxypyridine ve potasyum oxonate.		

Tek Ajan Kemoterapisi : Çoğu ilaçlar için, doz planı ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Aynı ajanı farklı dozlarda ve programlarda kullanarak yapılmış karşılaştırılmalı çalışmalar olmadığı için, rejimlerin birbirine üstünlüğünün değerlendirilmesi mümkün değildir. Bir antimetabolit olan fluorourasil, mide kanserinde en çok çalışılan ana florlu pirimidin olan tek ajandır. Değişik doz ve şemalarda kullanılmıştır. Bu yöntemlerin başında 5 ardışık gün boyunca haftalık bazda ya da günlük hızlı intravenöz enjeksiyon kullanımı şeklinde kullanımı gelir. Mide kanserinde, sürekli infüzyon şeklinde fluorourasil yakın zamanda daha sık kullanımdadır. 1990'lı yıllarda, çeşitli çalışmalarda, fluorourasil, lökovorin ile kombine kullanımı daha etkin olduğu gözlemlendi. 1990'lardaki bu çalışmalarla, metastatik mide kanserinde median yanıt süresi yaklaşık 4 ay oldu. Toplam yanıt oranları % 10 – 20 olarak gözlemlendi. Mide kanserinde 5-FU kullanımı yan etki olarak mukozit, diyare, hafif miyelosupresyon gibi önemli toksisiteyi bildirilmiştir.

Üç oral fluorouropirimidin analogu mide kanserinde çalışılmıştır. Bunlar, UFT (Tegafur ve urasil), S-1 (Tegafur ve iki modülatörleri, 5-kloro-2 ,4-dihydroxypyridine ve potasyum oxonate), ve Capecitabine'dir. S-1 en yaygın Japonya'da çalışılmıştır. Tek ajan S-1 için yanıt oranı Japon hastalarda %44 - 54 olarak bildirilmiş olmasına rağmen, Avrupalı hastalar arasında yanıt oranı oldukça düşüktü. Bu sebeple S-1 cisplatin gibi diğer ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. UFT, tegafur ve urasilin kombine halidir. Japon hastalarda, UFT mide kanserinde yanıt oranının %27,7 olduğu görülmüştür.

Okines ve arkadaşlarının yaptığı EORTC çalışmasında UFT ve lökovorini kombine olarak kullanmışlardır. 23 hastanın katıldığı grupta yanıt oranı % 16 olarak saptanmıştır¹⁸⁴.

Mide kanserinde tek ajan olarak capecitabine kullanılan çalışmada yapılmıştır. Diğer oral florlu pirimidinler ile yapılan çalışmaların mevcut verileri benzer bir etkinlik göstermektedir. Capecitabine'nin cisplatin ve oksaliplatin ile kombinasyonları güncel çalışmalarda kullanılmaktadır (REAL-2 Çalışması).

Platin bileşikleri mide kanseri tedavisinin önemli bir parçasıdır. Ana analog, cisplatin, 1980'lerde incelenmiştir. Daha önce tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda, cisplatin ile yaklaşık %15 yanıt oranı bildirilmiştir. Cisplatin için bildirilen önemli toksisiteler; bulantı ve kusma, periferik nöropati, ototoksosite ve nefrotoksitedir. Güçlü antiemetik ajanların gelişimi ile belirgin bulantı ve kusma kontrolü sağlamıştır. Bu hastalıkta daha az aktiviteye sahip olan bir analog olan carboplatin, mide kanserinde daha az çalışılmıştır. En son, yoğun kolorektal kanser tedavisinde kullanılan bir diamino sikloheksan olan oxaliplatin, mide kanseri için kemoterapi kombinasyonlarına dahil edilmiştir.

Gastrik kanserde kullanılan sitotoksik ajanların üçüncü sınıfı taksanlardır. Hem paclitaxel hem de docetaxel gastroözofageal kanserlerde tek ajan olarak incelenmiştir. docetaxel daha kapsamlı ele alınmıştır.

Di Cosimo ve arkadaşları docetaxel'in tek ajan olarak kullanıldığı çalışmaları gözden geçirmişlerdir¹⁸⁵. Seçilen hastalar önceden tedavi almış olabilir. Bu özelliklere sahip 262 hasta cevap için değerlendirilebilir nitelikteydi. Genel yanıt oranı %19.1 idi. Önemli toksisiteleri nötropeni, alopesi ve ödem idi. Alerjik reaksiyonlar hastaların %25'inde görüldü. En sık kullanılan tedavi şeması, üç haftada bir docetaxel 100 mg / m² idi. Progresyona kadar geçen medyan süre 6 aydı. Haftada bir kez verilen düşük dozlarda kullanan bir programda da benzer aktivite saptanmıştır. Docetaxel – cisplatin - fluorourasil (DCF) ile cisplatin + fluorourasil'i karşılaştıran büyük bir randomize çalışmanın sonuçları ile docetaxel ileri evre mide kanseri

tedavisi için FDA tarafından onaylandı. Mide kanserinde paclitaxel için daha az sayıda çalışma olmakla beraber, benzer aktivite göstermektedir.

Dördüncü sınıf olarak tanımlanan aktif olan ajan irinotecandır. Bu ajan, hem tek olarak hem de kombinasyon halinde çalışılmıştır. Tek başına kullanıldığında, önceden tedavi edilen ve edilmeyen her iki hasta grubunda da % 15- 25 arasında yanıt oranları rapor edilmiştir. Wagner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada irinotecan içeren kombinasyonlar ile irinotecan içermeyen diğer kombinasyonları karşılaştırmışlardır¹⁸⁰. Irinotecan içeren kombinasyonlarla, içermeyen rejimler karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmayan mütevazı bir sağ kalım yararı bulunduğu sonucuna varmışlardır. Irinotecan'ın en önemli toksisitesi miyelosupresyon ve ishaldir.

Antrasiklinler de mide kanseri tedavisinde kullanılmaktadırlar. 1960 ve 1970'lerde yapılan tek ajanlı çalışmalarda, yanıt oranı doxorubicin için % 17 ve epirubicin için yaklaşık % 19 olarak gösterilmiştir. Antrasiklinler ile ilgili kombine kemoterapi şeklinde daha fazla çalışma mevcuttur.

Tek Ajana Karşı Kombinasyon Kemoterapisi: Tek ajanlara karşı kombine kemoterapi verilmesinin potansiyel avantajı Wagner ve arkadaşları tarafından yapılan derleme ile güncel olarak değerlendirilmiştir¹⁸⁰. Çalışmalarında kombinasyon kemoterapisi tek ajan kemoterapi ile karşılaştırıldığında, kombinasyon kemoterapisinde anlamlı sağ kalım (% 95 CI, 0,74-0,90 HR, 0.82) avantajı saptandı. Ortalama medyan sağ kalım farkı ise kombine kemoterapi için 8.3 ay, tek ajanlar için 6.7 ay olarak gösterildi. Güncelleştirilmiş analizde, heterojenite için yapılan test istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmacılar bu farklı çalışmaların sonuçlarının tutarlı olduğunu sonucuna vardılar. Yanıt oranı ve progresyon zamanı için yapılan ikincil bir analizde de kombinasyon kemoterapisinin daha avantajlı olduğu sonucuna varıldı. Bu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da şaşırtıcı değildir, toksisite, çeşitli ajanlar birlikte verildiğinde daha yüksekti. Tedavi ile ilişkili mortalite tek ajan tedavisi kullanıldığında (%1,1) kombine kemoterapi alan hastalarda (% 1.5) sadece biraz daha yüksek oldu. Çalışmada, antrasiklin içeren birçok farklı kombinasyonun rolleri değerlendirilmiştir. Bu analize, toplam 500 hastalık toplam üç çalışma dahil edilmiştir. Wagner ve arkadaşları antrasiklin eklenen cisplatin-florourasil kombinasyonunun, sadece cisplatin-fluorourasil kombinasyonuna göre mütevazı bir sağ kalım avantajı (HR, 0.77,% 95 CI, 0.62 ile 0.95 arasında) olduğunu buldu¹⁸⁰. Benzer avantaj, florourasil-antrasiklinler ile yapılan çalışmada da gösterildi. Antrasiklinlerin aksine, irinotecan içeren kombinasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan fakat daha ılımlı fayda olduğu saptanmıştır. Bir kez daha, docetaxel içeren

rejimler için genel sağ kalımda sınırlı bir iyileşme olduğu, ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Yanıt oranı, docetaxel içeren rejimlerde %36 iken içermeyenlerde %31 olarak saptanmıştır (istatistiksel olarak anlamlı değil). Intravenöz fluoropirimidin tedavisi ile kıyaslandığında Oral fluoropyrimidinlerde medyan sağ kalım açısından anlamlı fark gösterildi. Real-2 çalışması verileriyle uyumlu olan meta-analizde, capecitabine'nin intravenöz fluorourasile göre üstünlüğü olmadığı gösterildi. Benzer şekilde, cisplatin içeren rejimlerin, oxaliplatin rejimlerine göre mütevazı bir üstünlüğü olduğu gösterilmiştir.

Tek ajan çalışmaları sonucunda, fluorourasil (ya da capecitabine ve benzeri başka oral fluoropyrimidinler), cisplatin, oxaliplatin, docetaxel (ve daha az yaygın olarak paclitaxel), epirubicin, irinotecan geleneksel kemoterapi rejimlerinin önemli bileşenleridir.

Özetle, sitotoksik kemoterapi ajanlarında tek ajanların mide kanserinde mütevazı bir aktiviteye sahip olduğu, yanıt oranlarının % 10-25 arasında değiştiği, ortalama yanıt süresinin de oldukça kısa olduğu söylenebilir.

Diğer malignitelerde olduğu gibi, mide kanserinde de, tek ajan aktivitesi olan ajanlar içeren çok ilaçlı rejimler yaygın olarak kullanılmaktadır.

Cisplatin – Fluorourasil : Mide kanseri de dahil olmak üzere üst gastrointestinal malignitelerde, en yaygın olarak kullanılan kombine kemoterapi rejimlerinden biri cisplatin ve fluorourasil (CF) ikili ilaç kombinasyonudur. Bu rejim değişik doz ve tedavi şemalarında uzun zamandır kullanılmasına rağmen, 2000 yılından bu yana kontrol grubunda CF olan birkaç tane Faz 3 çalışması mevcuttur. Bu veriler şu anda kabul edilen kriterleri kullanarak, ileri evre tedavi edilemeyen mide kanserli hastalarda, yanıt oranı ve progresyonsuz ve genel sağ kalım açısından bu kombinasyonun etkinliğinin değerlendirilmesinde fırsat sağladı.

Tablo 8 : İleri evre mide kanserlerinde cisplatin-fluorourasil'in kontrol grubu olduğu kombine kemoterapi tedavileri¹⁸⁶.

Çalışma	İlaç	Doz (mg/mL)	Uygulanış şeması (gün)	Hasta sayısı	Nüks oranı (%)	Ortalama hastalıksız yaşam süresi (ay)	Ortalama yaşam süresi (ay)	2 yıllık yaşam süresi (%)
EORTC	C	100	1	127	20	4.1	7.2	~10
	F	1,000	1-5					
JCOG	C	20	1-5	105	36	7.3	3.9	7
	F	800	1-5					
Dank et al.	C	100	1	163	26	4.2	8.7	~10
	F	1,000	1-5					
TAX325	C	100	1	224	25	3.7	8.6	9
	F	1,000	1-5					
FLAGS	C	100	1	508	32	5.5	7.9	~10
	F	1,000	1-5					
Kang et al.	C	80	1	156	32	5.5	9.3	~10
	F	800	1-5					
REAL-2	E	50	1	289	41	6.2	9.9	~15
	C	60	1					
	F	200	Günlük					

C: Cisplatin, F: Fluorouracil, E: Epirubicin.

Yukarıda sözü edilen yedi çalışmanın ortak özellikler olarak objektif tümör regresyonu hastaların % 20-30'unda rapor edilmiştir, tam klinik remisyon çok nadir görülmüştür. Progresyona kadar geçen süre ortalama 3,7-4,1 ay iken, ortalama sağ kalım süresi 7,2-8,6 ay idi. İki yıllık sağ kalım % 7-10 arasında idi. Cisplatin -fluorourasil, bu çalışmalarda çeşitli diğer ajanlarla karşılaştırılmıştır.

Vanhoefter ve arkadaşları ileri evre mide kanserinde kemoterapi kollarını birinci kolda: Cisplatin + fluorourasil, ikinci kolda : Metotreksat + fluorourasil + doxorubicin (FAMTX) üçüncü kolda : Etoposid + lökovorin + fluorourasil kombinasyonlarını karşılaştırdı¹⁸⁷. Üç kol arasında sonuçlar açısından anlamlı fark yoktu.

Bir Japon çalışması olan Ohtsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üç kol vardı¹⁸⁸. Birinci kolda : Fluorourasil, ikinci kolda : Cisplatin + fluoroursil, üçüncü kolda : Urasil / tegafur + mitomicin vardı. Bu çalışmada, cisplatin + fluorourasil kombinasyonunun tek başına fluorourasil'e göre bir üstünlüğü görülmedi.

Van Cutsem ve arkadaşları tarafından yapılan TAX325 çalışmasında¹⁸⁹; docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil (DCF) tedavisi, cisplatin + 5-fluorouracil kombinasyonu ile karşılaştırıldı. DCF kombinasyonunda : Docetaxel 75 mg/m²(birinci gün) + cisplatin 75 mg/m² (birinci gün) + 5- fluorouracil 750 mg/m²/gün (1-5 günlerde) olmak üzere 21 günde bir şema tekrarlandı. Çalışmanın sonuçlarında cisplatin + 5-fluorouracil kombinasyonuna docetaxel eklenmesinin hastaliksız sağ kalımı, sağ kalımı, cevap oranlarını iyileştirdiği ve ileri evre mide kanserinde yeni bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır.

Dank ve arkadaşları fluorourasil + irinotecan kombinasyonunu cisplatin + fluorourasil ile karşılaştırdılar¹⁹⁰. Cisplatin +Fluorourasil etkinliği; irinotecan + fluorourasil ile eşdeğer bulundu.

Kang ve arkadaşları cisplatin + fluorourasil ile cisplatin + Capecitabine arasında karşılaştırma sonuçlarını açıkladı¹⁹¹. Bu çalışma capecitabine + cisplatin etkinliğinin cisplatin + fluorourasil kombinasyonundan düşük olmadığı hipotezini savunuyorlardı. Son nokta hastaliksız sağ kalım idi. Cisplatin dozu (80 mg/m²) daha önce açıklanan çalışmalara göre biraz daha düşük idi. Bununla birlikte, her bir tedavi 3 haftada bir uygulandı. 316 hasta tedavi edildi. Medyan hastaliksız sağ kalım cisplatin + fluorourasil için 5.0 ay, medyan sağ kalım 9.3 ay idi.

Ajani ve arkadaşlarının yaptıkları 1.029 hastanın katıldığı FLAGS çalışmasında¹⁹²; cisplatin + intravenöz fluorourasil olan kontrol grubunda medyan genel sağ kalım 7.9 ay idi.

Özetle, önceden yapılmış çalışmalarda cisplatin + fluorourasil içeren ikili ilaç kombinasyonlarının etki ve toksisitesi ile ilgili veriler tutarlılık göstermiştir. Japon çalışması, cisplatin + fluorourasil'in tek başına fluorourasil üzerinde önemli bir klinik avantaj sağlayıp sağlamadığı sorusunu gündeme getirmiştir.

Wagner ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde ¹⁸⁰; tek ajanlara karşı kombine kemoterapi kullanımını desteklediği sonucuna varılmıştır. Geleneksel palyatif tedavi hala yaygın olarak kullanılsa da, kombine tedavilerde cisplatin + fluorourasil'e docetaxel eklenmesiyle hafif bir üstünlük kazanılmıştır. Bu veriler ışığında cisplatin + fluorourasil + epirubicin kombinasyonunun ileri evre mide kanserli hastaların tedavisinde en etkili seçenek olmayabileceği düşünülmektedir.

Cisplatin + fluorourasil toksisitesi tüm çalışmalarda benzer ve genellikle tolere edilebilir olmakla birlikte, bazı durumlarda şiddetli olabilir. Örneğin, EORTC çalışmasında,

grade 3 veya 4 nötropenin hastaların yaklaşık 1/3'ünde üçte birinde görüldüğü, hastaların ¼'ünde grad 3 veya 4 bulantı veya kusma olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, daha yeni TAX325 çalışmasında da grad 3-4 toksisite cisplatin + fluorourasil alan hastaların ¾'ünde görüldü; FLAGS çalışmasında, tedaviye bağlı mortalite cisplatin + fluorourasil alan hastaların % 4.9'unda oluştu. Bazı toksisiteler gelişmiş destek tedavisi ile hafifletilebilir. Örneğin, aprepitant ve benzeri yeni antiemetikler, şiddetli bulantı ve kusma kontrolünü sağlayabilir. Destekleyici sitokin ajanların daha yaygın kullanımı nötropenik ateş insidansını azaltabilir. Yine de cisplatin + fluorourasil kombinasyonunun daha önce tarif edilen dozlar ve programların ışığında, bazı hastalarda önemli toksisite ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Intravenöz fluorourasil yerine oral fluoropyrimidinlerin kullanılması, Kang ve arkadaşlarının çalışması dahil olmak üzere çeşitli faz 3 çalışmalarda incelenmiştir¹⁹¹.

Dosetaksel, Cisplatin ve Fluorourasil kombinasyon (DCF) : VanCutsem E. ve arkadaşları DCF kombinasyonunu, tek başına cisplatin + fluorourasil kontrol kolu ile karşılaştıran geniş ölçekli randomize çalışmalarının sonuçlarını bildirmişlerdir (TAX325 çalışması)¹⁸⁹. Önceden tedavi uygulanmamış ileri evre mide kanserli hastalar, cisplatin + fluorourasil kolunda (224 hasta) ve DCF kolunda (221 hasta) olarak randomize edildiler. Çalışmanın primer son noktası progresyona kadar geçen süre (hastalıksız sağ kalım süresi) idi. DCF kolunda progresyona kadar geçen sürede ortalama 4 - 6 aylık bir artış tespit edildi. Çalışmanın iki kolu, kilo kaybı, performans durumu ve hastalığın yaygınlığı gibi prognostik faktörler açısından dengelenmişti. Medyan progresyona kadar geçen süre cisplatin + fluorourasil kolunda 3,7 ay, DCF kolunda ise 5,6 aydı (HR, 1.47 $p = 0,0004$). Bir ikincil son nokta; sağ kalım oranı cisplatin + fluorourasil kolunda 8,6 ay, DCF kolunda 9,2 ay olarak hafif artmıştı. 2 yıllık sağ kalım oranı cisplatin + fluorourasil kolunda % 8,8, DCF kolunda % 18,4 olarak hesaplandı. Tedaviye yanıt DCF kolu için % 37, cisplatin + fluorourasil kolu için % 25, DCF kolu lehineydi. Bu çalışma, DCF kolunda üçlü ilaç kombinasyonu için bir avantaj belirtmesine rağmen artmış toksisite çok önemli idi. DCF alan bütün hastaların %81'inde, en az bir Grade 3 ya da 4 nonhematolojik toksisite ve daha fazla ciddi hematolojik toksisite görüldü. Nötropenik ateş cisplatin + fluorourasil kolunda % 13,5, DCF kolunda % 30 oranında gözlemlendi. Ancak iki kol için tedaviye bağlı mortalite oranı açısından fark yoktu. Bu çalışmayla FDA mide kanseri tedavisinde cisplatin + fluorourasil ile verildiğinde docetaxel'e onay verdi. Sonuçta epirubicin gibi, docetaxel'inde cisplatin + fluorourasil'e eklenmesi ile etkinlikte sınırlı bir iyileşme sağlandı. DCF rejiminin toksisitesi, ilacın genel kullanımına ilişkin endişelere yol açmıştır. Bir dizi çalışmada, ilacın daha iyi tolere edilebilmesi için,

DCF modifikasyonları denenmektedir. Daha düşük dozlarda docetaxel ve fluorourasil, Fluorourasil infüzyonunun süresi veya cisplatin dozunun zamanlaması gibi bazı stratejiler takip edilmiştir.

Orijinal DCF programı ile modifiye DCF rejimlerinden birini karşılaştıran bir faz 2 çalışmanın ön sonuçlarında etkinlik benzer iken modifiye tedavide toksisitenin daha az olduğu gösterilmiştir¹⁹³.

İrinotecan + Fluorourasil + Lökovorin Kombinasyonu: Irinotecan + fluorourasil + lökovorin (FOLFIRI) oluşan üç ilaç kombinasyonu metastatik kolorektal kanserli hastalarda incelenmiştir. Cisplatin + irinotecan ile irinotecan + fluorourasil + lökovorin karşılaştıran random faz 2 bir çalışmada, FOLFIRI tipi rejim için potansiyel bir avantaj belirlendi¹⁹⁴. Bu nedenle, Faz 3 bir çalışmada kontrol grubu cisplatin + fluorourasil olan bir çalışma yapıldı¹⁹⁰. 170 hasta irinotecan + fluorourasil (IF) ve 163 hasta cisplatin + fluorourasil (CF) aldı. Primer son nokta hastalıksız sağ kalım süresi idi. Çalışmada iki kol arasında prognostik göstergeler dengeli idi; hastaların yaklaşık % 20'sinde ösefagogastrik bileşke kanseri vardı. Ne objektif yanıt oranında (IF % 31,8 ve CF % 25,8), nede ortalama hastalıksız sağ kalım süresinde (CF için 4,2 ay ve IF için 5 ay) anlamlı bir fark yoktu. Ortalama sağ kalımda (CF için 8,7 ay ve IF için 9 ay) fark gözlenmedi. Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre sırasıyla IF'de 4,0 ay, CF'de 3,4 ay olmuştur ($P = .018$). IF sonuçları toksik ölüm (% 3'e karşın % 0,6), toksisite nedeniyle tedavinin kesilmesi (% 21,5'e karşın % 10), nötropeni, trombositopeni ve stomatit açısından daha iyiydi ama ishal için değildi. Sonuçta IF'nin CF'ye göre üstün olmadığı ancak bir şekilde daha az toksik olduğu belirtilmiştir.

Epirubicin, Cisplatin ve Fluorourasil (ECF) kombinasyonu: İngiliz araştırmacılar, üç ilaç kombinasyonlu ECF'yi geniş olarak incelediler. İki randomize faz 3 çalışmasında non-cisplatin içeren kombinasyon (FAMTX) veya mitomisin + cisplatin + fluorourasil (MCF) kombinasyonu ile ECF karşılaştırıldı¹⁹⁵. İlk çalışmada, ECF, FAMTX rejimine göre hem tedaviye yanıt hem de ortalama sağ kalım (8.7 vs 6.1 ay) açısından daha etkiliydi. İki yıllık sağ kalımda ECF kombinasyonu (% 5'e karşın% 14) daha üstün oldu.

İkinci çalışmada, Ross ve arkadaşları ECF'yi mitomisin- cisplatin -fluorourasil (MCF) ile karşılaştırdı¹⁹⁵. Bu büyük çalışmada, 574 hasta tedavi edildi. Primer son nokta 1 yıllık sağ kalım oldu. Genel objektif yanıt oranları iki kolda (ECF % 49,6, MCF % 55,4) ile benzer bulunmuştur. Miyelosupresyon deneysel MCF kolu için büyük olmasına rağmen toksisite tolere edilebilir derecedeydi. ECF için ortalama sağ kalım süresi (9,4'a karşın 8,7 ay) ve 1

yıllık sağ kalım (ECF için % 40, MCF için % 32) biraz daha iyiydi. 2 yıllık sağ kalım, her iki kol için aynı ve yaklaşık olarak % 15 olarak saptandı. Çeşitli çalışmalar, rezeke edilemeyen ileri evre mide kanserli hastaların küçük bir yüzdesinde bile, 2 yıllık sağ kalım olabileceğini göstermiştir.

Cisplatin + İrinotecan : Cisplatin mide kanserinde yaygın olarak kullanılan bir ajan olup, irinotecan diğer ajanlar gibi bu ilaçla kombine edilmiştir. Tek kollu faz 2 çalışmalarında, yanıt oranları ümit verici ve toksisite tolere edilebilirdi. Bu gözlem, irinotecan + cisplatin (IC) irinotecan + fluorourasil (IF) ile karşılaştıran, daha büyük randomize faz 2 çalışmasına yol açtı Pozzo ve arkadaşlarının çalışmasında 62 hasta IF, 61 hasta IC aldı. IC kolu için kullanılan doz planı daha önceki IC rejimlerinden daha yüksekti¹⁹⁴. Bu çalışmada hastaliksız sağ kalım ve yanıt oranları karşılaştırıldığında da IF'de daha yüksek saptandı. Diğer araştırmacılar farklı programları kullanarak bu rejimi takip etmişlerdir. Bu çalışmalar özofagus, gastroözofageal ve mide kanserli hastalarda yapılmıştır. Shah ve arkadaşlarının çalışmasında IC, Bevacizumab ile birlikte kullanılmıştır¹⁹⁶.

