



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GASTRİK KANSERLERDE TROP2 EKSPRESYONUNUN
KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Dr. Ece DİKER TAŞKIN**

**Danışman
Prof. Dr. Meltem BAYKARA**

2023 -AFYONKARAHİSAR

**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**GASTRİK KANSERLERDE TROP2 EKSPRESYONUNUN
KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Ece DİKER TAŞKIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman;
Prof. Dr. Meltem BAYKARA**

**Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 21.TUS.006 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

AFYONKARAHİSAR-2023

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Gastrik Kanserlerde TROP2 Ekspresyonunun Klinik ve Prognostik Önemi

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Ece DİKER TAŞKIN

Tez Kabul Tarihi : 29.03.2023

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Meltem BAYKARA

İş bu çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

Başkan

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç Dr. Hacer DEMİR

Üye

Öğr. Üyesi Dr. Sinan KAZAN

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana sabırla yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Meltem Baykara başta olmak üzere bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, bu tezin oluşturulmasında büyük emekleri olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Çiğdem Özdemir'e, asistanlığım boyunca tecrübeleri ve bilgileriyle bana destek veren öğretim üyesi Sayın Dr. Sinan Kazan'a, tezimin yazımı süresince yardımını esirgemeyen Dr. Sena Ece Davarcı'ya ve asistanlık eğitimim süresince yanımda olan Dr. Oğuzhan Köse, Dr. Önder Buğra Kaynarca, Dr. Sultan Tatar, Dr. Eren Kılıçcıoğlu başta olmak üzere tüm hekim arkadaşlarıma, desteğini her zaman hissettiren ve bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan sabırla ve özveriyle yardımcı olan sevgili eşim Av. Mehmet Taşkın'a, hayatımdaki tüm başarılarda imzası olan ve her zaman yanımda olan, bugün olduğum kişi olmamı sağlayan, beni yetiştiren, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiren canım babam Cemalettin Diker, annem Kadriye Diker ve abim Cem Diker'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece DİKER TAŞKIN

AFYONKARAHİSAR, Mart 2023

GASTRİK KANSERLERDE TROP2 EKSPRESYONUNUN KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Ece Diker Taşkın

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi**

Mart, 2023

Danışman: Prof. Dr. Meltem Baykara

ÖZET

Amaç

TROP2 ekspresyonu birçok kanser tipinde araştırılmakta ve moleküler hedef olarak değerlendirilmektedir. Biz de kliniğimizde takipli olan opere gastrik kanserli hastalarda TROP2 ekspresyonunun oranını, klinik, patolojik parametrelerle ilişkisini ve prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem:

15.03.2012-01.03.2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda mide kanseri tanısı ile takipli total-subtotal gastrektomize olan 95 hastanın verileri retrospektif incelendi. 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların patoloji bloklarından alınan kesitlerde TROP2 antikoru immunhistokimyasal yöntemle incelenerek, literatüre uygun skorlama yapılarak değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışmamızda 56'sı (%67.5) erkek, 27'si (%32,5) kadın toplam 83 hasta değerlendirildi. Hastaların 43'ünde (%51.8) TROP2 pozitif, 40'ında (%48.2) negatifti. TROP2 ekspresyonu ile genel sağkalım (OS) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TROP2 pozitif hastaların medyan OS'si 13.89 ay (%95 CI 8.26 – 19.52), TROP2 negatif hastaların medyan OS'si 28.91 aydı (%95 CI 11.42 – 46.39). TROP2 pozitifliğinin OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu bulundu ($p=0.038$). TROP2 pozitif hastaların medyan hastalıksız sağkalım süresi (DFS) 11.89 ay (%95 CI 4.76 – 19.02), TROP2 negatif hastaların medyan DFS'si 43.37 aydı (%95 CI 0.00 – 64.59). TROP2 pozitif hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 5.19 ay (%95 CI 4.46 – 5.91), TROP2 negatif hastaların medyan PFS'si 5.29 aydı (%95 CI 3.60 – 6.97). TROP2 ile DFS ($p=0.116$) ve PFS ($p=0.874$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Tek değişkenli analizlerde OS ile TROP2 ekspresyonu ($p=0.041$), nüks varlığı ($p=0.000$), tanı yaşı ($p=0.000$), ECOG ($p=0.040$), evre ($p=0.000$), cerrahi sınır ($p=0.002$), tümör lokalizasyonu ($p=0.007$), tanı ve takipte metastaz durumu ($p=0.000$), karaciğer metastazı ($p=0.000$), periton metastazı ($p=0.012$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Çok değişkenli analizlerde TROP2 ekspresyonu ($p=0.018$), ECOG, evre,

cerrahi sınır ve karaciğer metastazıyla OS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç:

Çalışmamızda TROP2 pozitifliğinin gastrik kanserlerde OS'yi anlamlı şekilde kısalttığı ve bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmış olup TROP2'nin mide kanserleri için yararlı bir prognostik biyobelirteç olarak pratikte kullanılabileceğini ve mide kanserleri için umut verici bir terapötik hedef olabileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte TROP2'ye yönelik tedavilerin gastrik kanserlerde de kullanımının araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gastrik Kanser, Prognoz, Sağkalım, TROP2



CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TROP2 EXPRESSION IN GASTRIC CANCERS

Dr. Ece Diker Taşkın

**Afyonkarahisar University of Health Sciences Faculty of Medicine Department
of Internal Medicine Thesis**

March, 2023

Supervisor: Prof. Dr. Meltem Baykara

ABSTRACT

Objective: TROP2 expression is being investigated in many cancer types and evaluated as a molecular target. We aimed to investigate the rate of TROP2 expression, its relationship with clinical and pathological parameters, and its effect on prognosis in patients with operated gastric cancer followed up in our clinic.