Fluorourasil-Lökovorin-Oxaliplatin (FOLFOX) : irinotecan içeren rejimlerde olduğu gibi, oxaliplatin + fluorourasil'de metastatik ve lokal ileri kolon kanseri hastaları için standart bir tedavi seçeneğidir. Toksikite spektrumu kolorektal kanser hastalarında gözlenen ile aynıdır. Doz sınırlayıcı toksisite periferik nöropati (oxaliplatin) ile görülmüş, Fluorourasil rejimleri için tipik myelosupresyon, mukozit ve ishal kaydedilmiştir. Nardi ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi birkaç FOLFOX faz 2 çalışması mide kanserli hastalarda bildirilmiştir. Genel yanıt oranı yaklaşık % 50, ortalama progresyona kadar geçen süre (TTP) 5 ila 6 ay, ortalama genel sağ kalım 10 ila 12 ay olarak bildirilmiştir¹⁹⁷.

REAL-2 ÇALIŞMASI : Bu çalışma temelde, cisplatin içeren kombinasyonlar ile oxaliplatin tabanlı bir rejimi karşılaştıran faz 3 çalışmadır¹⁹⁸. Cunningham ve arkadaşları kontrol kolunun ECF olduğu ve üç araştırma kolunun daha olduğu toplam 1,002 hastayı çalışmaya aldı. Bu çalışmanın merkezi sorusu capecitabine'nin fluorourasil yerine ve/veya oxaliplatin'in cisplatin yerine kullanılabilirliğini araştırmak idi. Birinci kolda: ECF (epirubicin + cisplatin + fluorourasil), ikinci kolda: EOF (epirubicin + oxaliplatin + fluorourasil), üçüncü kolda: ECX (epirubicin + cisplatin + capecitabine), dördüncü kolda: EOX (epirubicin + oxaliplatin + capecitabine) yer aldı.

Tablo 9 : REAL-2 çalışmasının kolları ve ilaç uygulanım şekilleri ¹⁹⁹ .				
Kemoterapi rejimi	İlaç	Doz (mg/m ²)	Gün	Siklus süresi
ECF	Epirubicin	50 mg/m ² IV	1	Her 3 haftada bir.
	Cisplatin	60 mg/m ² IV	1	
	5-FU	200 mg/m ² /d	1	
EOF	Epirubicin	50 mg/m ² IV	1	Her 3 haftada bir.
	Oxaliplatin	130 mg/m ² IV	1	
	5-FU	200 mg/m ² /d	1	
ECX	Epirubicin	50 mg/m ² IV	1	Her 3 haftada bir.
	Cisplatin	60 mg/m ² IV	1	
	Capecitabine	625 mg/m ² /BID	1	
EOX	Epirubicin	50 mg/m ² IV	1	Her 3 haftada bir.
	Oxaliplatin	130 mg/m ² IV	1	
	Capecitabine	625 mg/m ² BID	1	

Hastalar performans durumları ve hastalıklarının yaygınlıkları için derecelendirildi. Primer son nokta sağ kalım idi. Çalışma, capecitabine fluorourasil'e göre ve oksaliplatin'in cisplatin'e göre daha az etkili olmadığını göstermek için güçlendirildi. Her grupta yaklaşık 250 hasta vardı. Çalışmanın tasarımı ikiye iki karşılaştırma olarak yapıldı. Hastaların % 40'ında primer mide kanseri vardı ve diğer hastalarda ya ösefagogastrik bileşke kanseri (EGJ) ya da % 10'u özofagusun skuamöz hücreli kanser olan özofagus kanseri vardı. Kollar arasında ortalama genel sağ kalım açısından fark yoktu (ECF 9,9 ay, EOF 9,3 ay, ECX 9,9 ay ve EOX 11,2 ay). Kollar arasında 1 yıllık genel sağ kalımında benzer olduğu gözlemlendi (% 37,7 'den % 46,8' e değişiyordu). En iyi sonuç EOX ve en düşük sonuç ECF alan kontrol grubunda görülüyordu. Araştırmacılar oxaliplatin cisplatin yerine ve capecitabine'nin fluorourasil yerine palyatif tedavide kullanılabileceği sonucuna vardı.

Al-Batran ve arkadaşları fluorourasil-lökovorin- cisplatin (FLP) ile FOLFOX rejimini karşılaştırdıkları bir araştırmalarının sonuçlarını açıkladılar²⁰⁰. Burada modifiye edilmiş FOLFOX-6, deneysel kol için kullanılmıştır. İki haftada bir uygulanan FLP rejimi, fluorourasil ve cisplatin (50 mg / m² biraz daha düşük dozlarda kullanılan) çalışıldı. Çalışmada cisplatin -fluorourasil-lökovorin'e göre FOLFOX rejiminin üstünlüğü gösterildi. 220 hasta iki grup arasında randomize edildi. Hastalısız sağ kalımda (P =0,08) ve genel sağ kalımda, FLP kolunda 8,8 ay ve FLO kolunda 10,7 ay olarak bulundu ve anlamlı fark saptanmadı. Bu çalışma oxaliplatin içeren rejimin üstünlüğünü göstermemiş olmasına rağmen, REAL-2 çalışmasının sonuçlarını desteklemektedir. FOLFOX rejimi biraz daha az toksik bulunmuş tur.

Son olarak, Kang ve arkadaşları capecitabine+cisplatin, CF ile karşılaştırdı²⁰¹.160 hasta capecitabine + cisplatin (XP) ve 156 hasta CF aldı. XP kolunda ortalama PFS 5,6 ay ve CF için 5 aydı. Genel sağ kalım XP için 10,5 ay ve CF için 9,3 ay (% 95 CI, HR, 0,85, 0,64-1,13; $P = 0.008$ vs inferiority margin:1,25) idi. Araştırmacılar XP'nin CF için etkili bir alternatif olarak kabul edilebilir olduğu sonucuna vardılar.

İleri Evre Mide Kanserinde İkinci Basamak Tedavi : Şu anda Batı toplumunda ilk basamak tedaviye rağmen progresyon gösteren ileri evre mide kanserli hastaların çoğu, çok sayıda kemoterapi seçeneklerine rağmen sitotoksik tedavi uygulanmaz. Birçok seride hastaların sadece % 20-50'sinin ikinci basamak tedavi aldığı gözlenmiştir^{202, 203}.

Mide kanseri olan hastaların genelde komorbiditeleri vardır. Ve genelde malignite komplikasyonları (örneğin: sınırlı barsak fonksiyonu ile periton karsinomatozis), ikinci basamak tedavinin güvenli kullanımına engel olmaktadır. Alternatif olarak Japonya ve Asya'nın diğer bölgelerinden gelen hastaların %70'i ikinci basamak tedavi almaktadır. Son zamanlarda ikinci basamak tedavinin yararını gösteren 2 randomize çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar Thuss-Patience ve arkadaşlarının çalışması²⁰⁴ ve Park ve arkadaşlarının çalışmalarıdır²⁰⁵.

Bir çalışmada da, daha önce tedavi edilen hastalar iyi destekleyici bakım veya tek ajan irinotecan + en iyi destekleyici bakım olarak randomize edildi¹⁸².

Daha yeni ve daha büyük Kore'den bir çalışmada 201 hasta fluorourasil + cisplatin tedavisi ile progresyon sonrası ikinci basamak kemoterapi (irinotecan veya docetaxel ile) randomize edildi. Araştırmacılar ortalama saykalımın tek başına iyi destekleyici bakım ile 3,8 ay iken kemoterapi eklenmesiyle 5,1 aya yükseldiğini raporladılar²⁰⁶. Performans statüleri korunmuş metastatik mide kanserli hastalarda kesinlikle ikinci basamak terapi standart olarak düşünülmelidir.

Mide Kanserinde Hedefli Tedaviler :

Epidermal Büyüme Faktör Reseptör Ailesi:

Monoklonal Antikorlar

Trastuzumab: HER2 (EGFR2)'nin aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu, mide kanserli hastaların yaklaşık % 20'sinde oluşur. Bu alt tip ile değişir. HER2 aşırı ekspresyonu olan hastalarda, Trastuzumab + kemoterapinin, tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışma olan ToGa çalışması yapıldı. İlk sonuçları yakın zamanda açıklanmıştır²⁰⁷. 3.807 hastadan, 594 hastada HER2 pozitif mide kanseri vardı. Hastalar CF veya altı kür 3 haftada

bir verilen CX veya aynı kemoterapiye eklenen trastuzumab olmak üzere randomize edildi. Ortalama genel sağ kalım tek başına kemoterapi alanlarda 11,1 ay iken kemoterapiye trastuzumab eklen hastalarda 13,5 ay idi (HR, 0,74 p = 0,0048). Yanıt oranı sırasıyla % 35'e karşı % 47 idi. Toksikite açısından anlamlı fark yoktu. Trastuzumab Avrupa'da HER2 pozitif mide kanseri için onaylanmıştır. Distal tümörlerle karşılaştırıldığında EGJ tümörlerinde HER2 pozitifliği daha sıktır (% 20'e karşı % 33). Diffüz gastrik kanserli hastalarda HER2 pozitifliği çok daha az gözlenir (% 6).

Cetuximab : Cetuximab EGFR'e karşı bir antikordur. Bir çalışmada cetuximab + FUFOX (haftalık oxaliplatin + infüzyonel fluorourasil + folinik asit) birleştirilerek ileri evre mide kanserli 46 hasta tedavi edildi. Toksikite tolere edilebilir, yanıt oranı% 56 idi. Ancak genel sağ kalım 9,5 aydı. K-Ras mutasyonları nadirdi²⁰⁸.

Epidermal Büyüme Faktör Reseptör Ailesi:

Tirozin Kinaz İnhibitörleri :

Lapatinib : Lapatinib ilk ikili HER1 (EGFR1) ve HER2 (EGFR2) inhibitörüdür . İki faz 2 çalışmada ileri evre mide kanserli hastalarda Lapatinib'in monoterapisi değerlendirildi. Bir çalışmada 46 hastanın 3'ünde kısmi yanıt vardı. İkinci çalışmada, EGJ kanserli 21 hasta objektif yanıtlar olmadan tedavi edildi.

Gefitinib ve Erlotinib: Her ikisi de epidermal büyüme faktörü reseptör tirozin kinaz inhibitörü molekülleridir. Büyük bir çalışmada, EGJ tümörlerde % 9'luk yanıt oranı görülürken, mide kanserli hastalarda hiçbir yanıt yoktu. Diğer çalışmalar EGJ tümörlerde bile aktivitesini göstermekte başarısız oldu.

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Ailesi :

Monoklonal Antikorlar :

Bevacizumab : Bevacizumab vasküler endotel büyüme faktörü ligandına (VEGF-A) bağlanan bir humonize monoklonal antikordur. Mide kanserinde Shah ve arkadaşları bevacizumab'ı, cisplatin + irinotecan kullanımının olumlu sonuçlarını göstermişlerdir¹⁹⁶. Gene aynı araştırmacılar bevacizumab'ı DCF ile kombine kullanımını değerlendiren başka bir faz II çalışmada da medyan PFS 12 ay ve OS 16,8 ay bulmuşlardır²⁰⁹. Bu çalışmada kabul edilebilir bir toksisite ile potansiyel bir etkinlik gösterilmiştir.

Kang ve arkadaşlarının yaptığı faz 3 AVAGAST çalışmasında bevacizumab eklenmiş cisplatin + capecitabine, tek başına cisplatin + capecitabine ile karşılaştırıldı²¹⁰. Çalışmanın birincil hedefi yaşam süresinde uzamanın gösterilmesiydi. Çalışmada birincil hedefe ulaşamadı. Ancak kemoterapiye bevacizumab'ın eklenmesi ile PFS ve cevap oranlarında umut verici ilerlemeler gösterildi.

Ohtsu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka faz III çalışmada 774 hasta cisplatin / capecitabine (XP) (n = 387) ya da XP / bevasizumab (n = 387) olarak randomize edildi²¹¹. Çalışmada genel sağ kalımda iyileşme görülmezken (XP / bevacizumab'a karşın XP ile 12,1 aya karşın 10,1 ay p = 0,1002), progresyonsuz sağ kalımda (6,7 ay'a karşın 5,3 ay p = 0.0037) ve genel yanıt oranlarında (sırasıyla XP / bevacizumab karşın %46, yalnız XP ile % 37,4 p = 0,0315) iyileşme gösterdiler.

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Ailesi :

Tirozin Kinaz İnhibitörleri :

Sunitinib :Sunitinib, VEBFR 1-2-3 ve PDGFR- α β , ve c-kit'in oral inhibitörüdür. Bang ve ark. İleri evre mide kanserinde ikinci basamak tedavi olarak sunitinib kullandıkları bir faz 2 çalışma bildirdiler²¹². Yanıt oranı %2-72, PFS 11,1ve genel sağ kalım 47,7 hafta idi.

Sorafenib : Başka bir multi-tirozin kinaz inhibitörüdür (VEBFR-2, -3, PDGFR-is β , Flt-3, Raf-1, c-kit). ECOG 5203 mide kanserinde docetaxel + cisplatin + Sorafenib'i araştıran faz II çalışmalarında yanıt oranları % 38,6, PFS 5,8 ay, genel sağ kalım 15,9 ay idi²¹³.

Mamalian Target of Rapamisin (mTOR Protein Kinaz) inhibisyonu

Everolimus : Gastrik kanserde faz I bir çalışmada oral mTOR inhibitörünün etkinliği gösterilmiştir^{214, 215}. Doi ve ark. metastatik mide kanserinde everolimus kullanımıyla 53 hastalık bir faz 2 çalışma bildirdi²¹⁶. Hastalık kontrol oranı (tam yanıt oranı + kısmi yanıt + stabil hastalık [CR + PR + SD])% 56 idi ve medyan PFS 2,7 ay, genel sağ kalım 10,1 ay idi.

Özetle, disregüle yolları hedefleyen yeni ajanlar artık mide kanserinde çalışılmaktadır. Şu anda, trastuzumab, mide kanserinde, sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde etkinliği gösterilmiş tek hedefli tedavidir.

Metastatik Mide Kanseri Tedavisinde Cerrahi : Mide kanseri için sistemik tedavide son gelişmeler göz önüne alındığında, mide kanserinden kaynaklı sınırlı karaciğer metastazlarının rezeksiyonunun sağ kalım yararının olup olamayacağı sorusu cevapsız kalmaktadır. Bilimsel bir şekilde bu soruyu sormak için, prospektif randomize kontrollü bir çalışma olan GYMSSA çalışması başlatılmıştır. Bu çalışmada gastrektomi + metastazektomi + sistemik tedavi alan hastalarla sadece sistemik tedavi alan hastaları karşılaştırmaktadır²¹⁷.

Kerker ve arkadaşları mide kanseri için karaciğer rezeksiyonu yapılan verileri gözden geçirmiştir^{217, 218}. 19 araştırmada 436 hasta araştırılmıştır. Hastaların çoğunluğunda senkronize karaciğer metastazı vardı. Genel olarak 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla

% 62, % 30 ve %26,5 idi. % 13,4 (48/358) 5 yıl hayatta kalmıştı ve daha 10 yıllık izlemde % 4 (48/358) hasta hayattadır²¹⁷.

Pulmoner metastazı olan hastalar için standart kemoterapi ile tedavi 6 aylık bir medyan sağ kalım gözlenir²¹⁹.

Kemp ve arkadaşları mide kanserli akciğer rezeksiyonu yapılan yayınlanmış verileri gözden geçirdi²²⁰. Toplam 21 çalışma ve 43 hasta bildirmişlerdir. Hastaların % 82'sinde (34/43) soliter bir lezyon vardı. Ortalama 23 aylık takipte 15/ 43 (% 35) hastada hastalık bulgusu yoktu. 5 yıllık toplam sağ kalım % 33 idi.

Küratif amaçlı cerrahi geçiren hastaların % 5-50'sinde mide karsinomatozisi oluşur. Bu hastalarda ortalama sağ kalım 1,5-3,1 aydır²²¹. Genel veriler sınırlı olmakla birlikte bazı araştırmacılar gastrik karsinomasosiste sitoredüktif cerrahi (CRC) + HIPEC uygulandığında ortalama sağ kalımın 6 aydan 21 aya, 5-yıllık sağ kalım % 6'dan %16'a çıktığını ve mortalitenin % 2-7.1 arasında olduğunu saptadılar. Makroskopik hastalık yok veya hastalık <5 mm olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım% 16-30 idi. Komple sitoredüksiyon hastaların sadece % 44- 51'inde mümkün olabildi^{222, 223, 224}. 2008 yılında Periton Yüzey Maligniteleri Beşinci Uluslararası Çalıştayı peritonektomi, intraoperatif ve postoperatif erken hipertermik intraperitoneal kemoterapinin, potansiyel olarak mide kanseri peritoneal karsinomatoza karşı güçlü bir terapi olabileceği belirtti^{224, 225}.

İleri Evre Mide Kanserinde Palyatif Cerrahi : İleri evre mide kanserli hastalarda sağ kalım kötü olduğundan önerilen herhangi bir işlemin morbidite ve hastanede uzun süreli yatış ihtiyacını en aza indirirken, sürekli semptomatik rahatlama sağlayan iyi bir şans olması gerekir.

Ekbom ve Gleysteen ileri evre mide kanserli 75 hastada barsak bypass (gastrojejunostomi) karşı palyatif rezeksiyon sonuçlarını gözden geçirdi²²⁶. Hastaların ameliyat olduğu için en sık belirtileri ağrı, kanama, bulantı, disfazi veya obstrüksiyon idi. Operatif mortalite gastrojejunostomi için % 25, palyatif kısmi veya subtotal gastrektomi için % 20 ve total veya proksimal palyatif gastrektomi için % 27 idi. En yaygın ve sıklıkla ölümcül komplikasyon anastomoz sızıntısı oldu. Gastrojejunostomi sonra hastaların% 80'inde ortalama 5,9 ay süre ile semptomların giderildiği, palyatif rezeksiyon yapılan hastaların % 88'inde ortalama 14,6 ay süre ile belirtilerde rahatlama sağlandığı gösterildi.

Meijer ve arkadaşları palyatif barsak bypass veya rezeksiyon geçiren 51 hastanın retrospektif analizini yayınladı²²⁷. Rezeksiyon yapılan 26 hastanın 20'sinde (% 77), sağ kalım süresi 9,5 ay ile palyasyon orta iyi kabul edildi. Gastroenterostomiden sonra 25 hastanın 8'inde (% 30) sağ kalım 4,2 ay oldu.

Butler ve arkadaşları ileri evre mide kanserli 27 hastada palyatif amaçlı total gastrektomi sonuçlarını sundu²²⁸. Morbidite hastaların % 48'inde görülürken, cerrahi mortalite sadece % 4 idi. Ortalama sağ kalım 15 ay iken 2 yıllık sağ kalım oranı % 38 idi. 2 yıllık bu önemli sağ kalım oranı tüm hastaların ameliyat öncesi semptomatik olmasına rağmen sadece yarısının evre IV hastalık olduğunu yansıtır. Linitis plastikali hastalar çok zor bir terapötik sorundur. Rezeksiyon semptomların palyasyonunu sağlayabilir, ancak total gastrektomi sonrası sağ kalım 3 ay ile 1 yıl arasında değişir ve son derece kötüdür.

Bozzetti ve arkadaşları bypass veya Milan Ulusal Kanser Enstitüsünde sadece explatuar laparotomi, gastrointestinal bypass veya palyatif rezeksiyon yapılan ileri evre mide kanserli 246 hastanın sonuçlarını incelediler^{229, 230}. Benzer hastalık tip ve derecesi olan hastaların saykalımı karşılaştırıldığında, palyatif rezeksiyon yapılan lokal yayılımı olan hastaların ortalama sağ kalım süresi (4,4 aya karşın 8 ay) ve uzak yayılım olan hastalarda (3 aya karşın 8 ay) olarak görüldü.

Boddie ve arkadaşları ileri evre mide kanseri için MD Anderson Kanser Merkezi'nde palyatif rezeksiyon geçiren 45 hastada benzer sonuçlar bildirmişlerdir²³¹. Rezeksiyon için operatif mortalite % 22 idi. Bir palyatif bypass prosedürü geçirmiş 21 hastada sağ kalım, rezeksiyon geçirenlerden anlamlı olarak daha kısadır ($p < .01$).

Semptomatik ileri evre mide kanseri olan seçilmiş hastalarda, primer hastalığın rezeksiyonunun, makroskopik rezidüel hastalık varlığında bile, kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile semptomatik rahatlama sağlayabileceği düşünülmektedir.

Palyasyon için Radyasyon : Bugüne kadar hiçbir çalışmada mide lokal nüks veya metastatik kanserli hastalarda radyoterapi kullanımı değerlendirilmemiştir. Radyasyon kullanımının, kanama veya lokal tümör infiltrasyonuna ikincil ağrı kontrolü gibi semptomların palyasyonu ile sınırlı olması muhtemeldir. Az veri bulunmasına rağmen radyasyon tedavisi diğer bölgelerde olduğu gibi kanama kontrolünde ilginç bir şekilde etkili gibi görünmektedir. Lokal tümör invazyonuna bağlı ağrıda radyoterapi ile palyasyon sağlanabilir. Nadir durumlarda,

metastaz olmadan lokal nüksü olan hastalara yaşamı uzatmak için yüksek doz radyoterapi vermek uygun olabilir.

MİDE KANSERİNDE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Mide kanserinde prognostik faktörler genel olarak 4 grupta incelenbilir.

1. Hasta ile ilişkili faktörler
2. Tümör ile ilişkili faktörler
3. Tedavi ile ilişkili faktörler
4. Genetik ve biyolojik prognostik faktörler

1). Hasta ile ilişkili faktörler

Yaş: Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Cinsiyet: Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülmektedir. Fakat cinsiyet ile prognoz arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır.

Obezite: Artmış Vücut kitle indeksi, yüksek kalorili ve yüksek glisemik beslenme distal ösefagus ve mide kardial adenokarsinomu ile ilişkili olabilir^{21, 22}. Mide kanserinde obezitenin etkisi artmış gastroösefageal reflü hastalığı ve diğer risk faktörleri ile ilişkili olabilir²³. İsveç’de popülasyon bazlı vaka kontrol çalışmalarında semptomatik reflü ile asemptomatik reflü karşılaştırıldığında özellikle distal ösefagus ve mide kardial tümörlerini arttığı gözlenmiştir²⁴. Distal ösefagus ve mide kardial tümörlerinde sigara kullanımında rol aldığı, farklı çalışmalar ile gösterilmiştir²⁵. Steevens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara kullananlarda kanser gelişimi için relatif riskin (RR) 1,6 olduğu, alkol ve sigara kullananlarda bu risk 8,5 olduğunu hesaplamışlardır²⁶.

Steroid dışı anti inflamatuvar ilaç ya da aspirin kullananlarda ise ösefagus ve kardial kanserlerinde görülme riskini düşürdüğü gözlemlenmiştir²⁷.

Albümin: Bin yirmi üç mide kanserli hastada yapılan bir çalışmada TNM evrelemesine göre evre 1a ve 1b’de albümin seviyeleri yüksek iken daha ileri evrelerde daha düşük olarak saptanmıştır. Bu çalışmada albümin seviyesinin TNM evrelemesi cerrahi rezeksiyon ve lenfadenektomi tipi ile birlikte prognozda etkisi olabileceği belirtilmiştir³⁷⁵.

2). Tümör ile ilişkili faktörler

Makroskopik Tip: Ülserovejetan mide kanserlerinde (Borrmann sınıflamasında Tip I, II,III ve IV) peritoneal metastaz daha sık rastlanıldığı için bu kanserlerde prognoz daha kötüdür

Tümörün Büyüklüğü: Yapılan çeşitli çalışmalarda tümör çapının büyüklüğü ile lenfatik invazyon ve vasküler invazyon görülme sıklığının artmasıyla kötü prognozla ilişkilendirilmiş ancak tek başına bağımsız bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir^{376, 377}.

Tümör Lokalizasyonu: Proksimal mide kanserlerinin distal mide kanserlerine göre genelde ileri yaşlarda görüldüğü, daha geç evrede olduğu ve daha geniş cerrahi rezeksiyon ihtiyacı gösterdiği için daha kötü bir prognoza sahip olduğu saptanmıştır^{378, 379}.

Histolojik tip ve differansiyasyon derecesi: Tümörün histolojik tipi önemli prognostik faktörler arasındadır. Lauren sınıflamasına göre diffüz tip tümörler intestinal tip tümörlerden daha kötü prognoza sahiptir²⁸. Hücresel diferansiyasyon derecesine göre Broder sınıflandırması yapılmış ve iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere kıyasla prognozları daha iyi olduğu gözlenmiştir.

Perinöral ve vasküler invazyon: Bilici ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada perinöral invazyon varlığının, kütatif rezeksiyon yapılan hastalarda artmış klinik evre ve hızlı ilerleyen hastalık ile birlikte olduğu ve kütatif rezeksiyon yapılan hastalarda kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği söylenmiştir³⁸⁰.

Tümörün evresi: Prognostik faktörler içinde en önemlisi tümörün evresidir

Metastatik lenf nodu varlığı mide kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. Sun ve arkadaşları, kütatif gastrektomi yapılan 2159 hastanın metastatik lenf nodu oranını incelediler. Anatomik lokalizasyon, AJCC / UICC'e göre pozitif lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu oranının; sağ kalım, evreleme doğruluğu ile ilişkisi analiz edildi. Metastatik lenf nodu oranının sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösterdiler^{113, 114}. Bu bulgular R0 gastrektomi yapılan yaklaşık 2,000 hastanın katıldığı, birçok araştırmacı tarafından teyit edildi^{114, 115, 116}.

3). Tedavi ile ilgili faktörler

Rezeksiyon tipi: Kütatif cerrahide amaç, geride makroskopik ya da mikroskopik hiç tümör bırakılmadan yapılan rezeksiyondur(R0 rezeksiyon). Rezeksiyon sonrasında geride kanser hücrelerinin kalmış olması (R1 rezeksiyon) ya da tümör dokusunun kalmış olması (R2 rezeksiyon) hastalığın nüks etmesinde son derece önemlidir. Geride mikroskopik ya da makroskopik tümör dokusunun bırakılmadığı rezeksiyon (R0 rezeksiyon) en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir.

Neoadjuvan Tedaviler: Neoadjuvan kemoterapi son yıllarda komplet tümör rezeksiyon oranını arttırdığı, sistemik metastazların kontrolüne yardımcı olduğu ve böylece sağ kalım süresini uzattığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların en önemlilerinden birisi Cunningham ve arkadaşlarının yaptığı MAGIC çalışmasıdır¹⁶⁷. Bu çalışmaya mide, ösefago gastrik bileşke, alt ösefagus adenokarsinomlu rezektabl hastalardan oluşan toplam 503 hasta

kayıt edilmişti. Hastaların $\frac{3}{4}$ ü mide kanseri, $\frac{1}{4}$ ü gastroösefageal kanser ya da alt ösefagus adenokarsinom idi. ECF kemoterapisi iyi tolere edildi ve cerrahi mortalite, morbidite artışı yapmadı. Perioperatif kemoterapi alan hastalarda evre düşüşü gözlenmesi yanı sıra Ro rezeksiyon oranları da artmış idi. 4 yıllık takip sonuçlarında preoperatif kemoterapi uygulanan grupta hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalımda önemli derecede iyileşme saptandı. 5 yıllık yaşam oranları pre-operatif kemoterapi gören grupta %36, yalnız cerrahi olan grup da % 23 idi (P = .009). Perioperatif uygulanan ECF tedavisi rezektabl mide kanserinde genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalımda iyileşme sağlarken morbidite ve mortalite oranlarını artırmadığı sonucuna varıldı.

Adjuvan Tedaviler: Macdonald JS ve arkadaşlarının toplam 556 hasta ile yaptığı INT-0116 çalışmasında¹⁶⁰; birinci grupta sadece cerrahi olan 275 hasta kayıt edildi. İkinci grupta ise 281 hasta cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi (FU+FA) ve radyoterapi koluna kayıt edildi. 3-yıllık hastaliksız sağ kalım sadece cerrahi olan grupta %31 iken, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve radyoterapi olan grupta %48 idi. Bu çalışma ile yüksek riskli gastroeusefagal bileşke ve mide kanserli hastalarda küratif cerrahi sonrası uygulanan postoperatif adjuvan kemoradyoterapi ile sağ kalım avantajı gösterilmektedir.

4). Genetik ve Biyolojik Prognostik Faktörler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin mide kanseri gelişimi ve progresyonunda çok önemli olduğu gösterilmiştir. Moleküler belirteçler hastalığın prognozu hakkında bize bilgiler vermektedir. Uçar ve arkadaşlarının 95 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada CEA, CA19-9, CA 72-4 ve AFP düzeylerinin mide kanserinde prognoz ile ilişkisi araştırılmış ve yapılan multivaryant analizde sadece CA 72-4 bağımsız kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır³⁸¹.

PHOSPHATİDYLİNOSİTOL 3-KİNASE (PI3K) YOLAĞI, PTEN ve mTOR

Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Yolağı : PI3K sinyal yolağı kanser hücre büyümesini, hayatta kalmasını, motilitesini ve metabolizmasını etkiler. Kanserli dokuda bu yolak değişik mekanizmalar ile aktive olur. Bunlar somatik mutasyonlar ve anahtar bileşenleri kodlayan genlerin amplifikasyonudur. Ek olarak PI3K yolağının tümör çevresinde bulunan normal hücreler içinde tamamlayıcı fonksiyonları vardır. Bu neden ile PI3K yolağını hedefleyen tedaviler hızla gelişmekte ve prelinik çalışmalar bunların etkin kullanımı için spesifik stratejiler önermektedir. Ancak PI3K yolağının birçok çeşitli biyolojik süreçte de rol oynaması PI3K yolağının tedavide kullanımı ile ilgili endişelere yol açmaktadır.

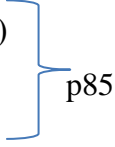
İnsan kanserlerinde PI3K yolağının anormallikleri en sık görülen oluşumlardan birisi olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle kanser tedavisi için PI3K yolağını inhibitörleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Ancak hala hangi kanserlerin bu tedaviden fayda görebileceği ve en iyi kullanımının nasıl olacağı bilinmezliğini korumaktadır.

PI3K Sinyal Yolağı Hücre Büyümesini ve Hayatta Kalımını Düzenler : PI3K yapı ve fonksiyonuna göre 3 sınıfa ayrılır.

Klas I PI3K

Klas IA :Regülatuar alt ünite

PIK3 R1 → p85α (p85α, p55α, ve p50α isoform)
 PIK3 R2 → p85β
 PIK3 R3 → p55γ



Klas IB : Katalitik alt ünite :

PIK3 CA → p110α

PIK3 CB → p110β

PIK3 CD → p110δ

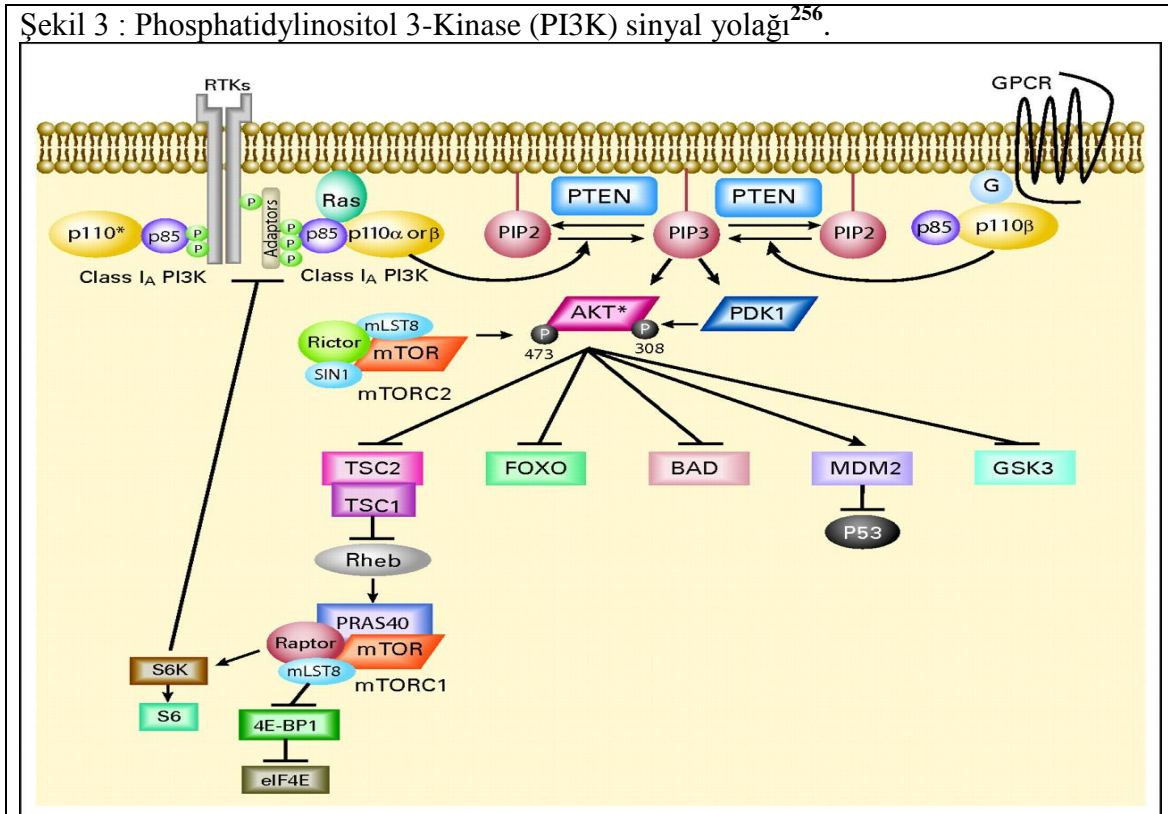
Klas II PI3K' ler monomerik katalitik izoformlardır.

Klas III PI3K : Vps34

Klas II ve III PI3K' lerin onkogenezde rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir²³². Klas IA PI3K' ler insan kanserinde açıkça yer alanlardan birisidir²³³. Klas I PI3K' lar regülatör ve katalitik olmak üzere iki alt üniteden oluşmaktadır. PIK3R1, PIK3R2 ve PIK3R3 sırası ile p85α (p85α, p55α, ve p50α isoform), p85β ve p55γ regülatuar alt ünitesini kodlamaktadır. Bunlara topluca p85 denir^{234, 233, 235}. Katalitik izoformlarında p110α, p110β ve p110δ sırası ile PIK3CA, PIK3CB ve PIK3CD üç genin ürünüdür^{234, 235}. PIK3CA (p110α) ve PIK3R1 (p85α) kanserlerde mutasyona sıklıkla uğrarlar ve bu mutasyonlar sonucunda PI3K yolağının aktivasyonuna sebep olurlar^{236, 237, 238, 239}. Klas IA PI3K' lar tirozin reseptörleri (RTK) yoluyla büyüme faktörü sitümlasyonuna sebep olurlar^{240, 241, 242}. Regülatuar alt ünit p85 direk olarak RTK' ların fosfotrozin kalıntılarına bağlanır²⁴³. Bu bağlanma p85 tarafından p110 katalitik alt ünitesinin intermoleküler inhibisyonunu sağlar ve de PI3K' ı plazma membranı üzerinde PIP2 olarak yerleşmesine sebep olurlar^{242, 243}. PI3K ayrıca direk olarak p110'a bağlanan aktive Ras ile uyarılabilir²⁴⁴. Ek olarak p110β katalitik alt ünitesi G protein ile eşleşmiş reseptörler tarafından da aktive edilebilir²³⁵. PI3K PIP3 üretmek için PIP2' yi 3 OH pozisyonunda fosforile eder (şekil 3). Tümör süpresör fosfataz ve PTEN PIP3' ü PIP2' ye

defosforile eder. Ve böylelikle PI3K bağımlı sinyal yolağını sonlandırır. PIP3 intrasellüler sinyallerini direk olarak değişik proteinlere bağlanarak yayar²⁴⁵. PIP3 iki tane serin treonin kinazı fosfoinositid bağımlı kinaz 1(PDK-1) ve AKT'ı yakınlştırır. PDK-1 AKT'ı treoninde fosforile ederek aktive eder^{246, 247, 248}. PI3K-AKT yolağı hücre büyümesini ve yaşamasını birkaç mekanizma ile başlatır. AKT hücre yaşamasını proapopitotik Bcl-2 aile üyesi olan BAD ve BAX'ı inhibe ederek sağlar^{234, 245}. AKT ayrıca transkripsiyon faktörü NF-κB'nın negatif regülasyonunu engelleyerek anti-apopitotik ve yaşamı uzatan genlerin transkripsiyonunu artırır²⁴⁹. Ayrıca AKT Mdm2'nin fosforilizasyonu sonucu p53 aracılı apoptozu antagonize eder ve AKT transkriptör faktörlerini negatif yönde düzenler. Böylelikle hücre ölümünü sağlayan proteinlerin üretimini azaltır²⁴⁹. AKT ayrıca TSC2'yi fosforile ederek TSC1/TSC2 dimerinin GTPase aktivitesini inhibe eder. Aktive rheb mTOR içeren protein kompleksi mTORC1' i stimüle ederek p70 S6 kinaz aktivitesini artırır²³⁴. mTORC1'in aktivasyonu ökaryotik başlatma faktörü 4E ve ribozomal S6 proteinin fosforilizasyonu ile protein sentezinin artışı ile sonuçlanır²³⁴. PI3K-AKT aktivasyonunu takiben mTORC1 sinyal yayarken ikinci bir mTOR kompleksi olan mTORC2, AKT'ı serin üzerinden fosforile ederek AKT aktivasyonunu tamamlar^{250, 251, 252}. mTORC1'in hedefi olan S6 kinaz (S6K) PI3K aktivasyonunu azaltır. S6K insülin reseptör supstrat 1'i fosforile ederek inhibe eder. Böylece insülin ya da 'insulin-like growth factor 1' e bağılı PI3K aktivasyonunu inhibe eder^{253, 254, 255}.

Şekil 3 : Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) sinyal yolağı²⁵⁶.



Kanserde PI3K Yolak Aktivasyonu : PI3K kanserde birkaç değişik mekanizma ile aktive olur^{238, 239, 240, 257}. PI3K yolağındaki PI3K sinyal artışı sıklıkla PIK3CA ve AKT1 gibi PI3K yolağının bileşenlerinin mutasyonel aktivasyonu veya genetik amplifikasyonuna ya da PTEN kaybına bağlıdır^{236, 239, 257, 258, 259, 260, 261, 262}.

Kanserde PI3K Yolak Bileşenlerinin Somatik Değişimleri : Kanserde PI3K yolağının en sık genetik değişimi PTEN tümör süpresör geninin inaktivasyonudur. PTEN inaktivasyonu onun lipid fosfataz aktivitesi kaybına sebep olarak PIP3 birikimine sebep olur^{263, 264}. PTEN'de görülen somatik mutasyonlarının çoğu protein kesiklerine yol açar. Ancak PIP3 fosfataz aktivitesini bozan farklı mutasyonlarda gösterilmiştir²⁶⁵. PTEN mutasyonlarının çoğu sporadik iken Cowden hastalığı gibi bazı herediter hastalıklarda da germline mutasyonlar gösterilmiştir²⁶⁶. İnsan kanserlerinde Homozigot ve hemizigot PTEN delesyonları da gösterilmiştir^{259, 267}. PTEN inaktivasyonunun başka bir mekanizmasında tipik olarak hipermetilizasyon ile olan PTEN'in transkripsiyonel bastırılması ve epigenetik susturulmasıdır^{268, 269}. PTEN kaybının hem genetik hem de epigenetik sebepleri olması nedeni ile kanserde PTEN statüsünün kesin değerlendirilmesi hala çözülememiştir. Sonuçta protein ekspresyonunun daha güvenilir ölçümlere ihtiyacı vardır. Yakın zamanda meme, kolon, glioblastoma ve endometrial kanser gibi bazı tümörlerde PIK3CA'nın somatik mutasyonları tanımlanmıştır^{233, 236, 239, 257, 260}. Bu mutasyonların çoğu iki noktada kümelenir ve exon 9 ve 20 dedir^{239, 257}. Exon 20 katalitik p110 α 'nın katalitik bölgesini kodlar. Ve bu alandaki mutasyonlar onun enzim aktivitesini aktive eder. Exon 9, p110 α 'nın helikal bölgesini kodlar ve bu mutasyonlar p85'in N-terminal SH2 bölgesi ile p110 α 'nın katalitik alt bölgesi arasındaki inhibituar etkileşiminin baskılanmasını ortadan kaldırır^{270, 271}. Daha küçük mutasyon kümesinde p85'in N-terminal bölgesinde bulunmuştur. İlginç olarak bu mutasyonlar p110 α 'nın lipid kinaz aktivitesini artırır fakat p110 α ile p85 α arasındaki etkileşimi değiştirmemektedirler^{236, 239}. PIK3CA mutantlarının ekspresyonu *in vivo* ve *in vitro* onkojenik potansiyeli artırır^{236, 258}. Büyüme faktörlerinin yokluğunda PI3K yolunda temel bir sinyalizasyon oluştururlar ve dolayısı ile tirozin fosforile reseptör tirozin kinaz'lar (RTK) ve/veya adaptörleri ile olan zorunlu ve olağan etkileşimleri engellerler. Ayrıca bazı çalışmalar bu mutasyonların valığının RTK'leri hedef alan tedavilere dirence sebep olurlar^{272, 273}. Fibroblastlarda ve memeli epitelyal hücrelerinde mutasyonel PIK3CA ekspresyonu oluşumu büyüme faktöründen bağımsız proliferasyon ve apoptozis direncine sebep olur^{236, 274, 275}. Bu aktive eden mutasyonlara ek olarak PIK3CA'nın amplifikasyonu over kanseri ve diğer tümörlerde sıkça görülmektedir. Ancak bu amplifikasyonun PI3K aktivasyonunu nasıl

etkilediği hala bilinmemektedir. Glioblastom, over kanseri ve kolorektal kanser gibi bazı kanserlerde p85 regülatuar alt ünitesi PIK3R1'de mutasyonlar gözlenmektedir^{237, 238}. PIK3R1'deki mutasyonlar genellikle p85 α 'nın inter-SH2 bölgesinde olan kesilme ya da çerçeve kaydırma delesyonları şeklindedir. Yapısal analizler p85'in SH2 bölgesi ile ve p110'un C2 bölgesi ile etkileşim halinde olduğunu göstermiştir²⁷⁰. Böylece p85 α mutasyonlarının p85'in p110 üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırarak Pİ3K yolağını aktive eder^{238, 276}. Kanserde AKT1, AKT2 ve AKT3 kodlayan AKT ailesi genlerinde de mutasyonlar tanımlanmıştır. AKT1'in lipid bağlanan PH bölgesindeki tek bir aminoasidin yer değiştirmesi durumu meme, kolorektal, endometrial, over ve melonamda tanımlanmıştır^{261, 277, 278}. Bu aminoasit değişikliği AKT1 lipid bağlanmasını değiştirir. Ve PİP3 yokluğunda membrana lokalizasyonuna sebep olur.

Reseptör Tirozin Kinazlar ve Ras Tarafından Pİ3K Aktivasyonu : Normal epitelial hücrelerde PI3K, RTK ile aşağı doğru aktive edilmektedir. Kanserde bu RTK'ler sıklıkla mutasyona uğramıştır. Amplifiye olmuş ya da over ekspresyona uğramıştır. Sonuç olarak anormal PI3K aktivasyonuna sebep olmuş olurlar. RTK'leri hedef alan tedaviler etkili olduğunda PI3K sinyalizasyon kaybına sebep olacaktırlar²⁷⁹. Örneğin mutasyonlu epitelial growth factor receptor (EGFR) olan akciğer kanserlerinde PI3K bu EGFR tarafından aktive olacaktır. Diğer bir örnek de HER2 amplifikasyonu olan meme kanserlerinde de PI3K, HER2 tarafından aktive olacaktır^{280, 281, 282, 283}. Böylece bu kanserlerde EGFR ve HER2 hedefli tedaviler ile başarılı bir şekilde tedavi edilirse Pİ3K sinyalizasyonu durdurulmuş olacak ve böylece hücreler hücre ölüme gideceklerdir. Ya birden fazla aktive RTK'lar yoluyla ya da kombine RTK aktivasyonu ve PTEN kaybı ile glioblastomlarda da sıklıkla benzer olarak PI3K aktivasyonu gözlenir^{284, 285}. Küçük GTPase Ras kanserde mutasyona uğrar. Ve PI3K Ras aracılı onkogenik sinyalizasyonun efektörüdür²⁸⁶. Önceki çalışmalar göstermiştir ki Ras direk olarak p110'a bağlanır ve Ras ve Pİ3K arasında direk bir bağlantı oluşturur²⁸⁷. Ayrıca fonksiyonel çalışmalarda Pİ3K aktivasyonu tümörün başlatılmasında kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin p110 bağlanması olmayan dominant negatif p85 α 'nın ekspresyonu Ras aracılı transformasyonu inhibe etmiştir^{288, 289}.

Transformasyonda p110 β , p110 δ ve p110 γ 'nın Rollerini : PIK3CA da onkogenik mutasyonlar tanımlanmış olmasına rağmen p110 β , p110 δ ve p110 γ 'de onkogenik mutasyonlar tanımlanmamıştır. Son çalışmalarda p110 β 'nin da PTEN eksikliği olan tümörlerde bir rolü olabileceğini göstermiştir. Fare modellerinde PTEN delesyonu prostat dokusunda prostatik intraepitelial neoplazi ya da karsinomaya sebep olmuştur²⁹⁰. p110 β 'nin ablasyonu Pİ3K

proliferasyonunu azaltmış ve prostat tümörögenezini önlemiştir²⁹¹. Benzer olarak p110β'nın azaltılması PTEN olmayan kanserlerde PI3K yolağını baskılamış ve büyümeyi *in vivo* ve *in vitro* inhibe etmiştir²⁹². Ayrıca p110β'nın delesyonu farelerde p110α kaybından daha fazla transformasyonu engellendiği gözlenmiştir²⁹¹. Çalışmalar göstermiştir ki PIK3CA mutasyonlu kanserler p110α spesifik inhibitörler ile tedaviye aday iken, PTEN eksikliği olan kanserlerde p110β'ya karşı aktivitesi olan ajanların bulunmasına ihtiyaç vardır.

‘ **Mammalian target of rapamycin**’ (**mTOR**) : mTOR 289 kDa ağırlığında bir serin/treonin kinazdır ve fosfatidilinositol-3-fosfat(PI3K) protein ailesinin bir üyesidir²⁹³. Ayrıca mTOR rapamisin'in memelilerdeki hedefidir²⁴⁴. Uygunsuz mTOR aktivasyonu birçok tümörün patogenezinde rol oynamaktadır²⁹⁴. mTOR birçok üst yollardan sinyal olarak bu bilgileri birçok alt yollara düzenleyerek iletir²⁹⁶. Rapamisinin işlevi; immunofilin FKBP-12 ile etkileşerek mTOR aktivitesini bloke etmektedir²⁹⁶. Kanserde sıklıkla PI3K/PTEN/AKT sinyal yolları dis-regüle olur. Bu yolak hücre büyümesi, saykalımı ve bölünmesinde hayati rol oynamaktadır. Bu nedenle bu yolların içerikleri son dönemlerde kanser tedavisinde ilgi çekici hedefler olarak ortaya çıkmıştır. Prelinik ve klinik birçok çalışmada PI3K'nin kendisi ya da onun downstream efektörlerini (örneğin AKT1, PDK1 ve mTOR) inhibe eden birçok ilaç araştırılmıştır ve araştırılmaya da devam edilmektedir. Birçok yeni ajan arasından rapamisin türevi olan temsirolimus ve everolimus faz III klinik gelişime ulaşmıştır ve metastatik böbrek hücreli kanser tedavisinde FDA onayını almıştır. Bu bileşikler FKBP12'ye bağlanarak mTOR kompleks -1'i inhibe eder ve hem tümör büyümesi hem de angiogenezinin süpresyonuna sebep olur²⁹⁷. AKT'ın alt yollarında tuberoz skleroz kompleks 1 ve 2 (TSC1 ve TSC2) bulunur^{298, 299}. TSC1 ve TSC2 AKT tarafından inhibe edilir böylece mTOR kompleks downstream salınım inhibisyonuna yol açar. 2 ayrı mTOR kompleksi mevcuttur. mTORC1 ve mTORC2. Sadece mTORC1 rapamisin analogları tarafından inhibisyona hassastır³⁰⁰. mTOR C1 aktive olduğunda birçok mediatör aracılığıyla (p70S6K ve 4E-BP1) transkripsiyonun artışı başlatır³⁰¹.

Temsirolimus : NCI (National Cancer Institute) National Kanser Enstitüsü tarafından antitümör aktivitesi ilk tanımlanan mTOR inhibitörü olan ajandır^{302, 303, 304, 305}. Temsirolimus'un doz sınırlayıcı toksisitesi akne benzeri döküntü, stomatit ve mukozit idi. Tedavi sonlandıktan sonra bunların hepsinin düzeldiği görüldü.

Fischer ve arkadaşları refrakter mRCC'li hastalarda temsirolimus + sunitinib'in beraber verildiği bir çalışma yayınladılar³⁰⁶. Çalışma hastalarında doz sınırlayıcı toksisite fark edildi. Bu bilgiler ışığında, sonuçta çalışma yarıda kesildi.

mRCC tedavisinde Temsirolimus + bevasizumab kombinasyonunun daha iyi tolere edildiği görüldü^{307, 308}. Faz I çalışmalarda gözlenen doz kısıtlayıcı toksisiteler; hipertrigliseridemi ve mukozit idi ve önerilen bevasizumab dozu iki haftada bir 10 mg/kg iv ve temsirolimus haftalık 25 mg iv olarak saptandı. Faz II alışmalarda 35 hastanın 4'ünde (%16) kısmi yanıt ve 18'inde (%72) stabil hastalık vardı³⁰⁸. Kayda değer klinik fayda nedeniyle bu rejimi değerlendiren Faz IIIb çalışma başlatıldı. INTORACT çalışmasında, toplam 800 hastaya bevasizumab + interferon- α veya bevasizumab + temsirolimus tedavi kollarına randomize edildi³⁰⁹.