Material – Method: The data of 95 patients who underwent total-subtotal gastrectomy with the diagnosis of gastric cancer in Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology between 15.03.2012 and 01.03.2021 were retrospectively analyzed. 83 patients were included in the study. In sections taken from the pathology blocks of the patients, TROP2 antibody was evaluated by immunohistochemical method and scored according to the literature.

Results: A total of 83 patients, 56 (67.5%) male and 27 (32.5%) female, were evaluated in our study. TROP2 was positive in 43 (51.8%) patients and negative in 40 (48.2%) patients. When evaluating the relationship between TROP2 expression and overall survival (OS), the median OS of TROP2 positive patients was 13.89 months (95% CI 8.26 to 19.52), and the median OS of TROP2 negative patients was 28.91 months (95% CI 11.42 to 46.39). TROP2 positivity was found to have a statistically significant effect on OS ($p=0.038$). The median disease-free survival (DFS) of TROP2-positive patients was 11.89 months (95% CI 4.76 to 19.02), while the median DFS of TROP2-negative patients was 43.37 months (95% CI 0.00 to 64.59). The median progression-free survival (PFS) of TROP2 positive patients was 5.19 months (95% CI 4.46 to 5.91), while the median PFS of TROP2 negative patients was 5.29 months (95% CI 3.60 to 6.97). There was no statistically significant relationship between TROP2 and DFS ($p=0.116$) and PFS ($p=0.874$). A statistically significant relationship was found in univariate analysis between OS and TROP2 expression ($p=0.041$), presence of recurrence ($p<0.0001$), age at diagnosis ($p<0.0001$), ECOG ($p=0.040$), stage ($p<0.0001$), surgical margin ($p=0.002$), tumor localization ($p=0.007$), metastasis status at diagnosis and follow-up ($p<0.0001$), liver metastasis ($p=0.000$), and peritoneal metastasis ($p=0.012$). In multivariate analyzes, statistically significant correlations were found between TROP2 expression ($p=0.018$), ECOG, stage, surgical margin, and liver metastasis and OS.

Conclusion: In our study, it was determined that TROP2 positivity significantly shortens OS in gastric cancers and is an independent prognostic factor. In conclusion, positive TROP2 expression in gastric cancers association with poor survival was clearly demonstrated in the present study. We suggest that TROP2 may be a useful prognostic biomarker and a promising therapeutic target for gastric cancers. Nevertheless, further studies are required to corroborate the clinical utility of TROP2 expression and TROP2-targeted therapies in gastric cancers.

Keywords: Gastric Cancer, Prognosis, Survival, TROP2



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet	iv
Abstract	v
İçindekiler	viii
Kısaltmalar.....	x
Tablolar dizini.....	xiii
Şekiller dizini.....	xiv
İçindekiler	
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Midenin Anatomisi.....	3
2.2. Midenin Histolojisi.....	4
2.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	4
2.4. Sınıflandırma.....	8
2.5. Patoloji ve Patogenez.....	9
2.6. Genetik Faktörler.....	11
2.7. Mide Kanserinin Klinik Özellikleri.....	16
2.7.1.Semptomlar.....	16
2.7.2. Görüntüleme ve Endoskopi.....	16
2.7.3. Tümör Yayılımı.....	17
2.8. TROP2 ve Gastrik Kanserler.....	18
2.9. TROP2 Ekspresyon Düzeyleri.....	20

2.10. Mide Kanserlerinde Evreleme, Sınıflandırma ve Prognoz.....	21
2.10.1. TNM Evrelemesi (AJCC/ UICC).....	22
2.10.2. Rezeksiyon Sınıflaması.....	25
2.10.3. Japon Evreleme Sistemi.....	25
2.10.4. Prognostik Faktörler.....	27
2.11. Tümör Belirteçleri.....	29
2.12. Biyobelirteç Testleri.....	29
2.13. Mide Kanserlerinde Tedavi.....	30
2.13.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi.....	30
2.13.2. Anrezektabl Mide Kanserinde Kemoradyoterapi.....	34
2.13.3. İnoperabl Lokal İleri Mide Kanseri Tedavisi.....	35
2.13.4. Metastatik Mide Kanserlerinde Tedavi.....	35
2.13.5. Hedefe Yönelik Tedaviler	38
2.13.6. Palyatif/ En İyi Destekleyici Bakım.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. İmmunhistokimyasal Yöntem.....	42
3.2. TROP2 İmmunhistokimyasal Yöntem.....	43
3.3. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇLAR.....	86
7. KAYNAKÇA.....	87

KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU:	5- Fluorourasil
ADC:	Anti drug conjugate
AJCC/UICC:	American Joint Committee on Cancer/ International Union Against Cancer
AFP:	Alfa feto protein
APC:	Adenomatöz poliposis coli
AREG:	Amphiregulin
ATM:	Ataksi Telenjektazi Mutated
ATP:	Adenozin trifosfat
B-hcG:	İnsan koryonik gonadotropin
BLM:	Bloom sendromu proteini
BMPR1A:	Bone morphogenetic protein receptor 1A
BRCA:	Breast Cancer
BSC:	Best supportive care
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CA 72-4:	Cancer antigen 72-4
CA 125:	Cancer antigen 125
CagA:	Cytotoxin associated gene A
CDH1:	E cadherin geni
CEA:	Carsinoembriogenic antigen
CI:	Confidence interval
CIN:	Chromosomal Instability
CPS:	Combined positive score
CRP:	C-reaktif protein
DFS:	Disease free survival
Dkk-3:	Dickkopf-3
DM:	Diabetes mellitus
DNAMT:	Deoksiribo nükleik asit metiltransferaz
EBV:	Ebstein-Barr Virüsü
EC:	Extracellular
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA:	Ethylendiamin tetraasetik asit