Evre IV veya rezeke edilemeyen melanomlu hastalar faz I/II çalışma düzenlendi; sorafenib ve haftalık temsirolimus tedavi kollarına ayrıldı. Maksimum tolere edilen dozlar oral sürfeni 600 mg/gün ve iv temsirolimus 25 mg/haftalık olarak bulundu³¹⁰. 21 hastanın 9 tanesinde stabil hastalık görüldü. Doz sınırlayıcı toksisiteler; trombositopeni, el-ayak sendromu, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler ve hipertrigliseridemi idi.

Motzer ve arkadaşlarının faz I/II çalışmasında, mRCC'li 71 hastada temsirolimus + IFN α ile kombine edildi³¹¹. Tedavi edilen 39 hastada kısmi yanıt oranı %8 idi. 24 haftadan uzun süreli stabil hastalık %36 hastada gözlemlendi. Ortanca hastaliksız sağ kalım 9.1 aydı. Bu bilgilerin ardından mRCC'de temsirolimus kullanılan faz III bir çalışma başlatıldı³¹².

Metastatik meme kanserinde temsirolimus hormonal tedavilerle (örneğin letrozol) araştırıldı. Daha önce tedavi almış olan 92 hastada bu kombinasyonun iyi klinik fayda sağladığı gözlemlendi (Tam yanıt kısmi yanıt ve stabil hastalık toplamı %82)³¹³.

NCCN tarafından daha önce tedavi almamış kötü risk faktörlerine sahip (Kötü risk faktörleri: Serum LDH üst limitin 1.5 katından yüksek, hemoglobin düzeyi düşük, düzeltilmiş kalsiyum 10mg/dl den yüksek, randomizasyondan ilk teşhise kadar olan sürenin 1 yıldan kısa olması, Karnofsky performans skorunun 60 ya da 70 olması, birçok organ metastaz olması) mRCC'da temsirolimus'u kategori 1 öneri olarak önermiştir³¹⁴.

Everolimus : Everolimus'un yaygın olarak kardiyak ve renal transplant hastalarında çalışılmıştır^{315, 316}. Onkolojik malignitelerdeki etkileri temsirolimus'a benzerdir.

Klinik Kullanımda mTOR İnhibitörlerinin Yan Etkileri : Hiperkolesterolemi temsirolimus alan hastalarda %24, everolimus alan hastalarda %76 görüldü. Benzer şekilde, hiperglisemi temsirolimus alan hastalarda %26, everolimus alan hastaların %50'sinde görüldü. Bu toksisite hastaların büyük kısmında hafif dereceli olmasına rağmen az sayıda hastada grad 2-3 toksisite de gözlemlendi. Hayvan modellerinde, rapamisin'in de novo lipit sentezini inhibe ettiği görüldü. Buna paralel olarak ekzojen lipit oksijenizasyonunda artış mevcuttu.

Aynı modellerde, glikojen sentezi ve insülin bağımlı olmayan glikoz transportunda azalma görüldü. Buda mTOR inhibitörleri ile gözlemlenen hiperglisemiyi potansiyel olarak açıklamakta idi. Preklinik çalışmalarda rapamisin'in insülin aracılı lipit fosforilasyonunu bloke ettiği gösterildi³¹⁷.

mTOR inhibitörleri ile enfeksiyon dışı pnömonitiste artış görüldü. Bu yan etki RECORD-1 çalışmasında everolimus alan hastaların %14'ünde görüldü³¹⁸. Grad 3 enfeksiyon dışı pnömonitis gelişen 10 hastadan 8 tanesinde steroid tedavisi ile tam düzelme sağlandı. Ölümcül potansiyeli olan bu toksisitenin erken tanınmasının önemini vurgulamaktaydı.

mTOR inhibitörlerine bağlı diğer dikkat çeken yan etkiler stomatit ve döküntü idi. Bu toksisiteler standart destek tedavilerle kontrol edilebilir olduğu görüldü³¹⁹. Hematolojik yan etkilerde gözlemlendi. Temsirolimus için yayımlanmış öneri mutlak nötrofil sayısı 1000/ μ L den, trombosit sayısı 75000 / μ L den düşük olmadığı ve derece 3/4 olmadığı sürece dozun azaltılmaması idi³¹⁹.

Nöroendokrin Tümörlerin Tedavisinde mTOR İnhibitörleri : Nöroendokrin tümörler salgıladıkları peptit'ler aracılığı ile hormonal sendromlara yol açabilmektedir³²⁰. Bu tümör tipi nadir olmasına karşılık insidansında artış olduğu görülmektedir. Metastatik düşük gradlı nöroendokrin karsinomlar somatostatin analogları ile hormonal şikâyetlerin kontrol altına alınabilmesine karşın genellikle kemoterapiye dirençli ve kür mümkün olmayan tümörlerdir^{321, 322}. RADIANT-1 faz 2 çalışmasında metastatik pankreatik NET'lü sitotoksik tedavi sonrası ilerlemiş hastalarda everolimus değerlendirilmiştir³²³. Hastalar iki kola ayrılmıştır. 1)-Birinci kol: Tek başına everolimus 10 mg /gün ve 2)-ikinci kol: everolimus + octreotid LAR (28 günde bir intramusküler) planlandı. Çoğu hasta çalışmaya girmeden 2 yıldan daha uzun süredir teşhis konulmuştu ve her iki kolda da %90'ın üzerinde karaciğer metastazları mevcuttu. Genel yanıt oranı birinci kol için %9.6, ikinci kol için %4.4 idi. Stabil hastalık birinci kolun %68 'inde ve ikinci kolun %80'inde gözlemlendi. Ortanca hastaliksız sağ

kalım birinci kolda 9.7 ay ve ikinci kolda 16.7 ay; ortanca genel sağ kalım birinci kol için 24.9 ay iken ikinci kolda ulaşamadı. Tedavi her iki kolda da genellikle iyi tolere edildi. Bu cesaretlendirici sonuçları takiben iki çalışma başlatıldı. RADIANT-çalışmasında (2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli faz 3) ilerlemiş karsinoid tümörlü hastalarda octreotid LAR + everolimus veya plasebo araştırılmıştır³²⁴. RADIANT-3 çalışmasında ise (randomize, çift kör faz 3 çalışma) pankreatik NET 'de everolimus'un etkinliği gösterilmiştir³²⁵.

Meme Kanserinde mTOR İnhibitörleri : Bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada (BOLERO-1) her-2 pozitif lokal ileri veya ilerlemiş meme kanserli hastalarda ilk basamak tedavide everolimus'un herceptin ve paclitaxel kombinasyonuna eklenmesi araştırılmaktadır³²⁶. BOLERO-2 çalışmasında ise hormonoterapiye direnç kazanmış postmenepozal hormon reseptör pozitif ileri evre meme kanserinde hormonoterapiye everolimus'un eklenmesi araştırılmıştır³²⁷.

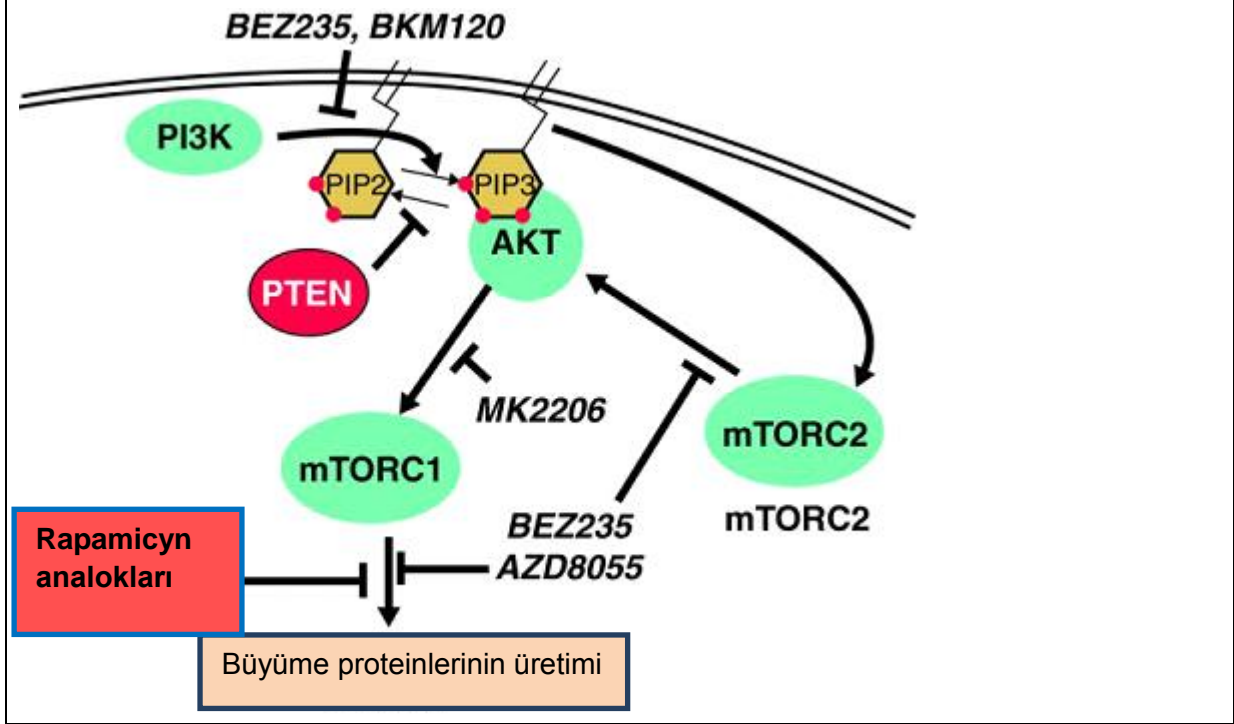
Lenfoma Tedavisinde mTOR İnhibitörleri: Witzig ve arkadaşları lenfomaların mTOR inhibitör tedavisine hassas olduğu göstermişlerdir³²⁸. Johnston ve arkadaşlarının çalışmasında Hodgkin Hastalığı olan 17 hastanın 15'i, yanıt için değerlendirilebildi. Hastaların 7(%47)'de kısmi yanıt görüldü³²⁹. Açık uçlu bir faz 2 çalışmada (PILLAR-1), daha önce tedavi edilmiş mantle hücreli lenfomalı bortezomib refrakter ya da tolere edemeyen hastalarda araştırıldı³³⁰. Yakın zamanda çift kör, çok merkezli faz 3 çalışma olan (PILLAR-2 trial) sonuçları ASCO 2012'de yayınlandı. Bu çalışmada yaygın büyük B hücreli lenfomalı kötü risk faktörleri olan birinci basamak rituximab ve kemoterapi sonrası adjuvan olarak everolimus kullanımı araştırılmaktadır³³¹.

Mide Karsinomunda mTOR İnhibitörleri : Everolimus, daha önce tedavi görmüş metastatik mide kanserli hastalarda çok merkezli faz 2 çalışmada araştırılmıştır³³². Çalışmaya 54 hasta kayıt edildi. Çalışmanın analizinde, hastalık kontrol oranı (tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil hastalık oranları en iyi genel yanıt olarak RECIST e göre objektif hastalık değerlendirildi) %55, ortanca hastalısız sağ kalım 2.7 ay ve tolerasyon iyi idi³³³. Bu sonuçlar ileri evre mide karsinomlu hastalarda everolimus'un değerlendirme gereğini desteklemektedir.

Bir randomize, çift kör çok merkezli faz 3 çalışmada (GRANITE-1) birinci ya da ikinci seri kemoterapi sonrası ilerlemiş mide karsinomlu hastalarda everolimus + en iyi destek tedavi ile yalnızca en iyi destek tedavinin karşılaştırılması planlandı. Çalışmanın sonuçlarında everolimus alan kolda anlamlı sonuçlar elde edilmedi³³⁴.

Tablo 10 : Literatürde Pİ3K yolak inhibisyonu ile yapılan klinik çalışma sonuçları ve raporlanan toksisiteleri ³³⁵ .				
Hedef	Ajan	Çalışma Popülasyonu	Raporlanan etki/cevap	Raporlanan Toksikite
PI3K/mTOR	SF-1126	Faz I: ileri evre solid tümörler	Stabil hastalık (28 hastanın 11'inde)	Doz sınırlayıcı etkisi grad 3 diare
	NVP-BEZ 235	Faz I/II: ileri evre solid tümörler	Henüz raporlanmadı	Henüz raporlanmadı
	NVP-BGT 226	Faz I/II: ileri evre solid tümörler (meme kanseri)	Henüz raporlanmadı	Henüz raporlanmadı
	XL765	Faz I: dirençli solid tümörler	Stabil hastalık (36 hastanın 5'inde)	KC enzim yüksekliği, bulantı, diare (>%10) Anorexia, hipofosfatemi, dükküntü, kusma, nörolojik bulgular
PI3K	PX-866	Faz I: ileri evre solid tümörler	Stabil hastalık (6 hastanın 2'sinde)	abdominal rahatsızlık, orta derece diare
	XL147	Faz I: ileri evre solid tümörler	6 aydan fazla stabil hastalık (39 hastanın 6'ında)	Grade 3 döküntü, grad 3 arterial trombozisi, grad 2 transaminaz yüksekliği, grad 2 hiperglisemi
	NVP-BKM 120	Faz I: solid tümörler	Henüz raporlanmadı	Henüz raporlanmadı
	GDC-0941	Faz I: ileri evre solid tümörler	19 hastanın 3'ünde anti tümör aktivite kanıtları	Grade 1-2 bulantı, yorgunluk, diare, periferik ödem
	CAL-101	Faz I: relaps/refraktör KLL ya da B-hücreli NHL	6 hastanın 2'sinde parsiyel cevap, 4'ündede stabil yanıt	Gözlenmedi
AKT	MK-2206	Faz I: ileri evre solid tümörler	19 hastanın 6'sında stabil yanıt	Grade 3-4 rash (%47.1) ve grad 3 mukozit (%41.2)

Şekil 4 : Pİ3K, AKT Yolağı ve İnhibitörleri³³⁶.



Kanser Tedavisinde Pİ3K Yolağı İnhibitörleri : PI3K yolağı inhibisyonu hücre proliferasyonunu azaltabilir ve bazen de hücre ölümüne sebep olur. Bu nedenle bu yolağın bileşenleri kanser tedavisinde cazip hedefler olmuştur. PI3K yolak inhibitörleri hala geliştirilmekte olup erken klinik çalışma sonuçları değerlendirilmektedir. Rapamicin analogları (temsirolimus ve everolimus) spesifik olarak mTORC1'i inhibe ederler ve klinik kullanımı en gelişmiş olanlardır. Böbrek hücreli kanser tedavisinde kullanılmaktadır³³⁷. Diğer PI3K yolak inhibitörleri

- 1-Çift etkili PI3K ve mTOR inhibitörleri
- 2-p110 isoformlarının ve mTOR (mTORC1 ve mTORC2) inhibitörleri,
- 3-pan-PI3K ve isoform-specifik PI3K inhibitorleri
- 4-mTOR katalitik bölge inhibitörleri
- 5-AKT inhibitörleridir.

Bu ajanlar sadece kanser hücre proliferasyonu ve hayatta kalım sinyallerini inhibe etme kapasitesine sahip değil aynı zamanda tümör anjiogenezi, metastaz ve tümör metabolizmasına etki etme kapasitesine sahiptirler.

Çift etkili PI3K ve mTOR İnhibitörleri : p110 alt ünitesinin katalitik bölgesi ve mTOR yapısal olarak benzerdir. Çünkü hepsi kinazların ‘fosfotidil inositol kinaz’ ailesine aittir. Geliştirilmekte olan birçok kimyasal inhibitör hem mTOR’u hem de p110’un katalitik alt ünitesini inhibe eder. Bu sebeple bunlara ikili PI3K- mTOR inhibitörleri denir. PI3K yolak inhibitörlerinin diğer tipleri ile karşılaştırıldığında ikili PI3K- mTOR inhibitörlerinin bütün PI3K katalitik isoformları mTORC1 ve mTORC2’yi inhibe etmek gibi muhtemel bir avantajı söz konusudur. Böylece yolağı tümüyle durdurup normalde mTORC1 inhibitörlerinde gözlenen feed back inhibisyonun üstesinden gelmiş olurlar²⁵⁵. SF-1126 (Semafore, Indianapolis, IN) LY294002’nin ön ilacıdır. Ve solid tümörlerde etkili olduğu gösterilmiştir^{233, 338, 339}. SF-1126’nın faz 1 çalışmasında S6, fosforilasyon yolu ile kanserli dokuda mTORC1 inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir³⁴⁰. Hiçbir hastada tam yanıt gözlenmemiş fakat 28 hastanın 11’inde stabil bir hastalık sağlanırken, kan şekeri regülasyon bozukluğu gibi yan etkiler gözlenmemiş³⁴⁰.

Diğer ikili mTOR inhibitörleri olan NVP-BEZ 235, NVP-BGT 226 (Novartis, Basel, Switzerland) ve XL 765 (Exelixis, San Francisco, CA) için faz 1 çalışmalar yürütülmektedir^{338, 341, 342}. Pre-klinik değerlendirmede NVP-BEZ 235’in PTEN eksikliği olan farelerdeki kanser dokusunda büyümeyi yavaşlattığı gözlenmiştir³⁴². Ek olarak HER2 amplifikasyonu ve /veya PIK3CA mutasyonu olan meme kanser hücrelerinde in-vivo bu ajana duyarlı olduğu ancak sadece tümörün durdurulduğu fakat tümör regresyonunun olmadığı gözlenmiştir³⁴³. NVP-BEZ 235 daha sonrada PIK3CA mutasyonu veya PIK3CB amplifikasyonu olan östrojen reseptör pozitif meme kanseri hücrelerinde apoptozu indüklediği gözlenmiştir³⁴⁴. ASCO 2009 toplantısında yayımlanan solid tümörü olan hastalarda kullanılan XL 765’in faz 1 çalışma sonuçlarında ancak 36 hastanın 5’inde stabil hastalık gözlenmiştir³⁴⁵.

PI3K İnhibitörleri : PI3K inhibitörleri izoform spesifik inhibitörler ya da pan PI3K inhibitörler olarak sınıflandırılabilir. Pan PI3K inhibitörleri tüm klas IA PI3K’ı hedeflerler. Bunlar içinde PX-886 vardır. Bu ajanlar in-vivo sitostatik antitümör etki gösterirler^{346, 347, 348}. PIK3CA mutasyon varlığı PX-886 duyarlılığı için prediktif değerdedir³⁴⁹. PX-886 ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi gözlenmiş fakat bu pioglitozan ile yenilebilir³⁵⁰. Diğer ajanlardan GDC-0941, 19 solid tümürlü hastada kullanılmış 3’ünde potansiyel anti tümör aktivite işaretleri gözlenmiştir³⁵¹. Diğer biri XL 147 39 hastanı 6’sında stabil hastalık sağlanmıştır³⁵². İzoform spesifik PI3K inhibitörlerinin avantajı daha az yan etki ile daha fazla hedef inhibisyonu sağlamalarıdır. p110 α , β , δ , ve γ katalitik alt ünitelerini selektif inhibe

eden isoform spesifik inhibitörler hala araştırılmaktadır^{353, 354}. Aslında bir p110δ inhibitörü refrakter non-Hodgkin lenfoma ve KLL'de test edilmiş olup 12 hastanın 6'sında yanıt gözlenmiştir²⁹⁰.

AKT İnhibitörleri : Hem ATP mimetikleri hem de non katalitik bölge AKT inhibitörleri klinik gelişim sürecindedir^{353, 355}. AKT1 mutasyonlu ve AKT1 ve AKT2 amplifikasyonlu kanserlerin AKT inhibitörlerine daha hassas olacağı beklenmektedir. Ancak bu sınıf inhibitörler Pİ3K yolağının non-AKT efektörlerini bloke etmeyeceği için paradoksik olarak negatif feed back'lerin kaybı sonucunda bu efektörlerin Pİ3K bağımlı aktivasyonlarını artıracaktır.

Pİ3K Yolak İnhibitörlerinin Potansiyel Klinik Kullanımı : Bu güne kadar prelinik çalışmalarda PIK3CA inhibitörlerinin bazı tanımlanmış kanserlerde tek ajan olarak önemli bir aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bu kanserler özellikle HER2 amplifikasyonu olan meme kanserleri, PIK3CA mutasyonu olan kanserler ve PTEN eksikliği olan kanserlerdir^{280, 342, 343, 349, 355}. K-ras mutasyonu olan kanserlerin Pİ3K yolak inhibitörlerine oldukça dirençli olduğu gösterilmiştir^{280, 349}. Bu nedenle K-ras mutasyon varlığı birçok kolon kanserleri K-ras ve PIK3CA mutasyonu olan kanserlerde tek ajan Pİ3K yolak inhibitörlerinin kullanımını kısıtlayacaktır.

Ayrıca RTK inhibitörlerine direnç geliştiren bazı kanserlerin tedavisinde Pİ3K yolak inhibitörleri etkili olabilir. Tirozin kinaz inhibitörleri çalıştığı zaman Pİ3K aktivitesi baskılanır. Örneğin HER2 amplifikasyonu olan meme kanserlerinde trastuzumab, ErbB2 ve ErbB3 arasındaki etkileşimi bozarak ErbB3 defostorilizasyonuna ve de Pİ3K etkileşim kaybına neden olur³⁵⁶. Ayrıca PIK3CA mutasyonu veya PTEN azalması trastuzumab'a zayıf yanıt ile koreledir. Bu kanserlerde anti-HER2 tedavisine yanıt olarak Pİ3K yolağını baskılamakta başarısız olurlar. Dahası başlangıçta TKİ'lerine duyarlı olan kanserler daha sonra Pİ3K yolağında başka bir yol bularak direnç geliştirebilirler²⁷⁹. Bu sebeple bu tür kanserlerde TKİ'e Pİ3K inhibitörü eklemek, tedavide remisyon tekrarı sağlayabilir. Bu yaklaşım özellikle HER2 amplifikasyonu olan meme kanserlerinde etkili olabilir. Aslında PIK3CA mutasyonlu HER2 amplifikasyonlu meme kanser hücreleri trastuzumab'a dirençlidirler. Buda tedaviye GDC-0941 eklenmesi ile yenilebilir^{272, 356}. Benzer olarak PTEN kaybı ve PIK3CA mutasyonları lapatinib direncine sebep olabilirler. Ve buda NVP-BE2235 tedavisi ile yenilebilir²⁸¹.

Pİ3K ve Mek Yolak İnhibitörlerinin Kombine Kullanımı: TKİ'lerine duyarlı tirozin kinazlar inhibe edildiklerinde Pİ3K, Mek-Map kinaz yolları gibi diğer yolların baskılanmasına sebep olur. Bu sebeple tek ajan Pİ3K inhibitör kullanımı en duyarlı kanserlerde bile cevap alınamayacağına hala net değildir. Örneğin EGFR mutant olan akciğer kanserlerinde gefitinib ya da KML'de imatinib kullanımında olduğu gibi. Tek ajan Pİ3K yolak inhibitörüne duyarlı birçok kanser modelinde bariz tümör regresyonundan ziyade *invivo* tümörde stabil yanıt gösterilmiştir^{339, 342, 346, 347, 348}. Bu nedenle dramatik yanıtlar alabilmek için Pİ3K inhibitörlerini diğer ajanlar ile kombine etmek gerekebilir. Ayrıca bazı kanserler tek ajan Pİ3K inhibitörlerine yanıt vermez iken Pİ3K inhibitörleri kombine edildiklerinde yanıt alınabilir. Örneğin akciğer tümörlerinde NVP-BEZ 235 tek başına başarı sağlamamış olmasına rağmen kombine NVP-BEZ 235 ve Mek inhibitörü olan ARRY-142886 tümör regresyonuna sebep olmuştur²⁸⁰.