EGFR:	Epidermal growth factor receptor
EGP-1:	Epithelial glicoprotein-1
EMA:	European Medicine Agency
EMR:	Endoskopik mukozal rezeksiyon
EpCAM:	Anti-epithelial cell adhesion molecule
EUS:	Endoskopik ultrasonografi
FDA:	Food and Drug Administration
FGFR:	Fibroblast growth factor receptor
FISH:	Floresan insitu hibridizasyon
GA733-1:	Gastrointestinal tümör ilişkili antijen
GEJ:	Gastroeosophageal junction
Hc:	Hücre
HER2:	Human epidermal growth factor receptor
HIPEC:	Hypertermic intraperitoneal chemotherapy
H.Pylori:	Helicobacter Pylori
HR:	Hazard Ratio
HT:	Hipertansiyon
IARC:	International Agency for Research on Cancer
IC:	Intracellular
IGF1:	Insulin-like growth factor
İHK:	İmmunhistokimya
KAH:	Koroner arter hastalığı
KHAK:	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK:	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KRT:	Kemoradyoterapi
KT:	Kemoterapi
LAP:	Lenfadenopati
LDH:	Laktat dehidrogenaz
M1S1:	Membran komponent kromozom 1 yüzey marker 1
MBC:	Metastatic breast cancer
MLH1:	MutL homolog geni
MMR:	Mismatch repair
MRNA:	Messenger ribonukleik asit

MSH:	MutS homolog
MSI:	Microsatellit Instability
MTOR:	Mammarian target of rapamisin
NTRK:	Nörotropik tropomyozin ilişkili kinaz
OipA:	Outer inflammatory protein
PDL-1:	Programmed death ligand 1
PET-BT:	Pozitron emisyon tomografisi
PFS:	Progression free survival
PI3K:	Fosfatidilinositol 3-kinaz
PKC:	Protein kinaz c
PMS2:	Protein Mismatch repair System component homolog
PS:	Performans skoru
PTEN:	Protein tirozin fosfotaz ve tensin homologu
OS:	Overall survival
RT:	Radyoterapi
RUNX3:	Runt Related Transcription Factor
SG:	Sacitizumab govitecan
SMAD4:	Small mothers against decapentaplegic 4
STK11:	Serin/treonin kinaz
SVO:	Serebrovasküler olay
TACSTD2:	Tumor associated calcium signal transducer
TFF:	Trefoil factor family
TNBC:	Triple negative breast cancer
TNM:	Tümör, Nod, Metastaz
ToGA:	Trastuzumab for gastric cancer
TP53:	Tümör protein 53
TROP2:	Trofoblast hücre yüzey antijeni 2
VacA:	Vacuolating cytotoxin
VEGFR2:	Vascular endothelial growth factor 2
WBC:	White blood cell
WHO:	World Health Organisation

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Mide kanseri gelişiminde artmış riskle ilişkili faktörler.....	6
Tablo 2. Artmış mide kanseri riski ile ilişkili kalıtsal kanser..... yatkınlık sendromları	7
Tablo 3. AJCC/ UICC'ye göre mide kanseri için prognostik..... patolojik evreleme grupları	24
Tablo 4. Japon Mide Kanseri Sınıflaması lenf nodu grupları.....	26
Tablo 5. Japon Mide Kanseri Evre Gruplaması.....	26
Tablo 6. Hastaların Özellikleri.....	45
Tablo 7. Hastaların evrelerine göre dağılımları.....	48
Tablo 8. Hastaların metastaz özelliklerine göre dağılımı.....	49
Tablo 9. Hastaların kemoterapi ve radyoterapiye göre dağılımları.....	50
Tablo 10. Hastaların ek hastalık durumlarına göre dağılımları.....	52
Tablo 11. Hastaların demografik ve medikal özelliklerinin medyan,..... minimum ve maksimum değerleri	53
Tablo 12. Hastaların laboratuvar parametrelerinin medyan, minimum... ve maksimum değerleri	53
Tablo 13: TROP2 ile klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişki...	54
Tablo 14: Hastaların ex olma durumu ve ex nedenlerine göre dağılımları	63
Tablo 15. Genel sağkalımı etkileyen parametrelerin univaryant analizi...	65
Tablo 16: Genel sağkalımı etkileyen parametrelerin univariate..... cox regresyon analizi ile incelenmesi	73
Tablo 17: Genel sağkalımı etkileyen parametrelerin multivariate..... cox regresyon analizi ile incelenmesi	74
Tablo 18. Hastalıksız sağkalımı etkileyen parametrelerin..... univariate cox regresyon analizi ile incelenmesi	75
Tablo 19: Hastalıksız sağkalımı etkileyen parametrelerin..... multivariate cox regresyon analizi ile incelenmesi	77
Tablo 20: Progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin..... univariate cox regresyon analizi ile incelenmesi	78
Tablo 21: Progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin..... multivariate cox regresyon analizi ile incelenmesi	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: Mide kanseri gelişim adımları.....	10
Şekil 2. TROP2 yapısı.....	18
Şekil 3: Mide duvarının penetrasyon derinliğine dayalı.....	23
AJCC/UICC T evrelemesi tanımı	
Şekil 4: TROP2 pozitif ve negatif olan hastaların sayı ve.....	47
yüzdeleri	
Şekil 5: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skarlama...	55
örnekleri A ve B. Yaygınlık skoru:1 ve boyanma şiddet skoru:1 (x40 ve x100)	
Şekil 6: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skarlama...	56
örnekleri C ve D. Yaygınlık skoru:1 ve boyanma şiddet skoru:2 (x40 ve x100)	
Şekil 7: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skarlama...	57
örnekleri E ve F. Yaygınlık skoru:2 ve boyanma şiddet skoru: 1 (x40 ve x100)	
Şekil 8: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skarlama...	58
örnekleri G ve H. Yaygınlık skoru:2 ve boyanma şiddet skoru:2 (x40 ve x100)	
Şekil 9: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skarlama...	59
örnekleri I ve J. Yaygınlık skoru:2 ve boyanma şiddet skoru:3 (x40 ve x100)	
Şekil 10: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skarlama...	60
örnekleri K ve L. Yaygınlık skoru:3 ve boyanma şiddet skoru:2 (x40 ve x100)	
Şekil 11: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skarlama...	61
örnekleri M ve N. Yaygınlık skoru:3 ve boyanma şiddet skoru:3 (x40 ve x100)	
Şekil 12: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skarlama...	62
örnekleri O ve P. Yaygınlık skoru:4 ve boyanma şiddet skoru:3 (x40 ve x100)	
Şekil 13: Hastaların genel sağkalım süresi.....	63

Şekil 14: Hastaların TROP2 ekspresyonuna göre.....	68
sağkalım süreleri	
Şekil 15: Tanı anında evre I-II-III olan hastaların DFS süresi...	69
Şekil 16: TROP2 ekspresyonuna göre DFS süreleri.....	69
Şekil 17: Tanı anında metastatik hastaların PFS sağkalım süresi	70
Şekil 18: TROP2 ekspresyonuna göre PFS süreleri.....	70
Şekil 19: Tanıda evre I-II-III izlemde metastaz olan.....	71
hastaların TROP2 ekspresyonunları ve OS süreleri	
Şekil 20: Tanı anında metastatik hastaların TROP2.....	72
ekspresyonuna göre OS süreleri	



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, küresel bir sağlık sorunu olup her yıl dünyada 1 milyondan fazla kişi yeni tanı almaktadır.

Mide kanserinin yaygın risk faktörleri arasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, sigara içmek, fazla tuzlu beslenmek, herediter mide kanseri sendromuna yatkınlık yer alır (1). Son 5 yılda dünya çapında mide kanseri insidansı ve mortalitesinde düşüş olmasına rağmen, hala en sık görülen kanserler arasında 5. sırada ve kansere bağlı en sık ölüm nedenleri arasında 4.sırada yerini almaya devam etmektedir (1,2).

Mide kanseri insidans oranları, erkekler ve kadınlar arasında ve ülkeler arasında oldukça değişkendir. Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Ülkeler arasında en yüksek insidans oranları Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da gözlenirken, en düşük oranlar Kuzey Amerika ve Afrika'nın çoğu bölgesinde gözlenmektedir(3) .

Mide kanserinin tedavisinde cerrahi tek küratif yaklaşım olmasına rağmen, pre (neoadjuvan), post (adjuvan) veya perioperatif olarak kemoterapinin eklenmesi, sağkalım avantajı sağlamaktadır. Metastatik gastrik kanser tedavisinde sitotoksik monoterapi birinci basamak ajanlar (antimetabolitler, mikrotübül inhibitörleri, pirimidin analogları) veya bu ajanların ikili veya üçlü kombinasyonlarını içeren çeşitli tedavi seçenekleri vardır (4).

2007-2016 döneminde, mide kanserli hastaların 5 yıllık rölatif sağkalım oranı artmaya devam etmiştir ve aynı eğilim 2017-2021'de de gözlenmiştir. 2007–2011, 2012–2016 ve 2017–2021'deki 5 yıllık yaşa standardize edilmiş rölatif genel sağkalım oranları sırasıyla %38,3, %40,6 ve %42,9 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, bu olumlu gidişata rağmen, mide kanserli hastaların genel rölatif sağkalımı düşük bir seviyede kalmaktadır (5). Düşük sağkalım oranlarının birçok nedeni vardır. Çoğu vaka ileri evre hastalık sırasında tanı almakta ve bu durum; metastaz, yüksek intratümöral heterojenite ve kemoterapiye direnç gibi kötü sonuçlara yol açmaktadır.

Mide kanserinin, mevcut tedavi seçenekleri veya erken tanı stratejileri ile anlamlı bir şekilde kontrol altına alınamayan ölümcül bir hastalık olmaya devam ettiği açıktır (4). Bu nedenle yeni tedavi arayışları, yeni moleküler hedefler ve hedefe yönelik ajanlar için çalışmalar yapılmaktadır. Üzerinde en çok çalışma yapılan moleküllerden biri TROP2 molekülüdür.

TROP2 ekspresyonunun gastrik kanserlerin metastaz yeteneği ve kötü prognozla ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (6).