Tümörde Pİ3K Sinyal İnhibisyonunun Ek Faydaları :

Angiogenes'in Engellenmesi: Pİ3K inhibitörlerinin kanser hücresine direk etkisine ek olarak tümör çevresinde de anlamlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Yeni çalışmalarda endotelial hücre yaşaması, vasküler gelişim ve tümör neovaskülarizasyonunda sağlam bir Pİ3K yolağına ihtiyaç duyduğunu gösterilmiştir³⁵⁷. Pİ3K, endotelial hücrelerde vasküler endotelial kaderin (VE-cadherin), β -catenin ve vasküler endotelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2)'nin oluşturduğu kompleksin bir parçasıdır. Farelerde VE-cadherin delesyonu ya da translokasyonu bu kompleksin bozulmasına ve endotelial hücre apoptozisine sebep olur. Ve VEGF-A'dan Pİ3K-AKT yoluna sinyal gidişin bozulması ile embrionik letaliteye sebep olur²³⁵. Pİ3K'ın direk kimyasal inhibisyonu VEGF-A aracılı endotelial hücre yaşamını inhibe eder²³⁵. Gelişmekte olan farelerin endotelial hücrelerindeki Klas IA Pİ3K'nin p85 regülatuar alt ünitesi delesyonları hemoraji ve embrionik letalite ile sonuçlanır³⁵⁷. p85 α 'nın bir aleline sahip olan farelerin hayatta kaldıkları gözlemlendi. p110 α 'nın spesifik kaybını değerlendiren bir seride p110 α 'nın vasküler gelişimde kritik rol oynadığı gösterildi³⁵⁷. Bu bulgular göstermektedir ki pan Pİ3K inhibitörü veya p110 α alt katalitik ünitesinin spesifik inhibisyonu tümör hücresinin kendisine etkisinden bağımsız olarak tümör angiogenesini bozmakta etkili olabilir. Yuan ve arkadaşlarının çalışmasında ikili Pİ3K ve mTOR inhibitörü olan NVP-BEZ 235'ün vaskülarizasyonu önemli ölçüde bozduğu gösterilmiştir³⁵⁷. Benzer olarak NVP-BEZ 235'in tümör mikro damar permeabilitesini azalttığı, tümör intersitesiyel sıvı basıncını fare modellerinde azalttığı da gösterilmiştir³⁵⁷. Birkaç kanser tipinde damar gelişimi ve damar

bütünlüğünü etkileyen bevacizumab vb bazı ilaçlar olduğu için Pİ3K inhibitörlerinin de damarlanma üzerinden teropatik etkinlik sağlayabileceği ihtimali mevcuttur.

Hücre Hareketliliği ve Tümör Metastazı : Vasküler gelişim ve tümör angiogenezindeki etkilerine ilaveten Pİ3K yolağı tümör metastazında da etkili olabilir. Laboratuvar çalışmaları ile Pİ3K yolağı büyüme faktör stimülasyonu ya da Ras aktivasyonunu takiben hücre iskeletinin tekrar organizasyonunda görev aldığı göstermiştir^{235, 289, 357}. Aslında PDGF receptor-β ekspresyonu olan hücreler Pİ3K'a bağlanamamışlar ve de kemokin salınımı bozulmuştur³⁵⁷. Kanser hücrelerinde gösterilen ana kemokin reseptörü olan G-proteine bağlı 'chemokine receptor 4' (CXCR4)'ünde Pİ3K yolunu aktive edebileceği gösterilmiştir³⁵⁷. Kanser hücre reseptörler ile metastazlarda gösterilen ligand'lar arasındaki bağlantı organ spesifik metastazı yönlendirmektedir. Böylece Pİ3K'ın kemokine bağlı aktivasyonu belirli potansiyel metastaz bölgelerinde kanser hücrelerinin hayatta kalımına izin vermektedir³⁵⁷. Yeni veriler AKT1 ve AKT2'nin kanser gelişim ve metastazında isoform spesifik rolleri olabirliğini göstermektedir. Meme kanserli fare modellerinde aktive AKT1 ekspresyonu metastatik potansiyeli etkilemeden tümör gelişimini hızlandırmışken, aktive AKT2 ekspresyonu tümör varlığını değiştirmeden metastazları artırmıştır³⁵⁷. Benzer sonuçlar ile AKT2'nin kanser invazyonu ve metastazlarında santral bir role sahip olduğunu memeli epitelial hücrelerde invitro insan kolorektal kanserli hücrelerde invivo olarak gözlenmiştir³⁵⁷. AKT1 kaybının muhtemelen AKT2 sinyalizasyonunun artması yolu ile hücre saldırganlık ve metastazı artırdığı görülmüştür. Buda AKT1 isoform spesifik inhibitörlerinin zararlı etkileri ile ilgili teorik endişeleri ortaya çıkarmaktadır.

PTEN :

Kromozom 10q23'de haritalanan fosfotaz ve tensin homologudur. Kromozom 10q üzerindeki PTEN geni bir fosfotaz kodlar. PTEN lipid kinaz özelliği sayesinde ikinci mesajcı olan PIP3 ün PIP2 ye dönmesini sağlayarak AKT yolağının hiperaktivasyonunu engeller²⁵⁸. Birçok kanserde kromozom 10 delesyona uğrar. PTEN aktivite kaybı PİP3 birikmesi ve sonuçta AKT yolağının aktif çalışmasına, dolayısı ile hücre proliferasyonu, apoptozun engellenmesi, tümör angiogenezinin artması, hücre motilite ve metastazının artması ile sonuçlanır. PTEN etkinlik azalması; alelik PTEN kaybı, PTEN ekspresyon kaybı ya da farklı mekanizmalar ile PTEN fonksiyon kaybı şeklinde gözlenebilir.

PTEN asıl olarak bir tirozin fosfataz'ı kodlar. Yapısal olarak hücre iskelet proteinleri olan tensin ve auxilin'e benzerlik gösterir. PTEN fosfataz aktivitesi ile ekstrasellüler matriks'deki

hücre ilişkilerini düzenleyerek 'ki bu etkisini focal adhesion kinase (FAK)'ı defosforile ederek sağlar' tümörögenenezis'i süprese eder³⁵⁹. PTEN ekspresyonu 'extracellular signal-regulated kinase (ERK)' ve 'mitogen activated protein kinase (MAPK)' yolağını selektif olarak aktivitesini inhibe eder³⁶⁰. Hücrede PTEN'in başka bir hedefi de PİP3 kinaz/AKT yolağıdır³⁶¹. PTEN'in lipid fosfataz aktivitesi PI3K/AKT yolağı ile MAPK yolağında hücre büyümesinin durması, apoptozis ve diğer önemli hücre fonksiyonlar için kritik rol oynar³⁶². PTEN yetersizliğinde etkilenen hücre grubunda çoğalma ve hayatta kalma avantajı sağlamış olur³⁶³. PTEN ekspresyonunda %20'lik bir azalma dahi kanser gelişimi için yeterlidir³⁶⁴.

PI3K; PIP2 fosforile ederek PIP3 oluşumunu sağlar. PİP3'ün membran tarafından tutulumu ile AKT ve mTOR C2 aktifleşir. AKT mTOR C1 dahil birçok büyüme yollarını aktifleştirir. PTEN ise PİP3'ün PİP2'e dönüşümünü katalize eden fosfataz aktivitesine sahiptir.

PTEN kaybı birçok insan kanserinde gösterilmiştir. Kromozom 10 delesyonu ile PTEN aktivasyon kaybı başlangıçta meme kanseri ve glioblastamda tespit edildi. Delesyon, mutasyon veya epigenetik susturma yoluyla prostat kanserlerinin önemli bir kısmında PTEN kaybı gösterildi^{364, 365, 367}. Ayrıca tip I endometrial kanserlerde (endometrioid) genetik değişikliklerden biride PTEN kaybı olduğu gösterildi. Ve tip I endometrium kanserlerinde en sık rastlanan genetik bozukluktu³⁶⁸. Tip 1 endometrium kanserlerinde PTEN inaktivasyonu en sık her iki PTEN allel'inin inaktivasyonu ile olur. PTEN lokusundaki mutasyon ya da delesyon ile hererozigosite kaybı (LOH) sıklıkla görülenlerdir. Ayrıca melanom çalışmalarında PTEN alelik kaybı yaklaşık %20 iken PTEN ekspresyon kaybı yaklaşık %40 idi. Bir şekilde PTEN fonksiyonunu uyararak AKT aktivitesini ortadan kaldırarak apoptozu indükler, tümör büyümesini baskılar, metastaz oluşumunu engeler³⁶⁹. PTEN ekspresyon kaybı AKT yolağının uygunsuz aktivasyonu sonucu artmış gleason skoru, ilerlemiş prostat kanseri ile de ilişkilidir³⁷⁰. PI3K/Akt yolağı tiroit tümörögenenezinde de temel rol oynar. Gelişen genetik değişimlerin çoğu folliküler tiroit kanseri (FTK) ve Anaplastik Tiroit Kanserinde (ATK) daha sıktır³⁷¹. Cowden hastalığı PTEN mutasyonlarının gözlendiği otozomal dominant geçişli nadir gözlenen kalıtsal bir sendromdur. Memenin malign ve benign lezyonları, gastrointestinal sistemin mukokütanöz lezyonları (dudak ve oral mukozanın papillomatozisi, akrall keratoz vb), tiroit anomalileri (guatr, tiroit adenomları, anaplastik ve foliküler tiroit kanserleri), makrosefali, myom uteri, over kistleri ve kanserleri ile karakterize bir hastalıktır^{372, 373}. Klinik olarak PTEN kaybı benign ve malign tiroit patolojilerini içeren multipl hamartom sendromu olan Cowden Sendromunda dikkat çekmiştir. Bu sendromda

sıklıkla folliküler karsinom gelişmesi tiroit neoplazilerinde PTEN'in rolünü akla getirmiştir²⁶⁶.

PTEN yokluğunda, aktive Akt transkripsiyon faktörlerini içeren Forkhead ailesine (FKHR: Forkhead family of transcription factors) proapoptotik proteinler Bad ve caspase 9, sitokrom C salınımı ve Fas bağımlı apoptozisi inhibe eder. Buda hücreyi apoptozisten korur. Aktive Akt p27'i downregülasyon yapar. Gsk-3'ü inaktive eder bu da Cyclin D1'i stabilize ederek selüler proliferasyonu arttırır. PTEN FAK ve Shc ile etkileşime girmesi hücre yayılımını, motiliteyi ve fokal adezyonunu arttırır. PTEN kaybı bunların artımına sebep olur³⁷⁴.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına İstanbul Bilim Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilimdalı'nda takip edilen ve mide doku örnekleri Patoloji Anabilimdalı tarafından incelenerek histolojik olarak tanısı konmuş ve tanı sırasında evre I, evre II, evre III hastalık olduğu belirlenen mide kanseri hastalar dahil edildi. Hastaların mevcut mide dokusu bloklarında IHK yöntemi kullanılarak saptanan PTEN, mTOR ekspresyonu ile hastalık özellikleri, tedavi yanıtı ve prognoz arasındaki ilişki araştırıldı. Bu amaçla hastalara ait parafin mide dokusu bloklarından HE (Hemotoksilen eosin) kesitler incelenerek uygun bloklardan hazırlanan kesitlere IHK uygulandı.

İmmünohistokimyasal Çalışma Prosedürü : %10 formaldehid ile fikse edilmiş parafin bloklara gömülü dokulardan 2 µ kalınlığında kesitler pozitif işaretli lamlara alındı. Lamlar etüvde 56°C' de bir gece bekletildi. Daha sonra şalelere alınarak 2 kez 15 dakika ksilen, 3 kez 5'er dakika %96'lık alkolde bekletilerek deparafinize edildi ve distile suya alınarak rehidrasyon sağlandı. Decloaking Chamber (Biocare medical, pressure cooker)'a 500 ml distile su eklendi.%10'luk, sitrat buffer (ph= 6.0) solusyonuna alınan lamlar, antijen geri kazanım solusyonunda yıkanarak chamber 'a yerleştirildi. 125° C 30 saniye ardından 90° de 10 saniye bekletildikten sonra 10-20 dakika boyunca oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. TBST (Tris Buffered saline plus Tween 20) de yıkandıktan sonra kenarları kurulanıp doku sınırları pappen kalemle çizildikten sonra inkübasyon kabına dizildi. Her dokunun üzerine %3'lük hidrojen peroksit (H2O2) damlatılıp nemli ortamda 10 dakika beklenecek endojen peroksidaz blokajı sağlandı. Distile suda yıkandıktan sonra tamponlu fosfat buffer (PBS) solusyonunda 5 dakika bekletildi. Silkelenerek tekrar inkübasyon kabına alınan kesitlere 1/60 oranında dilüe edilmiş PTEN (28H6,Gene Tex, GTX73862), 1/300 oranında dilüe edilmiş mTOR (Gene Tex, y391, GTX61244), primer antikorları damlatıldı. 2 saat bekletildi. Daha

sonra lamlar, içinde PBS bulunan şalelere alındı. Silkelenerek inkübasyon kabına alınan kesitlere link-lable damlatılıp 20 dakika bekletildi. PBS4' e alındıktan sonra kesitlere straptavidin damlatılarak 20 dakika inkübasyon kabında bekletildi. Tekrar PBS'ye alınıp 1 ml distile su 1 damla AEC buffer ve 2 damla AEC kromojen 1 damla konsantre hidrojen peroksit damlatılarak hazırlanan solusyon kesitlere damlatıldı. Zemin boyanmasını önlemek amacıyla boyanma gözlenen örnekler distile su şalelerine alındı. Mayer hematoksilen ile 2 dakika tutularak karşıt boyaları yapıldı. Musluk suyunda morartma işlemi tamamlandıktan sonra su bazlı kapama vasatı (aquesmount) ile kapatıldı.

Tüm HE ve İHK boyalı kesitler farklı iki patolog tarafından kör olarak incelendi. Tüm olgularda iki antikorda invaziv tümör ve çevre mide dokusunda ayrı ayrı değerlendirildi. mTOR için tümörlü dokuda sitoplazmik boyanma, kontrol grubunda normal prostat dokusu kullanıldı. PTEN için tümörlü dokuda çekirdek boyanması, kontrol grubunda normal prostat dokusu kullanıldı. IRS sonucu 0 veya 1+ ise PTEN negatif, 2+ veya 3+ ise PTEN pozitif olarak değerlendirildi³⁸². Tümörlü dokuda PTEN boyanma yoğunlukları farklı olduğu için skorlama yapıldı. Semikantitatif olarak pozitif boyanan hücre yüzdesi ve boyanma yoğunluklarını çarpımı sonucu elde edilen sonuç immünreaktif skor (İRS) olarak kaydedildi. Boyanma yoğunlukları 0 (negatif), 1 (zayıf pozitif), 2 (orta yoğunlukta pozitif), 3 (kuvvetli pozitif); pozitif boyanma yüzdesi ise 0 (<%5), 1 (%5-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75), 4 (>75) olarak derecelendirildi. Elde edilen değerler temel alınarak IRS 0-3 arası 0, IRS 4-6 arası 1+, IRS 7-9 arası 2+, IRS 10-12 arası ise 3+ olarak kaydedildi. IRS sonucu 0 veya 1+ ise PTEN negatif, 2+ veya 3+ ise PTEN pozitif olarak değerlendirildi. mTOR için ise hiç boyanma olmayanlar negatif, boyanma saptananlar pozitif olarak kabul edildi.

İstatiksel Analiz : Genel sağ kalım (OS); kemoterapi başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar geçen süre olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağ kalım (PFS); hastalık stabilizasyonunun sağlandığı, tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalısız sağ kalım süresi başlangıçta metastazı olmayan hastalar için hesaplandı ve mide kanserinin ilk tanı konduğu tarihten hastalığın metastatik olduğu tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi. İstatistiksel analizler için SPSS 17. Versiyon programı kullanıldı. Sağ kalım süreleri ve karşılaştırılmasında Kaplan-Meier yaşama analizi ile yapıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Eğer beklenen değer 5 ten az olduğu iki göz varsa; 'fisher's exact test' p değeri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 40 hasta incelendi. Medyan yaş 60 idi (35 - 91). Medyan izlem süresi 19 ay idi. Medyan çıkarılan lenf nodu sayısı 22 idi (1 - 50). Medyan tutulan lenf nodu sayısı 5 idi (0 - 34). Bu hastaların 60 yaş üstü ve altı olarak sınıflandırıldığında; 60 yaş üstü 20 (%50) hasta, 60 yaş altı 20 (%50) hasta vardı. Cinsiyet olarak incelendiğinde; erkek hasta 23 (%57,5), kadın hasta 17 (%42,5) idi. TNM evreleme sistemindeki T evresi olarak incelendiğinde T1’de 5 (%12,5) hasta, T2’de 5 (%12,5) hasta, T3’de 21 (%52,5) hasta, T4’de 9 (%22,5) hasta vardı. TNM evreleme sistemindeki N evresine göre incelendiğinde N0’da 8 (%20) hasta, N1’de 7 (%17,5), N2’de 8 (%20) hasta, N3’de 17 (%42,5) hasta yer almakta idi. TNM evreleme sistemine göre hastaların dağılımı ise evre I’de 5 (%12,5) hasta, evre II’de 12 (%30) hasta, evre III’de 23 (%57,5) hasta yer almakta idi. Perinodal invazyona göre hasta dağılımı ise perinodal invazyon olanlar 14 (%35) hasta, perinodal invazyon olmayanlar 16 (%40) hasta idi. Lenfovasküler invazyona göre hasta dağılımı ise lenfovasküler invazyon olanlar 29 (%74,4) hasta, lenfovasküler invazyon olmayanlar 10 (%25,6) hasta idi. Perinöral invazyona göre hasta dağılımı ise perinöral invazyon olanlar 20 (%51,3) hasta, perinöral invazyon olmayanlar 19 (%48,7) hasta idi. Tümör gradına göre hasta dağılımı; grad I olanlar 4 (%10) , grad II olanlar 14 (%35), grad III olanlar 22 (%55) hasta idi. Tümör histolojisine göre hasta dağılımı; taşlı yüzük hücreli grup 14 (%35), adenokarsinom grubu 26 (%65) hasta idi. Tümör lokalizasyonuna göre hasta dağılımları; antrum yerleşimli olanlar 17 (%42,5) hasta, korpus yerleşimli 15 (%37,5) hasta, özefagogastrik bileşke yerleşimli 8 (%20) hasta yer almakta idi. Cerrahi sınıra göre hasta dağılımı, cerrahi sınır negatif olanlar 35 (%89,7) hasta, cerrahi sınır pozitif olanlar 4 (%10,3) hasta idi. mTOR ekspresyonuna göre; mTOR ekspresyonu olanlar 7 (%17,5) hasta, mTOR ekspresyonu olmayanlar 33 (%82,5) hasta idi. PTEN ekspresyonuna göre; PTEN ekspresyonu olanlar 16 (%40) hasta, PTEN ekspresyonu olmayanlar ise 24 (%60) idi.

Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristikleri Tablo 11’de görülmektedir. Hastaların tümör karakteristikleri içerisinde, kayıtlarında o parametreye ait bilgi yer almayan parametre, analiz bilgisi tablo sütununda “bilinmeyen” olarak eklendi.

Tablo 11: Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristikleri					
Özellikler	N	%	Özellikler	N	%
Yaş			Perinöral İnvazyon		
>60	20	50	Yok	19	48,7
<60	20	50	Var	20	51,3
Cinsiyet			Tümör Grade		
Erkek	23	57,5	Grade I	4	10
Kadın	17	42,5	Grade II	14	35
			Grade III	22	55
T evresi			Tümör histolojisi		
T1	5	12,5	Taşlı yüzük hüç	14	35
T2	5	12,5	Adenokarsinom	26	65
T3	21	52,5			
T4	9	22,5			
N evresi			Tümör lokalizasyonu		
N0	8	20	Antrum	17	42,5
N1	7	17,5	Korpus	15	37,5
N2	8	20	ÖGB	8	20
N3	17	42,5			
TNM evresi			Cerrahi sınır		
Evre I	5	12,5	Negatif	35	87,5
Evre II	12	30	Pozitif	4	10
Evre III	23	57,5			
PNİ			mTOR ekspresyonu		
PNİ yok	16	40	Yok	33	82,5
PNİ var	14	35	Var	7	17,5
LVİ			PTEN ekspresyonu		
LVİ yok	10	25,6	Negatif	24	60
LVİ var	29	74,4	Pozitif	16	40

PNİ = Perinodal invazyon,
LVİ = Lenfovasküler invazyon
ÖGB =özefagogastrik Bileşke

Hastalarımızda demografik ve histopatolojik özellikler ile mTOR ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde (Tablo 12’de özetlenmiştir.): mTOR ekspresyonunun hasta yaşı ve cinsiyeti ile, TNM evreleme sistemindeki T ve N evresi ile, genel olarak TNM evreleme sistemi ile, perinodal invazyon ile, lenfovasküler invazyon ile, perinöral invazyon ile, tümör gradı ile, tümör histolojisi ile, tümör lokalizasyonu ile, cerrahi sınır ile ilişkisiz olduğu gözlemlendi.

Tablo 12: Demografik ve histopatolojik özellikler ile mTOR ekspresyonu arasındaki ilişki

Özellikler	mTOR eksp. Negatif	mTOR eksp. Pozitif	P	Özellikler	mTOR eksp. Negatif	mTOR eksp. Pozitif	P
Yaş				LVi			
>60	16	4	0,67	LVi yok	7	3	0,249
<60	17	3	7	LVi var	25	4	
Cinsiyet				Perinöral İnvazyon			
Erkek	19	4	0,98	Yok	17	2	0,239
Kadın	14	3	3	Var	15	5	
T evresi				Tümör Grade			
T1	5	0		Grade I	3	1	0,447
T2	4	1	0,74	Grade II	13	1	
T3	17	4	0	Grade III	17	5	
T4	7	2					
N evresi				Tm histolojisi			
N0	7	1		Taşlı yüzük hüc	12	2	0,695
N1	7	0	0,27	Adeno	21	5	
N2	5	3	9				
N3	14	3					
TNM evresi				Tümör lokalizsyon			
Evre I	4	1		Antrum	15	2	0,683
Evre II	12	0	0,15	Korpus	12	3	
Evre III	17	6	4	ÖGB	6	2	
PNİ				Cerrahi sınır			
PNİ yok	13	3	0,85	Negatif	29	6	0,698
PNİ var	11	3	5	Pozitif	3	1	

PNİ= Perinodal invazyon,
 LVi= Lenfovasküler invazyon
 ÖGB =özefagogastrik Bileşke

Hastalarımızda demografik ve histopatolojik özellikler ile PTEN ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde (Tablo 13’de özetlenmiştir.): PTEN ekspresyonunun hasta yaşı ve cinsiyeti ile, TNM evreleme sistemindeki T ve N evresi ile, genel olarak TNM evreleme sistemi ile, perinodal invazyon ile, lenfovasküler invazyon ile, perinöral invazyon ile, tümör gradı ile, tümör histolojisi ile, tümör lokalizasyonu ile, cerrahi sınır ile ilişkisiz olduğu gözlemlendi.