Biz bu çalışmada kliniğimizde takipli olan opere gastrik kanserlerde TROP2 ekspresyon oranını, TROP2 ekspresyonunun klinik, patolojik parametrelerle ilişkisini ve prognoz üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

TROP2 ekspresyon düzeylerinin tümörün histopatolojisi, boyutu, seroza invazyonu, lenfovasküler ve perinöral invazyon, tümörün lokalizasyonu, TNM evresi, izlemde lokal nüks ve metastaz gelişimi ile ilişkisi, hastalıksız ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisini araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Midenin Anatomisi

Midenin geniş bir kısmı göğüs kafesinin alt kısmı ile örtülü sol hipokondriyal bölgede yer alır. Bununla birlikte, midenin alt ve distal kısımları, karnın epigastrik ve umblikal üstü bölgesinde yer alır. Mide gerilebilir bir organdır. Yetişkinlerde ortalama kapasitesi 1,5 litredir. Mide yaklaşık olarak J şeklindedir, ancak bazı kişilerde enine uzanabilir (boynuz mide olarak bilinir). Midenin boyutu, şekli ve konumu kişinin duruşuna ve midenin doluluk durumuna göre oldukça değişkenlik gösterebilir.

Boş mide yassı olarak görünür. Ön ve arka yüzleri birbirinden büyük ve küçük kurvatur ile ayrılır. Küçük kurvatur midenin sağ üst sınırını, büyük kurvatur ise sol alt kenarını oluşturur. Midenin iki açıklığı (orifis) vardır. Proksimal olan, midenin özefagus ile bağlanır ve kardiyak orifis olarak adlandırılır. Distaldeki, midenin duodenum ile bağlandığı pilorik orifistir. Midenin kardiyak ve pilor orifislerine bitişik bölgeleri, sırasıyla kardias ve pilor olarak bilinir. Midenin ana bölümleri fundus, korpus ve pilor bölümüdür.

Midenin çeşitli bölümleri önemli fizyolojik ve histokimyasal farklılıklara sahiptir ve bunlar mide patolojilerinin tanısal yorumunda ve yönetiminde dikkate alınır.

Midenin fundusu, kardiyak orifis seviyesinin üzerinde yukarı doğru çıkıntı yapan kısımdır. Abdominal özefagusun solunda yer alır ve diyaframın sol kubbesi ile temas eder. Kardiyak orifisten midenin küçük kurvaturu boyunca olan yolun üçte ikisi, belirgin bir çentiktir, açılal çentik (incisura angularis) olarak adlandırılır. Midenin gövdesi, kardiyak orifisten incisura angularis seviyesine kadar uzanır. Midenin en geniş ve gerilebilir kısmıdır ve iç hattında hidroklorik asit (HCl) salgılayan parietal hücreleri içeren kısımdır. Midenin pilor kısmı incisura angularisten gastroduodenal bileşkeye kadar uzanır. Proksimalde pilor antrumunu ve distalde pilor kanalını içerir. Pilor kanalının distal ucu, pilor orifisin hemen proksimalinde yer alan ve kolayca hissedilebilen çok belirgin bir sfinkter kası halkasına sahiptir. Pilor sfinkterinin konumu, pilorun ön yüzeyi üzerinde dikey olarak uzanan prepilorik venin (Mayo'nun) varlığı ile gösterilir. Pilorik antrum, gastrik asit sekresyonunun hormonal fazından sorumlu olan gastrin hormonunu üretir.

Küçük kurvatur boyunca bağlı olan küçük omentum, midenin küçük kurvaturundan karaciğerin visseral yüzeyine uzanan çift katmanlı bir periton tabakasıdır. Küçük

kurvaturda, küçük omentumun iki yaprağı birbirinden uzaklaşır; midenin ön duvarını kaplayan ön yaprak ve arka duvara yapışan arka yaprağı oluşturur. Büyük kurvaturda, iki yaprak büyük omentumu oluşturmak için birleşir. Büyük omentum, büyük kurvaturdan bir önlük gibi sarkar. Küçük ve büyük omenta, kan damarlarını, lenfatikleri ve midenin sinir beslemesini içerir (7,8).

2.2. Midenin Histolojisi

Midenin Tabakaları (Mide Duvarının Katmanları):

1. Mukoza
 - Epitel (Kolumnar ve Glandular Epitel)
 - Bazal Membran (Bazal Lamina + Retiküler Lamina)
 - Lamina Propria
2. Muskularis Mukoza
3. Submukoza
4. Muskularis propria
5. Seroza (visseral periton)

2.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) GLOBOCAN'ın tahminlerine göre, dünya çapında 2020 yılında 1.089.103 yeni mide kanseri vakası görülmüştür (tüm kanser vakalarının %5,6'sını oluşturmaktadır)(9,10). GLOBOCAN 2020 tahminlerine göre, mide kanseri yaklaşık 800.000 ölüme neden olmuştur (tüm kanser ölümlerinin %7,7'sini oluşturmaktadır). Mide kanseri her iki cinsiyette de kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedeni olarak yer almaktadır. Tüm yeni vakaların ve mide kanserinden kaynaklanan tüm ölümlerin yaklaşık %75'i Asya'da rapor edilmektedir (10). Mide kanserinin 2040 yılına kadar yılda yaklaşık 1.8 milyon yeni vaka sayısına yükseleceği ve yaklaşık 1.3 milyon ölüme neden olacağı öngörülmektedir (11).

Doğu ve Batı ülkeleri arasında mide kanseri insidansında belirgin farklılık vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, beyaz ırk (Kafkas) nüfusunda mide kanseri riski; Asya ve Pasifik Adalıları, Amerikan Yerlileri ve Alaska Yerlileri, Afrikalı Amerikalılar ve Hispaniklere göre azalmış olarak görülmüştür. Japon ve Koreli Amerikalılarda ise özellikle yüksek oranda mide kanseri görülmektedir.

Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Asyalı hastalar, yaş, cinsiyet ve evreye göre değerlendirildiğinde, 5 yıllık sağkalımda %12 daha yüksek oran ile beyaz ırka göre daha iyi bir prognoza sahip olma eğilimindedir.

Çevresel risk faktörleri, mide kanseri insidansının coğrafi değişkenliği için en büyük faktör olarak kabul edilir. Mide kanseri insidansının yüksek olduğu bölgelerden gelen birinci jenerasyon göçmenler, yerleştikleri düşük insidanslı ülkelerdeki yerli nüfustan daha yüksek bir risk göstermektedir. Standardize edilmiş insidans oranları, hedef yerli nüfustan 1,08 ila 5,05 kat daha yüksektir. Aynı ülkelerden gelen ikinci jenerasyon göçmenler, birinci jenerasyon göçmenlerden daha düşük olmasına rağmen, yine de yerli nüfusa göre daha yüksek risk altındadır.

Diyet değişikliği ve kültürleşme düzeyi, mide kanseri riskini etkiler. Bu da, sonraki nesillerde riskin eşitlenmesini ve bunun farklı gruplarda farklı oranlarda meydana gelişini açıklar. Örneğin, Japon Amerikalılarda, Koreli Amerikalılara göre göç sonrası artmış kültür değişimi adaptasyonu nedeniyle gastrik kanser riskinde hızlı bir düşüş görülmektedir (12).

Mide kanseri, multifaktöriyel bir hastalıktır. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu, düşük sosyoekonomik durum, yüksek tuzlu ve tutsülenmiş gıda tüketimi ve düşük meyve ve sebze tüketimi gibi diyet faktörleri, lif alımı, tütün kullanımı, alkol kullanımı, düşük fiziksel aktivite, obezite, radyasyon, gastroözofageal reflü hastalığı, pozitif aile öyküsü ve kalıtsal yatkınlık gibi hem yaşam tarzı hem de çevresel risk faktörlerini içerir (10).

Kronik *H. pylori* enfeksiyonu, dünya çapında distal mide kanseri vakalarının yaklaşık %89'unu oluşturmaktadır ve mide kanserinin ana nedenidir. Mide kanserlerinin %10 kadarı; Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, otoimmün gastrit ve Menetrier hastalığı gibi daha az yaygın nedenlerle ilişkilendirilebilir.

H. pylori enfeksiyonlarının çoğu çocukluk döneminde edinilir ve tedavi edilmedikçe genellikle yaşam boyu sürer. Erişkinlerde *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansı birçok sanayileşmiş ülkede %50'yi geçmektedir ve yaygınlığında önemli bölgesel farklılıklar vardır. Orta ve Güney Amerika ile Asya ve Doğu Avrupa'nın bazı bölgelerinde, Kuzey Amerika, Avustralya ve Batı Avrupa'ya göre prevalans daha yüksektir (2).

Tablo 1: Mide Kanseri Gelişiminde Artmış Riskle İlişkili Faktörler (13)

Edinilmiş Faktörler
Nutrisyon • Yüksek tuz tüketimi • Yüksek nitrat tüketimi • Diyetle düşük A ve C vitamini • Tütsülenmiş, tuzlanmış gıdalar • Soğutma eksikliği (gıdaların buzdolabında saklanmaması) • Kötü içme suyu (kuyu suyu) Mesleki • Kauçuk işçileri • Kömür işçileri Sigara kullanımı Helicobacter pylori enfeksiyonu Epstein-Barr virüs enfeksiyonu Radyasyon maruziyeti Benign mide ülseri için mide ameliyat öyküsü Mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması için tedavi öyküsü
Genetik Faktörler
A kan grubu Pernisiyöz anemi Bilinen genetik faktörleri olmayan aile öyküsü (birinci derece akrabada mide kanseri varlığı) Hereditör diffüz mide kanseri (CDH1 mutasyonu) Ailesel mide kanseri Hereditör nonpolipozis kolon kanseri Ailesel adenomatöz polipozis Li-Fraumeni sendromu BRCA1 ve BRCA2
Prekürsör Lezyonlar
Adenomatöz mide polipleri Kronik atrofik gastrit Displazi İntestinal metaplazi Menetrier hastalığı
Etnik Köken (ABD'de mide kanseri daha çok Asyalı/Pasifik Adalılar, Hispanikler ve Afrikan Amerikalılarda yaygındır)
Obezite (ilişki net değil)

Mide kanserlerinin çoğu sporadik kabul edildiği halde %3 ila %5'inin kalıtsal kanser yatkınlık sendromları ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Mide kanseri ile ilişkili olduğu bilinen yüksek riskli sendromu olan kişiler için bir kanser genetiği uzmanına sevk önerilir (14).

Tablo 2: Artmış Mide Kanseri Riski ile İlişkili Kalıtsal Kanser Yatkınlık Sendromları

Sendrom	İlişkili Gen
Hereditör Diffüz Gastrik Kanser	CDH1
Lynch Sendromu	EPCAM, MLH1, MSH2,MSH6, PMS2
Juvenil Polipozis Sendromu	SMAD4, BMPR1A
Peutz- Jeghers Sendromu (PJS)	STK11
Familiyal Adenomatöz Polip (FAP)	APC
Ataksi- Telenjektazi	ATM
Bloom Sendromu	BLM/ RECQL3
Hereditör Meme ve Over Kanseri Sendromu	BRCA1, BRCA2
Li-Fraumeni Sendromu	TP53
Xeroderma Pigmentosum	7 farklı gen sorumlu
Cowden Sendromu	PTEN

CDH1 mutasyonu taşıyıcılarında 18-40 yaşlar arasında profilaktik total gastrektomi önerilir. D2 lenf nodu diseksiyonu gerekli değildir. Operasyon öncesinde temel değerlendirme için endoskopi önerilir. 18 yaştan küçük bireylerde profilaktik gastrektomi önerilmez ancak özellikle ailesinde 25 yaşından önce mide kanseri tanısı alan hastalarda düşünülebilir. Profilaktik gastrektomiye kabul etmeyen CDH1 mutasyon taşıyıcılarında 6-12 ayda bir üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi ve multipl biyopsi alınması önerilir.