Tablo 13: Demografik ve histopatolojik özellikler ile PTEN arasındaki ilişki							
Özellikler	PTEN eksp. Negatif	PTEN eksp. Pozitif	P	Özellikler	PTEN eksp. Negatif	PTEN eksp. Pozitif	P
Yaş				LVi			
>60	13	7	0,519	LVi yok	8	2	0,117
<60	11	9		LVi var	15	14	
Cinsiyet				Perinöral invazyon			
Erkek	14	9	0,896	Yok	9	10	0,151
Kadın	10	7		Var	14	6	
T evresi				Tümör Grad			
T1	5	0	0,184	Grade I	4	0	0,196
T2	3	2		Grade II	7	7	
T3	10	11		Grade III	13	9	
T4	6	3					
N evresi				Tm histolojisi			
N0	6	2	0,439	Taşlı yüzük	9	5	0,685
N1	4	3		Adeno	15	11	
N2	6	2					
N3	8	9					
TNM evresi				Tm lokalizasyonu			
Evre I	5	0	0,140	Antrum	8	9	0,331
Evre II	7	5		Korpus	10	5	
Evre III	12	11		ÖGB	6	2	
PNİ				Cerrahi sınır			
PNİ yok	10	6	0,491	Negatif	20	15	0,492
PNİ var	7	7		Pozitif	3	1	

PNİ = Perinodal invazyon,
LVi = Lenfovasküler invazyon
ÖGB =özefagogastrik Bileşke

Hastalarımızda 2 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %52 idi. Medyan hastaliksız sağ kalım 29 ay olarak bulundu.

mTOR ve PTEN ekspresyonunun hastaların 2 yıllık hastaliksız sağ kalımı üzerine etkilerinin analizlerine bakıldığında (Tablo 14’de özetlenmiştir.): Hasta yaşı, T evresi, tümör grad’ı, tümör histolojisi, tümör lokalizasyonu ile arasında bir ilişki gözlenmedi. Fakat hasta cinsiyeti, TNM evrelemesindeki N evresi, genel TNM evrelemesi, perinodal invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ile ilişki bulundu Bu ilişki: Kadın cinsiyet de erkeklere göre daha iyi hastaliksız sağ kalım vardı (p=0,049). TNM evreleme sistemindeki N evresine göre N0-N1-N2, N3’e göre daha iyi hastaliksız sağ kalım analizi gösterdi (p=0,002). Genel olarak TNM evreleme sistemindeki evre I-II, evre III’e göre daha iyi hastaliksız sağ kalım analizlerine ulaştı. Perinodal invazyon olmayan grup, perinodal invazyon olan gruba

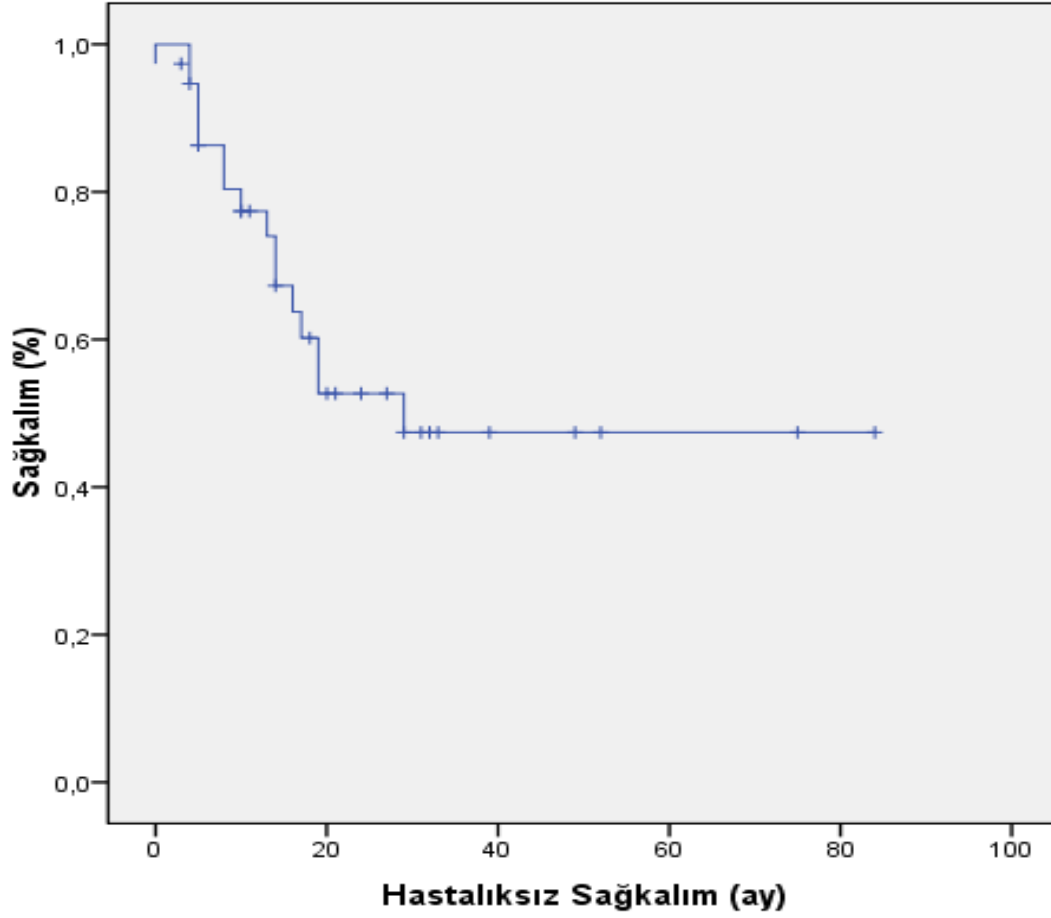
göre daha iyi hastaliksız sağ kalım analizi sağladı ($p=0,026$). Lenfovasküler invazyon olmayan grup, lenfovasküler invazyon gösteren gruba göre daha iyi hastaliksız sağ kalım analizi gösterir trendinde idi ($p=0,053$). Perinöral invazyon olmayan grup da, olan gruba göre hastaliksız sağ kalım analizleri daha iyiydi ($p=0,001$).

Tablo 14: Demografik, histopatolojik özellikler ile mTOR ekspresyonu ve PTEN ekspresyonunun hastaliksız sağkalım süresine etkisi

Özellikler	2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı (%)	medyan sağkalım süresi	P	Özellikler	2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı (%)	Medyan sağkalım süresi	P	
Yaş				Perinodal İnvazyon				
>60	47	16	0,294	PNI yok	76	MSU	0,026*	
<60	59	29		PNI var	23			14
Cinsiyet				LVi				
Erkek	39	17	0,049*	LVi yok	78	MSU	0,053*	
Kadın	72	MSU		LVi var	43			19
T evresi				Perinöral İnvazyon				
T1-2	59	MSU	0,362	Yok	81	MSU	0,001*	
T3-4	51	29		Var	28			16
N evresi				Tm Grade				
N0	67	MSU	0,327	Grade I	100		0,224	
N+	49	19		Grade II	58			
				Grade III	39			
N3 Nodal yayılım				mTOR ekspresyonu				
Yok	74	MSU	0,000*	Yok	53	29	0,977	
Var	12	14		Var	50			17
TNM evresi				PTEN ekspresyonu				
Evre I	75	MSU	0,034*	Negatif	57	29	0,718	
Evre II	81	MSU		Pozitif	45			17
Evre III	32	17						

PNİ= Perinodal invazyon,
LVi= Lenfovasküler invazyon
MSU= medyan sağ kalıma ulaşamadı

Şekil 5: Hastaliksız sağkalım



Hastalarımızda 2 yıllık genel sağ kalım oranı %73 idi. Medyan genel sağ kalım 51 ay idi.

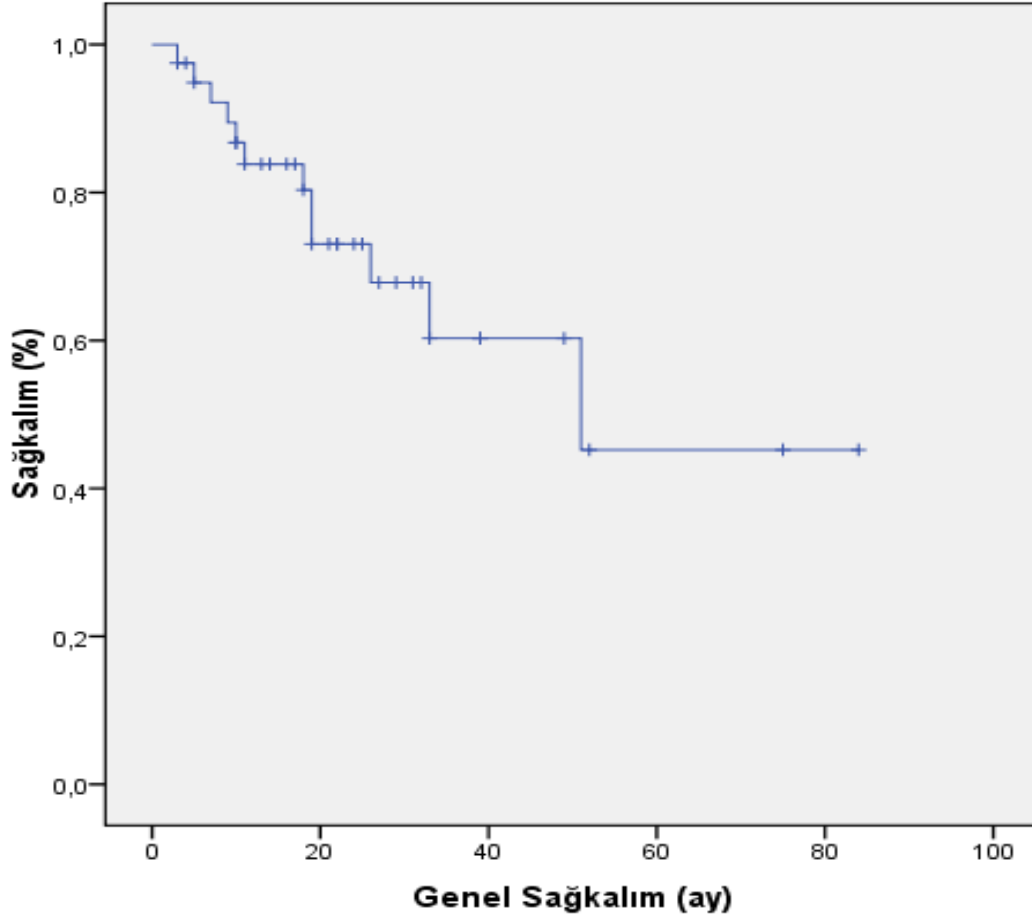
mTOR ve PTEN ekspresyonunun hastaların genel sağ kalım üzerine olan etkilerinin analizlerine bakıldığında (Tablo 15’de özetlenmiştir.): Hasta yaşı ve cinsiyeti, T evresi, genel TNM evresi, tümör grad’ı ile ilişki bulunamadı. Fakat; lenfovasküler invazyon olmayan grup da olan gruba göre istatistik anlama ulaşmayan, ama bir trend gösteren sonuca varıldı (0,092). Oysa; N0-N1-N2 evrelerinin N3 evresine göre daha iyi genel sağ kalım gösterdiği (p=0,033), Perinodal invazyonu olmayanlarda olanlara göre daha iyi bir genel sağ kalım gösterdiği (p=0,002), Perinöral invazyonu olmayanlarda, olanlara göre daha iyi genel sağ kalım süresi gösterdiği bulundu (p=0,014).

Tablo 15: Demografik, histopatolojik özellikler ile mTOR ekspresyonunun ve PTEN ekspresyonunun genel sağkalıma etkisi

Özellikler	2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı	medyan sağkalım süresi	P	Özellikler	2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı	medyan sağkalım süresi	P
Yaş >60 <60	64 82	MSU MSU	0,271	Perinodal İnvazyon PNI yok PNI var	100 62	MSU 26	0,002*
Cinsiyet Erkek Kadın	64 86	33 MSU	0,114	LVİ LVİ yok LVİ var	90 70	MSU 51	0,092
T evresi T1-2 T3-4	64 77	51 MSU	0,815	Perinöral İnvazyon Yok Var	86 66	MSU 33	0,014*
N evresi N0 N+	60 76	MSU 51	0,592	Tümör Grade Grade I Grade II Grade III	75 85 64	MSU 51 33	0,805
N3 nodal yayılım Yok Var	86 52	MSU 26	0.033*	mTOR eksp. Yok Var	70 83	51 MSU	0,873
TNM evre Evre I Evre II Evre III	53 91 68	MSU MSU 51	0,288	PTEN eksp. Negatif Pozitif	75 69	51 MSU	0,826

PNI= Perinodal invazyon,
LVİ= Lenfovasküler invazyon

Şekil 6: Genel Sağkalım



Yapılan multivariate analizde hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine etkili bağımsız bir prognostik faktör bulunmadı.

TARTIŞMA:

Mide kanseri tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığı açısından önemli bir hastalıktır. Mide adenokarsinomu dünya genelinde 20. yüzyılda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. 2011 epidemiyolojik verilerine göre dünya genelinde mide kanseri; akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer almaktadır¹. Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerin % 10'unu oluşturmaktadır¹. Değişmiş çevresel faktörler, besin hazırlama şekilleri, diyet değişiklikleri sonucu batı ülkelerinde mide kanseri insidansı azalma eğilimindedir. Mide kanser insidansındaki bu düşüş kardias dışı kanserlerle sınırlıdır³. Proksimal gastrik ve ösefagogastrik bileşke adenokarsinomlu yeni tanı olguların sayısı, 1980'lerin ortalarından itibaren altı kat artmıştır⁴.

Amerika Birleşik Devletleri'nde mide kanseri, kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni olmasına rağmen şu an 6. sıraya gerilemiştir².

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de mide kanseri ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Ülkemiz verileri incelendiğinde mide kanseri nedeniyle ölüm oranları erkeklerde 5.84/100.000, kadınlarda ise 3.7/100.000 olarak bildirilmiştir¹⁵. Ortalama mide kanseri tanı yaşı ise 56'dır. Türkiye bu verilerle mide kanseri açısından Doğu ile Batı arasında bir geçiş bölgesi olarak yer almaktadır¹⁵.

Bu kötü seyirli hastalığın prognostik özelliklerini belirleyen başlıca etmenler dört grup halinde incelenebilir. Bunlardan ilki hasta ile ilişkili faktörlerdir. Bu grubun içinde hastanın yaşı, cinsiyeti, obezite durumu, sigara ve alkol kullanımı girmektedir^{21, 22, 23, 24, 25, 26}. Diğer bir etmen ise tümör ile ilişkili olan prognostik faktörlerdir. Bu grubun içerisinde tümörün makroskopik görünümü, büyüklüğü, lokalizasyonu, histolojik tipi, diferansiasyon derecesi, perinöral ve vasküler tutulumu ve özellikle tümörün evresidir^{313, 314, 376, 377, 378, 379, 380}. Bu hastalıkta prognozu belirleyen 3 faktör ise tedavi ile ilişkili olan faktörlerdir. Burada yer alan faktörler yapılan cerrahi, negatif ya da pozitif cerrahi sınırların bulunuşu, yeterli lenf nodu örneklemesinin yapılmış olması, cerrahi tedavi sonrası uygun evreye göre uygun adjuvan tedavinin uygulanmış olması gelir^{114, 115, 116}. Son olarak da güncel çalışmalarda tümörün genetik ve biyolojik parametreler ile ilişkisi incelenmiş ve bu grup ta hala belirsizliğini koruyan birçok nokta mevcuttur.

Biz bu hastalık için özellikle bireysel prognostik faktörlerinin belirlenmesi ve bu bilgiler ışığında bireysel tedavilerin planlanması gerektiğine inanmaktayız. Bu amaçla da

normal dokudan tümörlü dokuya gidişte ve hatta tümörün saldırganlığını belirlemede (metastaz yeteneği, kemoterapi direnci vb.) genetik faktörlerin ve bunların ürünleri olan proteinlerin tedavide hedeflenebilir bölgeler olduğunu ve mevcut prognostik bilgilere katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri, tümörün histopatolojik özellikleri, 2 yıllık sağ kalım ve genel sağ kalım ile mTOR arasında herhangi bir ilişki gözlenmedi.

Hastalarımızı genç ve ileri yaş olarak sınıflandırdığımızda, çalışma grubumuzu 60 yaşın üzerinde ve altındaki hastalar olarak iki gruba ayırdık. 60 yaş altında toplam 20 (%50) hastanın 17(%85)'sinde mTOR ekspresyonu negatif, 3(%15)'ünde mTOR ekspresyonu pozitif idi. 60 yaş üzerinde 20 (%50) hastanın 16(%80)'sinde mTOR ekspresyonu negatif, 4(%20)'ünde mTOR ekspresyonu pozitif idi. Hasta yaşı ile mTOR ekspresyonu arasında herhangi bir ilişki gözlenmedi (P:0,677). Literatür taramasında bu yönde bir ilişki bulunmamaktadır³⁸³.

Hastalarımız cinsiyetlerine göre, erkek ve kadın olma üzere iki gruba ayrıldı. Bilindiği üzere mide kanseri erkeklerde daha sık görülmekte, fakat prognoz açısından cinsiyet farklılığı gözlenmemekteydi. Çalışma hastalarımızda da literatüre uyumlu olarak mTOR ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmadı³⁸³.

Çalışmamızda mTOR ekspresyonu ile TNM evreleme sistemindeki T evresi, N evresi, genel TNM evresi perinodal invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör gradı, tümör histolojisi, tümör lokalizasyonu 2 yıllık sağ kalım, genel sağ kalım arasında herhangi bir ilişki gözlenmedi.

Literatür taramasında Min L.³⁸³ ve arkadaşlarının çalışmasında artmış mTOR ekspresyonu ile T evresi, N evresi, genel TNM evresi arasında bir ilişkiden bahsedilmektedir. Min L.³⁸³ ve arkadaşlarının sonuçları prelinik bilgiler ile uyumludur. Çalışmamız sonuçlarında bu bulgulara ulaşılamamasının ana nedeninin Min L.³⁸³ ve arkadaşlarının çalışmasında mTOR ekspresyonunun fazla olduğu hastaların, özellikle evre III ve IV hastalığa sahip mide kanserleri olduğu oysa bizim çalışmamızda ise hastaların özellikle erken evre ve lokal ileri evre hastalar (evre I-II-III) olması olabilir. Bu bağlamda düşünülürse mTOR ekspresyon artışı mide kanserlerinde belki de geç dönemde etkin hale geliyor olabilir. Ayrıca

mTOR bakılan hasta popülasyonunun genetik farklılıklarında bu farklı sonuçlara sebep olması muhtemeldir. Ek olarak teknik nedenlerinde bu ilişkiyi göstermede etmen olabileceği açıktır.

Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri, tümörün histopatolojik özellikleri, 2 yıllık sağ kalım ve genel sağ kalım ile PTEN ekspresyon kaybı arasında herhangi bir ilişki gözlenmedi.

Hastalarımızı genç ve ileri yaş olarak sınıflandırdığımızda, çalışma grubumuzu 60 yaşın üzerinde ve altındaki hastalar olarak iki gruba ayırdık. 60 yaş altında toplam 20 (%50) hastanın 11(%55)'inde PTEN ekspresyonu negatif, 9 (%45)'ünde mTOR ekspresyonu pozitif idi. 60 yaş üzerinde 20 (%50) hastanın 13(%65)'ünde PTEN ekspresyonu negatif, 7(%35)'sinde PTEN ekspresyonu pozitif idi. Hasta yaşı ile PTEN ekspresyonu arasında herhangi bir ilişki gözlenmedi (P:0,519). Literatür taramasında bu yönde bir ilişki bulunmamaktadır³⁸³.

Lee H.³⁸⁴ ve arkadaşları 329 hastalık popülasyonda mide kanserinde prognostik değeri olabileceğini düşündükleri tümör süpresör genler ve onların protein tabiatındaki ürünlerini incelemişler. Tümör süpresör gen olarak inceledikleri PTEN'in prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında kötü prognostik faktör olarak gösterilen PTEN ekspresyon kaybının multivariate analiz sonuçlarında TNM evresi, lenfovasküler invazyon, tümör gradı ve benzeri prognostik faktörlerden bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.

Min L.³⁸³ ve arkadaşlarının çalışmasında da PTEN ekspresyon kaybının T evresi , lenf nodu tutulumu, tümör gradı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Fei G.³⁸⁵ ve arkadaşları çalışmalarında gastroskopi yapılan hastaların endoskopik biyopsi materyallerinde PTEN ekspresyon durumuna bakmışlar ve mide kanserli hastaların biyopsi materyallerinde PTEN ekspresyon kaybı gözlemişlerdir.

Benzer şekilde dizayn edilen Yang Z.³⁸⁶ ve arkadaşlarının 179 hastalık çalışmalarında mide doku örnekleri incelemiş. Bu doku örnekleri içinde normal mide mukozası, kronik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve mide kanseri dokuları mevcuttur. PTEN immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş. PTEN proteininin gastrik kanserli dokuda, norma mide dokusu, kronik gastritli doku, intestinal metaplazili dokuya göre anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Fakat çalışmada hastaların klinikopatolojik hiçbir özelliği ile PTEN ekspresyon kaybı arasında korelasyon saptanmamıştır.

Bir başka benzer çalışmada Yang L.³⁸⁷ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 184 hastanın endoskopik biyopsi sonuçlarını incelenmiştir. Bu biyopsi sonuçlarının içerisinde normal mukoza dokusu, intestinal metaplazi ve gastrik karsinom vardı. Maliğn ya da non-maliğn tüm endoskopik biyopsi materyallerinden PTEN ekspresyonuna immünohistokimya yöntem ile bakılmıştır. PTEN ekspresyonu ile tümör evresi, lenf nodu tutulumu, tümör histolojisi karşılaştırılmış. PTEN ekspresyonu, normal mucosa %100 iken, intestinal metaplazili dokuda %98,5 displazili dokuda %66,7 ve mide kanserli dokuda %47,8 olduğunu gözlenmiştir. İleri evre mide kanserinde de erken evre mide kanserine göre PTEN ekspresyon kaybı daha fazla olduğu gösterilmiştir (erken evrede %42,9 PTEN ekspresyon kaybı, ileri evrede % 67.6 PTEN ekspresyon kaybı var $P<0.01$). Çalışmalarında lenf nodu tutulumu olan hastalarda PTEN kaybının daha fazla olduğunu gözlemlerler (%40.3 vs %63.3, $P<0.01$). Ayrıca PTEN ekspresyon kaybının özellikle tümör histolojisi ile ilişkili olduğunu (diffüs tip adenokarsinomda % 41.5 PTEN kaybı, intestinal tip adenokarsinomda %57.8 PTEN kaybı var ($P<0.05$)) gözlemlerler.

Mina S.³⁸⁸ ve arkadaşları 180 mide kanserli hastada yaptıkları çalışmalarında PTEN delesyonunu bakmışlar ve 8 hastada (%4,4) PTEN delesyonu göstermişlerdir. Ve PTEN delesyonu ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki bulmuşlardır (%6.6); $p=0.041$).

Kang Y.³⁸⁹ ve arkadaşlarının çalışmasında 310 hastanın 62 sinde (%20) PTEN susturulması gözlenmiştir. Araştırmacılar PTEN susturulmasının promotör metilizasyon ile süpresyonuna bağlı olduğunu gösterdiler. PTEN susturulmasının lenfatik invazyon, T evresi, genel evre, saykalımı ile ilişkili buldular ($p < 0.001$). Sonuçta da PTEN susturulmasının promotör metilasyon ile sık görülen bir olay olduğu kanaatine vardılar.

Xuehua Z.³⁹⁰ ve arkadaşları çalışmalarında mide kanserli 151 hasta incelendi. Sonuçlarında PTEN ekspresyon kaybının tümör histoloji ve tümör evresi ile ilişkili olduğunu gözlemlerler. Fakat PTEN ekspresyon kaybı ile 3 yıllık sağ kalım, genel sağ kalım arasında ilişki bulamadılar. Yazar, PTEN ekspresyon kaybının ileri evre mide kanseri ile korale olduğu sonucuna varmıştır.

Preklinik verilere uygun olarak tümörde PTEN etkinlik kaybı beklenen bir durumdur. Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri, tümörün histopatolojik özellikleri, 2 yıllık sağ kalım ve genel sağ kalım ile PTEN ekspresyon kaybı arasında herhangi bir ilişki gösterilememesinin sebeplerinden birisi PTEN'deki etkinlik kaybının sadece ekspresyon kaybı ile belirlenemeyeceği, olaya PTEN gen delesyonlarının, mutasyonlarının da dahil

olabileceği olabilir. Ayrıca literatürdeki çalışmaların çoğunda da belirtildiği gibi PTEN ekspresyon kaybı özellikle mide kanserinin ilerleyen dönemlerinde belirgin hale gelmektedir. Oysa bizim çalışmamızda hasta grubumuz özellikle erken evre ve lokal ileri evre (evre I-II-III) hasta grubundan seçilmiştir. Buda bir sebep olabilir. Ek olarak PTEN ekspresyon kaybının mide kanserli hastalardaki etkinliği konusunda literatürde çok az sayıda veri bulunmaktadır, verilerinde net sonuçlar yoktur ve birbirleri ile çelişkili sonuçlar gözlenmektedir.

Çalışma grubumuzun 2 yıllık hastalısız sağ kalım analizlerine bakıldığında prognoz ile ilişkili görülen parametreler; TNM evresindeki N tutulum durumu (P:0,000), genel TNM evresi(P:0,034), perinodal invazyon (P:0,026), perinöral invazyon(P:0,001) olarak gözlenmektedir. Ayrıca lenfovasküler invazyonunda prognoz ile ilişkisi olabileceği istatistik anlama ulaşmamasına rağmen bu yönde bir trend gözlenmektedir (P:0,053). Bu bulgular mide tümöründeki genel prognostik faktör bilgilerimiz ile uyumaktadır.

ÖZET

Pİ3K-AKT-mTOR yolağı farklı kanser türlerinde hücre büyümesi, tümör oluşumu ve tümör invazyonuna sebep olan bir yolaktır. PTEN bu yolda esasa olarak tümör invazyonunu ve metastazını inhibe eden inhibitör bir gendir. Bu çalışmanın asıl amacı mide kanseri ilerlemesinde Pİ3K-AKT-mTOR yolağının rolünü araştırmaktır.

Anahtar kelimeler: mide kanseri, mTOR, PTEN, immünohistokimya

MATERYAL METOT

Bu çalışmada mide kanserli 40 hastadan elde edilen parafin bloklardan immünohistokimyasal yöntem ile bakılan mTOR ve PTEN ekspresyonu araştırıldı. Parafin blokları İstanbul Bilim Üniversitesinde ameliyat edilmiş mide kanserli hastalardan elde edildi. mTOR ekspresyonu asıl olarak hücre toplazmasına lokalize iken, PTEN ekspresyonu asıl olarak çekirdeğe lokalize idi. 40 mide kanserli hastalardan elde edilen kesitlerde immünohistokimyasal boyama ile mTOR ve PTEN antijen ekspresyonu, tümör histoloji, AJCC evreleme sistemine göre değerlendirmeye alındı .

SONUÇ

Hastalarımızda pozitif mTOR ekspresyon oranı %17,5 (7/40) idi. Pozitif PTEN ekspresyon oranı %40 (16/40) idi . mTOR ve PTEN ekspresyon pozitifliği ile hücre farklılaşması, lenf nodu metastazı, T evresi, klinik evreleme, cinsiyet, yaş, metastaz ile ilişki bulunamadı. Ayrıca iki yıllık hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım ile mTOR ve PTEN ekspresyonları ilişkisiz olarak bulundu.

SUMMARY

The phosphoinositide-3 kinase (PI3K)-AKT-mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway is a cellular pathway involved in cell growth, tumorigenesis and cell invasion which is frequently activated in various types of cancer. The tumor suppressor gene phosphatase and tensin homolog (PTEN) is essential in this pathway for inhibiting tumor invasion and metastasis. The aim of the present study was to explore the involvement of the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway in the progression of human gastric cancer.

Keywords: gastric carcinoma, mTOR, PTEN, immunohistochemistry

Materials and methods

Immunohistochemical staining was performed to detect the expression of mTOR and PTEN in paraffin-embedded gastric tissue sections obtained from 40 patients with gastric cancer. Paraffin-embedded sections were obtained from patients with gastric cancer who had undergone surgery at İstanbul Bilim University. The expressed mTOR was mainly distributed in the cytoplasm, while PTEN was mainly localized to the nucleus. The expression of the mTOR and PTEN antigens was assessed by immunohistochemical staining in sections obtained from 40 gastric cancer patients with various histological diagnoses and pathological staging according to the AJCC handbook.

Results

Positive mTOR expression was observed in tumor cells in %17,5 (7/40) of the gastric cancer patients. Positive PTEN expression was observed in tumor cells in %40 (16/40) of the gastric cancer patients. The expression of mTOR and PTEN had not significant positive correlation with differentiation, lymph node metastasis, T staging, clinical staging gender, age and metastasis. mTOR and PTEN expression was not significantly associated with 2-year survival or overall survival rates.

REFERANSLAR:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics CA Cancer J Clin 2011;61:69-90. [PMID: 21296855]
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-36
3. Anderson WFC, Fraumeni FJ, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. JAMA 2010;303(17):1723. [PMID: 20442388]
4. Keeney S, Bauer TL. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Surg Oncol Clin N Am 2006;15(4):687. [PMID: 17030267]
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74. [PMID: 15761078]
6. Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. J Gastroenterol 45;(1):1.
7. McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, et al. Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. Int J Cancer 1980;25(4):431. [PMID: 7372370]
8. Stadlander CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. Carcinogenesis 1999;20(12):2195. [PMID: 10590210]
9. Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, et al. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control 1999;10(1):77. [PMID: 10334646]
10. Dunn JE. Cancer epidemiology in populations of the United States—with emphasis on Hawaii and California—and Japan. Cancer Res 1975;35(11 Pt. 2):3240. [PMID: 1192400]
11. Gregorio DI, Flannery JT, Hansen H. Stomach cancer patterns in European immigrants to Connecticut, United States. Cancer Causes Control 1992;3(3):215. [PMID: 1610968]
12. Wilkinson NW, Howe J, Gay G, et al. Differences in the pattern of presentation and treatment of proximal and distal gastric cancer: results of the 2001 gastric patient care evaluation. Ann Surg Oncol 2008;15(6):1644. [PMID: 18392661]

13. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, et al. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(7):1945. [PMID: 19531677]
14. Mungan Z, Durakoglu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin değişen sıklığı. *Turk J Gastroenterol*.1999;10(supp2):4.
15. Yal cin S. Gas tric can cer in Tur key-a bridge bet we en west and East. *Gas tro in test Can cer Res* 2009;3(1):29-32.
16. Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, et al. The significance of cagA(+) *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis. *Gut* 2001;49(3):341. [PMID: 11511554]
17. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52(24):6735. [PMID: 1458460]
18. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombi an migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970;44(2):297. [PMID: 11515071]
19. Ma JL, Zhang L, Pan KF, et al. [*Helicobacter pylori* and the progression of gastric cancer: a 10-year cohort study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85(39):2758. [PMID: 16324316]
20. Vincent T. DeVita. Cancer of the Stomach. İn: Itzhak A, editör. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health; 2011. p.925
21. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2867. [PMID: 19427197]
22. Bertuccio P, Praud D, Chatenoud L, et al. Dietary glyceimic load and gastric cancer risk in Italy. *Br J Cancer* 2009;100(3):558. [PMID: 19190635]
23. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121(6):1286. [PMID: 11729107]
24. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(11):825. [PMID: 10080844]

25. Gonzalez CA, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003;107(4):629.
26. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut* 59;(1):39
27. Tian W, Zhao Y, Liu S, Li X, et al. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(6):288. [PMID: 20386312]
28. Laurén P. The Two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31. [PMID: 21411630]
29. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953;1(4814):799. [PMID: 13032504]
30. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(3):354. [PMID: 16489633]
31. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(9):2373. [PMID: 10483994]
32. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784. [PMID: 11556297]
33. Kato M, Asaka M, Shimizu Y, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and the prevalence, site and histological type of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 1):85. [PMID: 15298611]
34. Nobuta A, Asaka M, Sugiyama T, et al. *Helicobacter pylori* infection in two areas in Japan with different risks for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 1:1. [PMID: 19583990]
35. Matysiak-Budnik T, Megraud F. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Eur J Cancer* 2006;42(6):708. [PMID: 16556496]
36. Naja F, Kreiger N, McKeown Eyssen G, et al. Bioavailability of Vitamins E and C: Does *Helicobacter pylori* Infection Play a Role? *Ann Nutr Metab* 56;(4):253.

37. Enroth H, Kraaz W, Engstrand L, et al. *Helicobacter pylori* strain types and risk of gastric cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(9):981. [PMID: 11008919]
38. Gao L, Michel A, Weck MN, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk: evaluation of 15 *H. pylori* proteins determined by novel multiplex serology. *Cancer Res* 2009;69(15):6164. [PMID: 19602590]
39. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007;10(2):75. [PMID: 17577615]
40. Hernandez-Ramirez RU, Galván-Portillo MV, Ward MH, et al. Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico City. *Int J Cancer* 2009;125(6):1424. [PMID: 19449378]
41. Jacob P, Walsh L, Eidemuller M. Modeling of cell inactivation and carcinogenesis in the atomic bomb survivors with applications to the mortality from all solid, stomach and liver cancer. *Radiat Environ Biophys* 2008;47(3):375. [PMID: 18481074]
42. Truong BX, Mai VT, Tanaka H, et al. Diverse characteristics of the CagA gene of *Helicobacter pylori* strains collected from patients from southern Vietnam with gastric cancer and peptic ulcer. *J Clin Microbiol* 2009;47(12):4021. [PMID: 19846630]
43. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):111. [PMID: 11979413]
44. Fisher SG, Davis F, Nelson R, et al. A cohort study of stomach cancer risk in men after gastric surgery for benign disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(16):1303. [PMID: 8340942]
45. Lewin J.K.A., H.D., *Gastrointestinal tract: Stomach*. In: Juan R, editor. *Surgical Pathology*. Mosby, 2004.
46. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):1932; quiz 1938.
47. Luminari S, Cesaretti M, Marcheselli L, et al. Decreasing incidence of gastric MALT lymphomas in the era of anti-*Helicobacter pylori* interventions: results from a population-based study on extranodal marginal zone lymphomas. *Ann Oncol* 21;(4):855.

48. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004;306(5701):1568. [PMID: 15567866]
49. Stoicov C, Saffari R, Cai X, et al. Molecular biology of gastric cancer: Helicobacter infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling. *Gene* 2004;341:1. [PMID: 15474284]
50. Stoicov C, Li H, Carlson J, Houghton J. Bone marrow cells as the origin of stomach cancer. *Future Oncol* 2005;1(6):851. [PMID: 16556065]
51. Li HC, Stoicov C, Rogers AB, Houghton J. Stem cells and cancer: evidence for bone marrow stem cells in epithelial cancers. *World J Gastroenterol* 2006;12(3):363. [PMID: 16489634]
52. Avital I, Moreira AL, Klimstra DS, et al. Donor-derived human bone marrow cells contribute to solid organ cancers developing after bone marrow transplantation. *Stem Cells* 2007;25(11):2903. [PMID: 17344444]
53. Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, et al. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. *Gastric Cancer* 13;(1):11.
54. Takaishi S, Okumura T, Tu S, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009;27(5):1006. [PMID: 19415765]
55. Borrmann R. Geschwülse des Magens. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie IV/I*. Berlin: Julius Springer; 1928; pp:68-87
56. Ming SC. The classification and significance of gastric polyps. *Monogr Pathol* 1977;(18):149
57. Bearzi I, Ranaldi R. Early gastric cancer: a morphologic study of 41 cases. *Tumori* 1982;68(3):223. [PMID: 7135488]
58. Machado JC, Soares P, Carneiro F, et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 1999;79(4):459. [PMID: 10211998]
59. Soga K, Ichikawa D, Yasukawa S, et al. Prognostic impact of the width of subserosal invasion in gastric cancer invading the subserosal layer. *Surgery* 147;(2):197.
60. Zininger MM. Extension of gastric cancer in the intramural lymphatics and its relation to gastrectomy. *Am Surg* 1954;20(9):920. [PMID: 13189073]

61. Zininger MM, Collins WT. Extension of Carcinoma of the Stomach into the Duodenum and Esophagus. *Ann Surg* 1949;130(3):557. [PMID: 18148264]
62. Kakeji Y, Tsujitani S, Baba H, et al. Clinicopathologic features and prognostic significance of duodenal invasion in patients with distal gastric carcinoma. *Cancer* 1991;68(2):380. [PMID: 2070336]
63. Nogueira AM, Silva AC, Paiva EB, Carvalho SP, Salles PG. Distal gastric carcinoma with duodenal invasion: histopathologic study and review of the literature [in Portuguese]. *Arq Gastroenterol* 2000;37(3):168. [PMID: 11236269]
64. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg* 2007;246(1):1. [PMID: 17592282]
65. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240(5):808. 78
66. Namieno T, Koito K, Higashi T, et al. General pattern of lymph node metastasis in early gastric carcinoma. *World J Surg* 1996;20(8):996. [PMID: 8798355]
67. Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, et al. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989;210(5):596. [PMID: 2818028]
68. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87(2):236. [PMID: 10671934]
69. Zacherl J, Zacherl M, Scheuba C, et al. Analysis of hepatic resection of metastasis originating from gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2002;6(5):682. [PMID: 12399057]
70. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, et al. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery* 2003;133(5):507. [PMID: 12773978]
71. Classic articles in colonic and rectal surgery. George Blumer, M.D.: The rectal shelf. *Dis Colon Rectum* 1980;23(6):445.
72. Kong SH, Park DJ, Lee HJ, et al. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(1):1. [PMID: 15020656]

73. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218(5):583. [PMID: 8239772]
74. Axon A. Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(4):697. [PMID: 16997154]
75. 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(4):491. [PMID: 7424938]
76. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14(8):1149. [PMID: 18300338]
77. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987;82(3):439. [PMID: 3548347]
78. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992;79(12):1364. [PMID: 1336701]
79. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg* 1979;138(5):703. [PMID: 386813]
80. Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 1990;65(5):1255. [PMID: 2302674]
81. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109(1):138. [PMID: 14735480]
82. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005;54(6):764. [PMID: 15888780]
83. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, et al. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996;348(9021):150. [PMID: 8684154]
84. Roderick P, Davies R, Raftery J, et al. Cost-effectiveness of population screening for *Helicobacter pylori* in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen* 2003;10(3):148. [PMID: 14561268]

85. Mason J, Axon AT, Forman D, et al. The cost-effectiveness of population *Helicobacter pylori* screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(3):559. [PMID: 11876711]
86. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19–9 and CA 72–4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999;57(1):55. [PMID: 10394126]
87. Park SH, Ku KB, Chung HY, et al. Prognostic significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen in patients with gastric adenocarcinomas. *Cancer Res Treat* 2008;40(1):16. [PMID: 19688060]
88. Liu H, Li YQ, Yu T, et al. Confocal endomicroscopy for in vivo detection of microvascular architecture in normal and malignant lesions of upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(1):56. [PMID: 18028347]
89. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2107. [PMID: 17513817]
90. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, et al. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1853. [PMID: 17357856]
91. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(3):512. [PMID: 20370729]
92. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009;100(3):205. [PMID: 19530124]
93. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 2001;92(3):634. [PMID: 11505409]
94. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005;46(10):1582. [PMID: 16204706]
95. Ott K, Fink U, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4604. [PMID: 14673049]

96. Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8(9):797. [PMID: 17693134]
97. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12(1):6. [PMID: 19390927]
98. Kim EY, Lee WJ, Choi D, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol*
99. Goldfarb M, Brower S, Schwaitzberg SD. Minimally invasive surgery and cancer: controversies part 1. *Surg Endosc* 24;(2):304. 130. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, et al. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 1997;225(3):262. [PMID: 9060581]
100. Muntean V, Mihailov A, Iancu C, et al. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18(2):189–195. [PMID: 19565050] .
101. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12(5):347
102. Conlon KC. Staging laparoscopy for gastric cancer. *Ann Ital Chir* 2001;72(1):33. [PMID: 11464493]
103. Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10(1):29. [PMID: 17334715]
104. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471. [PMID: 20180029]
105. American Joint Committee on Cancer Staging of Gastric Cancer, 2010-Definition of Tumor, Nodes, Metastasis [AJCC / UICC 7th edition]
106. American Joint Committee on Cancer Staging of Gastric Cancer, 2010—Definition of Tumor, Nodes, Metastasis [AJCC / UICC 7th edition]
107. Vincent T. DeVita. Cancer of the Stomach. In: Itzhak A, editor. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health; 2011. p.932

108. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):317. [PMID: 17094022]
109. Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, et al. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg* 2003;27(3):330. [PMID: 12607061]
110. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1(2):125. [PMID: 11957056]
111. Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, et al. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3647. [PMID: 14512396]
112. Aurello P, D'Angelo F, Rossi S, et al. Classification of lymph node metastases from gastric cancer: comparison between N-site and N-number systems. Our experience and review of the literature. *Am Surg* 2007;73(4):359. [PMID: 17439029]
113. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):775. [PMID: 12374661]
114. Sun Z, Zhu GL, Lu C, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol* 2009;20(5):897. [PMID: 19179553]
115. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88(4):921. [PMID: 10679663]
116. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after d2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):319. [PMID: 19050970]
117. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma—2nd English edition—response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. *Gastric Cancer* 2001;4(1):1

118. Sayegh ME, Sano T, Dexter S, et al. TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist? *Gastric Cancer* 2004;7(3):140. [PMID: 15449201]
119. Aikou T, Hokita S, Natsugoe S. Japanese Classification of Gastric Carcinoma (the 13th edition, June 1999): points to be revised [in Japanese]. *Nippon Rinsho* 2001;59(Suppl 4):159. [PMID: 11424372]
120. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85(11):1457. [PMID: 9823902]
121. Rudiger Siewert J, Feith M, Werner M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232(3):353. [PMID: 10973385]
122. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(4):751. [PMID: 17030271]
123. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 1994;10(1):12. [PMID: 8115781]
124. Peeters KC, Kattan MW, Hartgrink HH, et al. Validation of a nomogram for predicting disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Cancer* 2005;103(4):702. [PMID: 15641033]
125. Novotny AR, Schuhmacher C, Busch R, Kattan MW, Brennan MF, Siewert JR. Predicting individual survival after gastric cancer resection: validation of a U.S.-derived nomogram at a single high-volume center in Europe. *Ann Surg* 2006;243(1):74. [PMID: 16371739]
126. Strong VE, Song KY, Park CH, et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg* 251;(4):640.
127. Vincent T. DeVita. Cancer of the Stomach. In: Itzhak A, editor. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health; 2011. p.933
128. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998;1(1):10

129. Kurihara M, Aiko T. The new Japanese classification of gastric carcinoma: revised explanation of “response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma.” *Gastric Cancer* 2001;4(1):9. [PMID: 11706628]
130. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma—2nd English edition—response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. *Gastric Cancer* 2001;4(1):1.
131. Kanehara ed. Japanese Research Society for Gastric Cancer: Japanese Classification Of Gastric Carcinoma. Vol 1st english ed. Tokyo: 1995:73.
132. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet* 1997;349(9067):1725. [PMID: 9193382]
133. Gotoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3(4):219.
134. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12(3):148. [PMID: 19890694]
135. Holscher AH, Drebber U, Mönig SP, et al. Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Ann Surg* 2009;250(5):791. [PMID: 19809298]
136. Matsumoto M, Natsugoe S, Ishigami S, et al. Lymph node micrometastasis and lymphatic mapping determined by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in pN0 gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131(6):630. [PMID: 12075175]
137. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004276
138. Jee YS, Hwang SH, Rao J, et al. Safety of extended endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection following the Japanese Gastric Cancer Association treatment guidelines. *Br J Surg* 2009;96(10):1157. [PMID: 19705373]
139. Kojima T, Parra-Blanco A, Takahashi H, et al. Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature. *Gastrointest Endosc* 1998;48(5):550; discussion 554. [PMID: 9831855]

140. Giovannini M, Bernardini D, Moutardier V, et al. Endoscopic mucosal resection (EMR): results and prognostic factors in 21 patients. *Endoscopy* 1999;31(9):698. [PMID: 10604609]
141. Oda I, Saito D, Tada M, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9(4):262. [PMID: 17235627]
142. Ida K, et al. multicenter collaborative prospective study of endoscopic treatment of early gastric cancer. *Dig Endos* 2004;16:295.
143. O-izumi H. Endoscopic resection for early gastric cancer. *Stomach & Intestine* 1991;26:289.
144. Fukase K, MATSUDA T, Suzuki M, Toda M, Okuyama Sakai J-I, et al. Evaluation of the efficacy of endoscopic treatment for gastric cancer considered in terms of long-term prognosis. A comparison with surgical treatment. *Digestive Endoscopy* 1994;6(3):241.
145. Fukase K, K.S., Evaluation of the efficacy of endoscopic treatment for early gastric cancer considered in terms of long-term prognosis more than 10 years - a comparison with surgical treatment. *Yamagata Med J* 2004;22(1):1.
146. Park IS, Lee YC, Kim WH, et al. Clinicopathologic characteristics of early gastric cancer in Korea. *Yonsei Med J* 2000;41(5):607. [PMID: 11079621]
147. Kim HS, Lee DK, Baik SK, et al. Endoscopic mucosal resection with a ligation device for early gastric cancer and precancerous lesions: comparison of its therapeutic efficacy with surgical resection. *Yonsei Med J* 2000;41(5):577. [PMID: 11079617]
148. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989;209(2):162. [PMID: 2644898]
149. Qureshi AP, Ottensmeyer CA, Mahar AL, et al. Quality indicators for gastric cancer surgery: a survey of practicing pathologists in Ontario. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1883. [PMID: 19421818]
150. Printz C. New AJCC cancer staging manual reflects changes in cancer knowledge. *Cancer* . 116(1):2.
151. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology: art I: clinical classification. *Jpn J Surg* 1981;11(2):127. [PMID: 7300058]

152. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(4):309. [PMID: 16574546]
153. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79(9-10):1522. [PMID: 10188901]
154. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(5):439. [PMID: 20409751]
155. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(3):303. [PMID: 15028313]
156. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2767. [PMID: 15199090]
157. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359(5):453. [PMID: 18669424]
158. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357(18):1810. [PMID: 17978289]
159. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-21. [PMID: 22226517]
160. 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(10):725. [PMID: 11547741]
161. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 303;(17):1729
162. Buyse ME, Pignon J. Meta-analyses of randomized trials assessing the interest of postoperative adjuvant chemotherapy and prognostic factors in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15s):4539.

163. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21(4):233. [PMID: 14648781]
164. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2702. [PMID: 17653801]
165. Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1818. [PMID: 8656250]
166. Brenner B, Shah MA, Karpeh MS, et al. A phase II trial of neoadjuvant cisplatin-fluorouracil followed by postoperative intraperitoneal floxuridine-leucovorin in patients with locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2006;17(9):1404. [PMID: 16788003]
167. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11. [PMID: 16822992]
168. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):4510.
169. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, et al. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer* 1989;60(5):739. [PMID: 2508737]
170. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343(8909):1309. [PMID: 7910321]
171. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):929. [PMID: 9869212]
172. Gunderson L, Willet G, Harrisson B, eds., et al. *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999

173. Abe M, Takahashi M, Ono K, et al. Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(6):1431. [PMID: 3198440]
174. Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE, et al. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg* 1993;165(1):178; discussion 186. [PMID: 8418695]
175. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *J Clin Oncol* 2011;29:No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: abs 4003
176. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-73.
177. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2774. [PMID: 15254045]
178. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1237. [PMID: 15718321]
179. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3953. [PMID: 16921048]
180. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemo therapy for advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD004064.
181. Vincent T. DeVita. Cancer of the Stomach. In: Itzhak A, editor. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health; 2011. p.946
182. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Deist T, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2009;27(15s):abstract 4540.

183. Vincent T. DeVita. Cancer of the Stomach. In: Itzhak A, editör. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health; 2011. p.947
184. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20(9):1529. [PMID: 19474114]
185. Di Cosimo S, Ferretti G, Fazio N, et al. Docetaxel in advanced gastric cancer—review of the main clinical trials. *Acta Oncol* 2003;42(7):693. [PMID: 14690154]
186. Vincent T. DeVita. Cancer of the Stomach. In: Itzhak A, editör. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health; 2011. p.948
187. Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2648. [PMID: 10894863]
188. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21(1):54. [PMID: 12506170]
189. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991. [PMID: 17075117]
190. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19(8):1450. [PMID: 18558665]
191. Kang Y-K, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666. [PMID: 19153121]

192. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547. [PMID: 20159816]
193. Shah MA, Stoller R, Shibata S, et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE). Poster session A Cancers of Esophagus and stomach abstract:46 *J Clin Oncol* 2010;28.
194. Pozzo C, Barone C, Szanto J, et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15(12):1773. [PMID: 15550582]
195. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1996. [PMID: 11956258]
196. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5201. [PMID: 17114652]
197. Nardi M, Azzarello D, Maisano R, et al. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J Chemother* 2007;19(1):85. [PMID: 17309856]
198. Cunningham D, Okines AF, Ashley S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36. [PMID: 18172173]
199. Vincent T, DeVita. Cancer of the Stomach. In: Itzhak A, editor. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health; 2011. p.950
200. Al-Batran SE, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1435.
201. Kang YK, Hartmann JT, Probst S, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666. [PMID: 19153121]

202. Catalano V, Graziano F, Santini D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer* 2008;99(9):1402-7. [PMID: 18971936]
203. Lee J, Lim T, Uhm JE, et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2007;18:886-91 [PMID: 17298958]
204. Thuss-Patience PC, Krezschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011 Jul 8 [Epub ahead of print]. [PMID: 21742485]
205. Park SH, Lim DH, Park K, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:supp abs 4004.
206. Park SH, DH Lim, Park K, ve ark. *J Clin Oncol* 2011; 29:.. SUPP abs 4004)
207. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009;27(18 Suppl): abstract LBA450.
208. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010;102(3):500. [PMID: 20068568]
209. Shah MA, Jhawer M, Ilson DH et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:868-74. [PMID: 21189380]
210. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. AVAGAST: s randomized, double blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:18(suppl):LBA4007.
211. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem D, ve ark. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3968-76. [PMID: 21844504]
212. Bang Y, Kang Y, Kang W, et al. Preliminary results from a phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer Suppl*, 2007;5:272.

213. Sun W, Powell W, O'Dwyer P, et al. A phase II study: Combination of surafenib with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced unresectable gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (ECOG 5203). *pro Am Soc Clin Oncol* 2008;26(15S):(#4535). [PMID: 21437164]
214. Okamoto I, Doi T, Ohtsu A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of RAD001 (everolimus) administered daily to Japanese patients with advanced solid tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(1):17. [PMID: 19783551]
215. Takiuchi H, E. al., Everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer: Final results of a multicenter Phase II study. *J Clin Oncol* 2010.) .
216. Doi T, Muro K, Boku N, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* . 28(11):1904.
217. Kerkar SP, Kemp CD, Duffy A, et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. *Trials* 2009;10:121. [PMID: 20030854]
218. Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. liver resection for metastatic gastric cancer. *HPB* 2010;12:589. [PMID: 20961366]
219. Urabe M, Sakakibara T, Daibo M, et al. Two cases of recurrent pulmonary metastasis resected after operation for gastric cancer. *Nippon Geka Hokan* 1996;65(1):22. [PMID: 8958698]
220. 220. Kemp CD, Kerkar KM, Ripley TR, Marquardt JU, Schrupp DS, Avital I. Pulmonary Resection for Metastatic Gastric Cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(11)1796. [PMID: 20881648]
221. Okajima K, Yamada S. [Surgical treatment of far-advanced gastric cancer]. *Gan No Rinsho* 1986;32(10):1203. [PMID: 2431172] 434. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88(2):358. [PMID: 10640968]
222. Xu DZ, Zhan YQ, Sun XW, et al. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10(18):2727. [PMID: 15309728]
223. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: A Multi-Institutional Study of 159 Patients Treated by Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2370. [PMID: 20336386]

224. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004;139(1):20. [PMID: 14718269]
225. Verwaal VJ, Kusamura S, Baratti D, et al. The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98(4):220. [PMID: 18726879]
226. Ekbohm GA, Gleysteen JJ. Gastric malignancy: resection for palliation. *Surgery* 1980;88(4):476. [PMID: 6158763]
227. Meijer S, De Bakker OJ, Hoitsma HF. Palliative resection in gastric cancer. *J Surg Oncol* 1983;23(2):77. [PMID: 6190045]
228. Butler JA, et al. Total gastrectomy in the treatment of advanced gastric cancer. *Am J Surg* 1989;158(6):602; discussion 604.
229. Bozzetti F, Doci P, Bignami P, et al. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. Rationale for a multimodal approach. *Ann Surg* 1987;205(3):264. [PMID: 3827362]
230. Bozzetti F, Bonfanti G, Audisio RA, et al. Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164(2):151. [PMID: 2433778]
231. Boddie AW Jr, McMurtrey MJ, Giacco GG, McBride CM. Palliative total gastrectomy and esophagogastrectomy: a reevaluation. *Cancer* 1983;51(7):1195. [PMID: 6186352]
232. Castaneda CA, Cortes-Funes H, Gomez HL, Ciruelos EM. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:751-9
233. Yuan TL, Cantley LC (2008) PI3K pathway alterations in cancer: Variations on a theme. *Oncogene* 27:5497–5510.
234. Engelman JA, Luo J, Cantley LC (2006) The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 7:606–619.
235. Katso R, kkenhaug K, Ahmadi K, et al. (2001) Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: Implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17:615–675.