CDH1 mutasyonu olan kadınlar meme kanseri için artmış riske sahiptir ve yüksek risk rehberlerine uyarak izlenmelidirler (14).

SMAD4 mutasyon taşıyıcılarında özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) ile tarama, onlu yaşların ortasından başlayarak ve polip bulunursa yıllık olarak veya polip bulunmazsa 2-3 yılda bir tekrarlanacak şekilde düşünülebilir (14).

STK11 tümör supresör genindeki germline mutasyonlara bağlı gelişen PJS'li bireylerin yaşam boyu mide kanseri geliştirme riski %29'dur ve diğer kanserler için yüksek risk altındadırlar (15). ÖGD ile taramaya geç ergenlik döneminde başlanması ve mide polip miktarına göre her 2-3 yılda bir tekrarlanması düşünülebilir (14).

2.4. Sınıflandırma

Mide kanserlerinin histopatolojik özellikleri, makroskopik görünimleri, morfolojik özellikleri, invazyon dereceleri, diferensiasyon dereceleri, lokalizasyonlarına göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır (16).

Histopatolojik Sınıflandırma (Lauren Sınıflaması-1965):

- İntestinal tip
- Diffüz tip
- İndetermine tip

Makroskopik Görünüme Göre Sınıflandırma (Borrmann Sınıflandırması-1926):

- Tip 1: Polipoid ,
- Tip 2: Ülser,
- Tip 3: Yüzeyel yayılım gösteren,
- Tip 4: Diffüz karsinom (linitis plastica),
- Tip 5: Sınıflandırılmayan

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması - 2010 (Morfolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması) (17):

- Adenokarsinom
 - Papiller
 - Tübüler
 - Müsinöz,
- Az koheziv karsinom (Taşlı yüzük hücreli ve diğer varyantlar)
- Mikst adenokarsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Hepatoid adenokarsinom
- Lenfoid stroma ile birlikte olan karsinom
- Koryokarsinom
- Karsinosarkom
- Parietal hücreli karsinom
- Malign rabdoid tümör
- Mukoepidermoid karsinom

- Paneth hücreli karsinom
- Undiferansiye karsinom
- Mikst adeno-nöroendokrin karsinom
- Endodermal sinus tümörü
- Embriyonal karsinom
- Pür gastrik yolk sac tümörü
- Onkositik adenokarsinom

İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflandırma:

- Erken Gastrik Karsinom
- İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom

Differansiasyon Derecesine Göre Sınıflandırma:

- Kötü Differansiye
- Orta Derecede Differansiye
- İyi Differansiye

Tümör Lokalizasyonuna Göre Sınıflandırma:

Subkardiyak mide kanserinin en sık görüldüğü yer distal mide yani antropilorik bölgedir. Mide korpusundaki karsinomlar tipik olarak büyük veya küçük kurvatur boyunca yerleşir (18).

- Proksimal (gastroözefageal bölge ve kardiya)
- Distal (korpus ve antrum)

2.5. Patoloji ve Patogenez

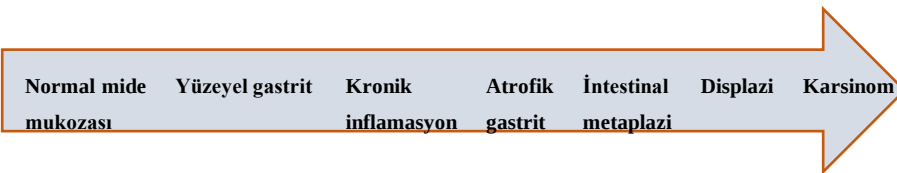
Mide kanserlerinin yaklaşık %85'i adenokarsinomlardır, %15'i lenfomalar, gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ve leiomyosarkomlardan kaynaklanır (19).

Mide kanserlerinin çoğu artık inflamasyon kaynaklı olarak kabul edilmektedir. Etiyolojileri karakteristik olarak çevreseldir ve genellikle *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkilidir (20). Bu enfeksiyöz etiyolojiden dolayı mide kanseri, son derece ölümcül ancak önlenabilir kanserler arasında yer almaktadır. Kronik gastrik inflamasyon, mikroçevrede (mikrobiyaya dahil) değişikliklere yol açarak mukozal atrofi ve metaplazi ile sonuçlanır. Bu daha sonra moleküler değişikliklerle neoplaziye ilerleyebilir. Üst gastrointestinal sistemdeki metaplazik değişiklikler, erken kanser

prekürsörleri olarak iyi tanınmaktadır, ancak kesin moleküler mekanizmaları ve öncü hücrelerin onkojenik kaskaddaki tam rolü, yoğun bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir (20).