236. Ikenoue T, Kanai F, Hikiba Y, et al. (2005) Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res* 65:4562–4567.
237. Mizoguchi M, Nutt CL, Mohapatra G, et al. (2004) Genetic alterations of phosphoinositide 3-kinase subunit genes in human glioblastomas. *Brain Pathol* 14:372–377.
238. Philp AJ, Campbell IG, Leet C, et al. (2001) The phosphatidylinositol 3'-kinase p85alpha gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors. *Cancer Res* 61:7426–7429.
239. Samuels Y, Velculescu VE (2004) Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. *Cell Cycle* 3:1221–1224.
240. Kang S, Denley A, Vanhaesebroeck B, et al. (2006) Oncogenic transformation induced by the p110beta, -gamma, and -delta isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:1289–1294.
241. Skolnik EY, Margolis B, Mohammadi M, et al. (1991) Cloning of PI3 kinase-associated p85 utilizing a novel method for expression/cloning of target proteins for receptor tyrosine kinases. *Cell* 65:83–90.
242. Zhao L, Vogt PK (2008) Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene* 27:5486–5496
243. Carpenter CL, Auger KR, Chanudhuri M, et al. (1993) Phosphoinositide 3-kinase is activated by phosphopeptides that bind to the SH2 domains of the 85-kDa subunit. *J Biol Chem* 268:9478–9483.
244. Shaw RJ, Cantley LC (2006) Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature* 441:424–430.
245. Cantley LC (2002) The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 296:1655–1657.
246. Alessi DR, James SR, Downes CP, et al. (1997) Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase Balph. *Curr Biol* 7:261–269.
247. Currie RA, Walker KS, Gray A, et al. (1999) Role of phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate in regulating the activity and localization of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1. *Biochem J* 337:575–583.
248. Majumder PK, Sellers WR (2005) Akt-regulated pathways in prostate cancer. *Oncogene* 24:7465–7474.

249. Duronio V (2008) The life of a cell: Apoptosis regulation by the PI3K/PKB pathway. *Biochem J* 415:333–344.
250. Hresko RC, Mueckler M (2005) mTOR.RICTOR is the Ser473 kinase for Akt/protein kinase B in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*
251. Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, et al. (2006) Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell* 22:159–168.
252. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. (2005) Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 307:1098–1101.).
253. Carracedo A, Pandolfi PP (2008) The PTEN-PI3K pathway: Of feedbacks and cross-talks. *Oncogene* 27:5527–5541.
254. Harrington LS, Findlay GM, Gray A, et al. (2004) The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin-PI3K signaling via regulation of IRS proteins. *J Cell Biol* 166:213–223.
255. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. (2006) mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 66:1500–1508.
256. Kevin DC, Ryan BC, Jeffrey AE. The PI3K Pathway As Drug Target in Human Cancer. *JCO* February 20, 2010 vol. 28 no. 6 1075-1083
257. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. (2004) High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 304:554.
258. Bader AG, Kang S, Vogt PK (2006) Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:1475–1479.
259. Li J, Yen C, Liaw D, et al. (1997) PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 275:1943–1947.
260. Shayesteh L, Lu Y, Kuo WL, et al. (1999) PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat Genet* 21:99–102.
261. Shoji K, Oda K, Nakagawa S, et al. (2009) The oncogenic mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in endometrial carcinomas. *Br J Cancer* 101:145–148.
262. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. (1997) Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 15:356–362.

263. Haas-Kogan D, Shalev N, Wong M, et al. (1998) Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. *Curr Biol* 8:1195–1198.
264. Myers MP, Pass I, Batty IH, et al. (1998) The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:13513–13518.
265. Han SY, Kato H, Kato S, et al. (2000) Functional evaluation of PTEN missense mutations using in vitro phosphoinositide phosphatase assay. *Cancer Res* 60:3147–3151.
266. Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. (1997) Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 16:64–67.
267. Sun X, Huang J, Homma T, et al. (2009) Genetic alterations in the PI3K pathway in prostate cancer. *Anticancer Res* 29:1739–1743.
268. García JM, Silva J, Peña C, et al. (2004) Promoter methylation of the PTEN gene is a common molecular change in breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 41:117–124.
269. Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D, et al. (2004) Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability-high sporadic colorectal cancers. *Cancer Res* 64:3014–3021.
270. Huang CH, Mandelker D, Schmidt-Kittler O, et al. (2007) The structure of a human p110alpha/p85alpha complex elucidates the effects of oncogenic PI3Kalpha mutations. *Science* 318:1744–1748.
271. Miled N, Yan Y, Hon WC, et al. (2007) Mechanism of two classes of cancer mutations in the phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit. *Science* 317:239–242.
272. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. (2007) A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 12:395–402.
273. Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K, et al. (2006) Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest* 116:2695–2706.

274. Isakoff SJ, Engelman JA, Irie HY, et al. (2005) Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells. *Cancer Res* 65:10992–11000.
275. Zhao JJ, Liu Z, Wang L, et al. (2005) The oncogenic properties of mutant p110alpha and p110beta phosphatidylinositol 3-kinases in human mammary epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:18443–18448.
276. Shekar SC, Wu H, Fu Z, et al. (2005) Mechanism of constitutive phosphoinositide 3-kinase activation by oncogenic mutants of the p85 regulatory subunit. *J Biol Chem* 280
277. Carpten JD, Faber AL, Horn C, et al. (2007) A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. *Nature* 448:439–444.
278. Davies MA, Stemke-Hale K, Tellez C, et al. (2008) A novel AKT3 mutation in melanoma tumours and cell lines. *Br J Cancer* 99:1265–1268.
279. Engelman JA, Settleman J (2008) Acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors during cancer therapy. *Curr Opin Genet Dev* 18:73–79.
280. Engelman JA, Chen L, Tan X, et al. (2008) Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med* 14:1351–1356.
281. Eichhorn PJ, Gili M, Scaltriti M, et al. (2008) Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235. *Cancer Res* 68:9221–9230.
282. Holbro T, Beerli RR, Maurer F, et al. (2003) The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8933–8938.
283. Moasser MM, Basso A, Averbuch SD, et al. (2001) The tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (“Iressa”) inhibits HER2-driven signaling and suppresses the growth of HER2-overexpressing tumor cells. *Cancer Res* 61:7184–7188.
284. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. (2005) Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 353:2012–2024.
285. Stommel JM, Kimmelman AC, Ying H, et al. (2007) Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. *Science* 318:287–290.

286. Lim KH, Counter CM (2005) Reduction in the requirement of oncogenic Ras signaling to activation of PI3K/AKT pathway during tumor maintenance. *Cancer Cell* 8:381–392.
287. Pacold ME, Suire S, Perisic O, et al. (2000) Crystal structure and functional analysis of Ras binding to its effector phosphoinositide 3-kinase gamma. *Cell* 103:931–943
288. Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, et al. (2001) Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: Implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17:615–675.
289. Rodriguez-Viciana P, Warne PH, Khwaja A, et al. (1997) Role of phosphoinositide 3-OH kinase in cell transformation and control of the actin cytoskeleton by Ras. *Cell* 89:457–467.
290. Salmena L, Carracedo A, Pandolfi PP (2008) Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell* 133:403–414.
291. Jia S, Liu Z, Zhang S, et al. (2008) Essential roles of PI(3)K-p110beta in cell growth, metabolism and tumorigenesis. *Nature* 454:776–779.
292. Wee S, Wiederschain D, Maira SM, et al. (2008) PTEN-deficient cancers depend on PIK3CB. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:13057–13062.
293. Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ, et al. Isolation of a Protein Target of the FKBP12-Rapamycin Complex in Mammalian Cells. *J Biol Chem* 1995;270:815-22.
294. Bjornsti M-A, Houghton PJ: The TOR pathway:a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:335-48.
295. Hay N, Sonenberg N: Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18:1926-45
296. Wullschleger S, Loewith R, and Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124:471-484.
297. Parsons DW, et al. Colorectal cancer: Mutations in a signalling pathway. *Nature* 2005;436:792.
298. Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin(TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004;23:3151-71.

299. Potter CJ, Pedraza LG, Xu T. Akt regulates growth by directly phosphorylating Tsc2. *Nat Cell Biol.* 2002;4:658-65.)
300. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR Signaling in Growth and Metabolism. *Cell* 2006;124:471-84
301. Beugnet A, Tee AR, Taylor PM, et al. Regulation of targets of mTOR(mammalian target of rapamycin) signalling by intracellular amino acid availability. *Biochem J* 2003;372:555-66.
302. Dancey J, Sausville EA. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:296-313.
303. Grunwald V, DeGraffenried L, Russel D, et al. Inhibitors of mTOR Reverse Doxorubicin Resistance Conferred by PTEN Status in Prostate Cancer Cells. *Cancer Res* 2002;62:6141-5.
304. Dudkin L, Dilling MB, Cheshire PJ, et al. Biochemical Correlates of Mtor inhibition by the Rapamycin Ester CCI-779 and Tumor Growth Inhibition. *Clinical Cancer Research.* 2001;7:1758-64.
305. Yu K, Toral-Barza L C, et al. Mtor, a novel target in breast cancer: the effect of CCI-779, an mtor inhibitor, in preclinical models of breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2001;8:249-58.).
306. Fischer P, Pantel P, Carducci MA, et al. Phase I study combining treatment with temsirolimus and sunitinib maMeetinglate in patients with advaced renal cell carcinoma. *ASCO Meeting Abstracts* 2008;26:16020.
307. Merchan JR, Lio G, Fitch, T, e al. Phase, I/II trial of CCI – 779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma: Rhase I safety and activity results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;5:5034.
308. Merchan JR, Pitot HC, Qin R, et al. Phase I/II trial of CCI 779 and bevacizumab in advanced renal cell carcinoma (RRC) : Safety and activity in RTKI refractory RRC patiens. *J Clins Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27:5039.
309. Bernard E, Joaquim B, Sylvie N, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. Presented in part at the 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 29 to June 2, 2009, Orlando, FL.

310. Kim KB, Davies MA, Papadopoulos NE, et al. Phase I/II study of the combination of sorafenib and temsirolimus in patients with metastatic melanoma. ASCO Meeting Abstracts 2009;27:9026.
311. Motzer RJ, Hudes GR, Curti BD, et al. Phase I/II Trial of Temsirolimus Combined With Interferon Alfa for Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:3958-64.
312. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271-81.
313. Carpenter JT, Roche H, Campone M, et al. Randomized 3-arm, phase 2 study of temsirolimus (CCI-779) in combination with letrozole in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. ASCO Meeting Abstract 2005;23:564.
314. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines version 2.2012 Updates: Kidney Cancer
315. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac – Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2003;349:847-58.
316. Cataneo-Davila A, Zuniga-Varga J, Correa-Rotter R, et al. Renal function outcomes in kidney transplant recipients after conversion to everolimus – based immunosuppression regimen with CNI reduction or elimination. *Transplant Proc*. 2009;41:4138-46
317. Huffman TA, Mothe-Satney I, Lawrence JC Jr. Insulin-stimulated phosphorylation of lipin mediated by the mammalian target of rapamycin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:1047-52
318. Kay A, Motzer R, Figlin R, et al. Updated data from a phase III randomized trial of everolimus (RAD001) versus PBO in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at the 2009 Genitourinary Cancers Symposium [Abstr278]
319. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Annals of Oncology*. 2008;19:1387-92.
320. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey J-N, Rashid A, Evans DB: One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35, 825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;28:3063-72.

321. Yao JC: Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:163-72.
322. Talamonti MS, Stuart KE, Yao JC: Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: how aggressive should we be? *ASCO Educational Book* 2004;206-18.
323. Yao JC, Lombard-Boha C, Baudin E, Kuol LK, Rougier P, Ruzsniwski P, Hoosen S, St Peter J, Haas T, Lebwohl D, Van Cutsem E, Kulke M, Hobday TJ, O'Dorisio TM, Shah MH, Cadiot G, Luppi G, Posey JA, Wiedenmann B, for the RADIANT-I Study Group: Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2009 in press.
324. Marianne E.P, John D.H, Eric B, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *THE LANCET* Volume 378, Issue 9808, 10–16 December 2011, Pages 2005–2012
325. James C, Yao M.D, Manisha H, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors *N Engl J Med* 2011; 364:514-523 February 10, 2011
326. Sara A. Hurvitz, Fabrice A, Howard A. et al. BOLERO-1: A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of everolimus in combination with trastuzumab and paclitaxel as first-line therapy in women with HER2-positive (HER2⁺), locally advanced or metastatic breast cancer (BC). *ASCO Annual Meeting Abstract* 2012; TPS648
327. José B, Mario C, Martine P, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer *N Engl J Med* 2012; 366:520-529)
328. Witzig E, Habermann T, Reeder C, Micallef I, Ansell S, Porrata L, Johnston P, LaPlant B, Kabat B, Zent C, Zeldenrust S, Inwards D, Colgan J, Cali T, Markovic S, Tun H: A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed non-Hodgkin lymphoma (NHL) and Hodgkin disease (HD). *Hematologica* 2009;94(suppl 2):436. Abstract 1081.
329. Johnston PB, Ansell SM, Colgan JP, et al. mTOR inhibition for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: promising single agent activity with everolimus (RAD001). *Blood* 2007;110. Abstract 2555.).
330. Owen A., Leslie P, Jane N. Et al. PILLAR-1: Preliminary Results of a Phase II Study of mTOR Inhibitor Everolimus In Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) Who Are Refractory or Intolerant to Bortezomib. December 6. 2010 ASH Annual Meeting

and Exposition , Oral and Poster Abstracts. Hall A3/A4 (Orange County Convention Center. Poster Board III-742

331. Tongyu L, Jun Z, Kamal B et al. PILLAR-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of adjuvant everolimus in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). 2012 ASCO Annual Meeting. Category: Lymphoma and Plasma Cell Disorders. Session Type and Session Title: General Poster Session, Lymphoma and Plasma Cell Disorders. Abstract No: TPS8118
332. Muro K, Boku N, Yamada Y, Nishina T, Doi T, Takiuchi H, Tajima T, Takahashi A, Fujita Y, Ohtsu A: Multicenter phase II study of RAD001 for previously treated metastatic gastric cancer (MGC): preliminary results. *J Clin Oncol* 2008;26. Abstract 4541.
333. Yamada Y, Doi T, Muro K, Boku N, Nishina T, Takiuchi H, Komatsu Y, Hamamoto Y, Ohno N, Fujita Y, Ohtsu A: Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer: main results. *ASCO 2009, Gastrointestinal Cancers Symposium* . Abstract 77.
334. VanCutsem E, Kun-Huei Y, Yung-Jue B, et al. Phase III trial of everolimus (EVE) in previously treated patients with advanced gastric cancer (AGC): GRANITE-1. *ASCO 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium Oral Abstract Session: Cancers of the Esophagus and Stomach, General Poster Session A: Cancers of the Esophagus and Stomach Abstract No:LBA3*
335. Kevin DC, Ryan BC, Jeffrey AE. The PI3K Pathway As Drug Target in Human Cancer. *JCO* February 20, 2010 vol. 28 no. 6 1075-1083
336. Vincent T. DeVita. Cancer of the Stomach. In: Itzhak A, editör. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health; 2011. p.1217
337. Ma WW, Adjei AA (2009) Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 59:111–137.
338. Garcia-Echeverria C, Sellers WR (2008) Drug discovery approaches targeting the PI3K/Akt pathway in cancer. *Oncogene* 27:5511–5526.
339. Garlich JR, De P, Dey N, et al. (2008) A vascular targeted pan phosphoinositide 3-kinase inhibitor prodrug, SF1126, with antitumor and antiangiogenic activity. *Cancer Res* 68:206–215.

340. Chiorean EG, Mahadevan D, Harris WB, et al. (2009) Phase I evaluation of SF1126, a vascular targeted PI3K inhibitor, administered twice weekly IV in patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 27(suppl):122s, abstr 2558
341. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM (2009) Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol* 27:2278–2287
342. Maira SM, Stauffer F, Brueggen J, et al. (2008) Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor with potent in vivo antitumor activity. *Mol Cancer Ther* 7:1851–1863
343. Serra V, Markman B, Scaltriti M, et al. (2008) NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations. *Cancer Res* 68:8022–8030
344. Crowder RJ, Phommaly C, Tao Y, et al. (2009) PIK3CA and PIK3CB inhibition produce synthetic lethality when combined with estrogen deprivation in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 69:3955–3962
345. LoRusso P, Markman B, Tabernero J, et al. (2009) A phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics of XL765, a PI3K/TORC1/TORC2 inhibitor administered orally to patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 27(suppl):146s, abstr 3502.
346. Blois J, Yuan H, Smith A, et al. (2008) Slow self-activation enhances the potency of viridin prodrugs. *J Med Chem* 51:4699–4707
347. Howes AL, Chiang GG, Lang ES, et al. (2007) The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, PX-866, is a potent inhibitor of cancer cell motility and growth in three-dimensional cultures. *Mol Cancer Ther* 6:2505–2514.
348. Smith A, Blois J, Yuan H, et al. (2009) The antiproliferative cytostatic effects of a self-activating viridin prodrug. *Mol Cancer Ther* 8:1666–1675.
349. Ihle NT, Lemos R Jr., Wipf P, et al. (2009) Mutations in the phosphatidylinositol-3-kinase pathway predict for antitumor activity of the inhibitor PX-866 whereas oncogenic Ras is a dominant predictor for resistance. *Cancer Res* 69:143–150.
350. Ihle NT, Paine-Murrieta G, Berggren MI, et al. (2005) The phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor PX-866 overcomes resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in A-549 human non-small cell lung cancer xenografts. *Mol Cancer Ther* 4:1349–1357

351. Wagner AJ, Von Hoff DH, LoRusso PM, et al. (2009) A first-in-human phase I study to evaluate the pan-PI3K inhibitor GDC-0941 administered QD or BID in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 27(suppl):146s, abstr 3501
352. Shapiro G, Kwak E, Baselga J, et al. (2009) Phase I dose-escalation study of XL147, a PI3K inhibitor administered orally to patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 27(suppl):146s, abstr 3500.
353. Chen JS, Zhou LJ, Entin-Meer M, et al. (2008) Characterization of structurally distinct, isoform-selective phosphoinositide 3'-kinase inhibitors in combination with radiation in the treatment of glioblastoma. *Mol Cancer Ther* 7:841–850.
354. Torbett NE, Luna-Moran A, Knight ZA, et al. (2008) A chemical screen in diverse breast cancer cell lines reveals genetic enhancers and suppressors of sensitivity to PI3K isoform-selective inhibition. *Biochem J* 415:97–110.
355. She QB, Chandarlapaty S, Ye Q, et al. (2008) Breast tumor cells with PI3K mutation or HER2 amplification are selectively addicted to Akt signaling. *PLoS One* 3:e3065.
356. Junttila TT, Akita RW, Parsons K, et al. (2009) Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell* 15:429–440.
357. Kevin D.C, Ryan B.C, Jeffrey A.E, et al. The PI3K Pathway As Drug Target in Human Cancer. *JCO* February 20, 2010 vol. 28 no. 6 1075-1083
358. Kanamori Y, Kigawa J, Itamochi H, et al. Correlation between loss of PTEN expression and Akt phosphorylation in endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:892–895.
359. Tamura M, Gu J, Matsumoto K, et al. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 1998;280:1614–1617
360. Gu J, Tamura M, Yamada KM. Tumor suppressor PTEN inhibits integrin and growth factor-mediated mitogen-activated protein (MAP) kinase signaling pathways. *J Cell Biol* 1998;143:1375–1383.
361. Wu X, Senechal K, Neshat MS, et al. The PTEN/MMAC1 tumor suppressor phosphatase functions as a negative regulator of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15587–15591.
362. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet* 2002;70:829–844.

363. Di Cristofano A, Kofsi P, Peng YF, Cordon-Cardo C, Elkon KB, Pandolfi PP. Impaired Fas response and autoimmunity in Pten^{+/-} mice. *Science* 1999;285(5436):2122. [PMID: 10497129]
364. Alimonti A, Carracedo A, Clohessy JG, et al. Subtle variations in Pten dose determine cancer susceptibility. *Nat Genet* 2010;42(5):454. [PMID: 20400965]
365. Carver BS, Tran J, Gopalan A, et al. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet* 2009;41:619. [PMID: 19396168]
366. King JC, Xu J, Wongvipat J, et al. Cooperativity of TMPRSS2-ERG with PI3-kinase pathway activation in prostate oncogenesis. *Nat Genet* 2009;41:524. [PMID: 19396167]
367. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997;275:1943. [PMID: 9072974]
368. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(11):924. [PMID: 10841828]
369. Robertson GP. Functional and therapeutic significance of Akt deregulation in malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24(2):273. [PMID: 15986137]
370. McMenamin M E, Soung P, Perera S, et al. Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. *Cancer Res.* 1999;59:4291-4296. [PMID: 10485474]
371. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid.* 2010 Jul;20(7):697-706. Review.
372. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-830. [PMID: 11073535]
373. Eng C. Genetics of Cowden syndrome: through the looking glass of oncology. *Int J Oncol* 1998;12:701-710. [PMID: 9472113]
374. Di Cristofano A, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell.* 2000 Feb 18;100(4):387-90. Review

375. Onate-Ocano LF, Aiello-Crocifolio V, Gallardo- Rincon D ve ark. Serum albümin as a significant prognostic factor for patients for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*.2007 Feb;14(2):381-9
376. Yokota T, Ishiyama S, Saito T ve ark. Is tumor size prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res*,2002 Nov-Dec;22(6B):3673-7
377. Adachi Y, Oshiro T, Mori M et al. Tumor Size as a Simple Prognosstic Indicator for Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol*,1997; 4(2):137-40.
378. Kajiyama Y, Tsuramaru M, Udagawa H ve ark. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia:pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol*, 1997 May;15(5):2015-21.
379. Pacelli F,Papa V,Caprino P ve ark. Poximal compared with distalgastric cancer:multivarate analysis of prognostic factors. *Am Surg* 2001 Jul;67(7):697-703.
380. Bilici A, Şeker M, Ustaalioglu BB ve ark. Prognostik significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2037-44.
381. Ucar E. Semerci E. Ustun H. ve ark. Prognostic volue of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer. *Adveces in Therapy* 2008;25(10):1075-1084.
382. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe*. 1987;8:138–140.
383. Min L, Huawer S, Lujun S. et al. Immunohistochemical expression of mTOR negatively correlates with PTEN expression in gastric carcinoma. *Oncol Lett*. 2012 December; 4(6): 1213–1218.
384. Lee H, Lee H, Kim H et al. Tumour suppressor gene expression correlates with gastric cancer prognosis. *J Pathol*. 2003 May;200(1):39-46.
385. Fei G, Ebert MP, Mawrin C et al. Reduced PTEN expression in gastric cancer and in the gastric mucosa of gastric cancer relatives. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Mar;14(3):297-303.
386. Yang Z, Yuan XG, Chen J et al. Reduced expression of PTEN and increased PTEN phosphorylation at residue Ser380 in gastric cancer tissues: A novel mechanism of PTEN inactivation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Apr 18.

387. Yang L, Kuang LG, Zheng HC et al. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2003 Jan;9(1):35-9.
388. Mina S, Bohn BA, Simon R et al. PTEN deletion is rare but often homogeneous in gastric cancer. *J Clin Pathol*. 2012 Aug;65(8):693-8. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200525. Epub 2012 May 25.
389. Kang YH, Lee HS, Kim WH et al. Promoter methylation and silencing of PTEN in gastric carcinoma. *Lab Invest*. 2002 Mar;82(3):285-91.
390. Xuehua Z, Xia Q, Maogui F. et al. Loss and reduced expression of PTEN correlate with advanced-stage gastric carcinoma. *Exp Ther Med*. 2013 January; 5(1): 57–64.