Patojenlerin indüklediği karsinogenezis mekanizmalarından biri olan eşlik eden inflamatuvar yanıt, nitrik oksit gibi mutajenik maddelerin üretimine yol açar. Nitrik oksit reaktif nitrojen türlerine dönüştürülebilir. Bunlar DNA ve proteinler gibi çeşitli hücresel hedefleri nitrolize eder. Benzer şekilde polimorfonükleer hücreler tarafından üretilen süperoksit anyon radikalleri, DNA eklentilerinin oluşumunu tetikleyerek DNA hasarına neden olur. Viral ajanlar, konak genomuna aktif onkogenleri entegre ederek doğrudan konak hücrelerini dönüştürebilir. Bu nedenle, enfeksiyöz ajanların neoplaziye neden olan yolları başlatabileceği ve/veya teşvik edebileceğini destekleyen kanıtlar vardır (21).

1983'te *H. pylori*'nin keşfi sonrasında gastritin ana nedeninin *H. pylori* enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir (22). *H. pylori*, mide mukozasını seçici olarak kolonize eden bir gram-negatif bakteri türüdür. Bu organizma tarafından kolonize olan hemen hemen tüm insanlarda gastrit gelişir (21). *H. pylori* oldukça heterojen bir bakteridir ve virülansı coğrafik değişkenlik göstermektedir. Mide kanseri insidansındaki coğrafi farklılık, farklı tiplerde *H. pylori* virülans faktörünün; özellikle Cytotoxin associated gene A (CagA), Vacuolating cytotoxin (VacA) ve Outer inflammatory protein (OipA) nin varlığı ile kısmen açıklanabilir (23). *H. pylori* enfeksiyonu mide mukozasında kronik inflamasyona, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine ve oksidatif DNA hasarına neden olur. Bu durum normal mide epitelinin sırayla atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displaziden karsinoma progresyonunu destekler. İntestinal metaplazi preneoplastik bir lezyondur ve mide kanseri gelişimi için yüksek risk oluşturur (24). Ülke veya bölge çapında mide kanseri riski, atrofik gastrit gelişen popülasyonun oranı ve atrofik gastrit gelişme hızı ile doğrudan ilişkilidir. Atrofik gastrit varlığında yıllık mide kanseri geliştirme riski yaklaşık %1'e yükselir (22).



Şekil 1: Mide kanseri gelişim adımları

Ayrıca, *H. pylori* enfeksiyonu, mide mukozasında anormal promotör metilasyonunu arttırarak, tümör supresör genleri susturarak gastrik tümör oluşumuna katkıda bulunur.

Bununla birlikte, H. pylori enfeksiyonu, DNA metiltransferazların (DNMT'ler) mRNA ve protein ekspresyonunu etkileyemez. Şimdiye dek, mide kanserinde H. pylori kaynaklı anormal gen metilasyonunun moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (24).

Mide adenokarsinomları iki kategoriye ayrılabilir; hücre kohezyonunun olmadığı, böylece tek tek hücrelerin ayrı bir kitle oluşturmada mide duvarını infiltre ettiği ve kalınlaştırdığı diffüz tip ve bez benzeri tübüler yapılar oluşturan koheziv neoplazik hücreler ile karakterize intestinal tip. Diffüz karsinomlar genç hastalarda daha sık görülür, kardiya dahil mide boyunca gelişir. Mide duvarının esnekliğinin kaybolmasına neden olur. Bu durum "linitis plastica" veya "deri şişe" görünümü olarak isimlendirilir ve prognozu daha kötüdür. Diffüz kanserlerde E-kadherin ekspresyonunun kaybının sonucu olarak, interselüler adezyonda defekt mevcuttur.

İntestinal tip lezyonlar sıklıkla ülseratiftir, daha çok mide antrumunda ve daha az sıklıkta kurvaturda görülür. İntestinal tip lezyonlara H. pylori enfeksiyonunun başlattığı uzamış bir preneoplastik süreç öncülük eder (19). Daha çok intestinal tip mide kanseri atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ile ilişkili olsa da, H. pylori enfeksiyonu diffüz tip mide kanseri riskini de arttırabilir (24).

2.6. Genetik Faktörler:

Mide kanserinin gelişimi, onkogenlerde, tümör baskılayıcı genlerde, DNA onarım genlerinde, hücre siklusu düzenleyicilerinde ve sinyal moleküllerinde çoklu genetik ve epigenetik değişiklikleri içeren karmaşık, çok aşamalı bir süreçtir.

Mide kanserindeki gen değişiklikleri giderek artmaktadır. Mide kanserinin gelişimi için ortalama 4.18 genomik değişikliğin gerekli olduğu öne sürülmüştür. Mide kanseri genomik instabiliteler ile karakterizedir. Bunlar mikrosatellit instabilite (MSI) veya kromozomal instabilitedir (CIN).

MSI:

DNA replikasyonundaki hatalardan kaynaklanan MSI, ailesel vakalarda daha sık olmak üzere mide kanserlerinin %15-20'sinde görülür. İlerlemiş, invaziv, intestinal tip mide kanseri ile ilişkili yüksek MSI sıklığının, mismatch repair geni hMLH1'in epigenetik inaktivasyonuna bağlı olduğu öne sürülmüştür. Halbuki, MSI'lı sporadik mide tümörlerinde transforming growth faktor- β (TGF- β) RII, insülin benzeri büyüme

faktörü II (IGFII) R ve BAX genlerindeki mutasyonlar, invazyon ve nodal metastaz için azalmış bir eğilim gösterir (25).

CIN:

Sporadik mide tümörlerinde meydana gelen en yaygın instabilite olarak kabul edilen CIN; tüm kromozomların (anöploidi) veya kromozom parçalarının [heterozigosite kaybı (LOH), translokasyonlar ve amplifikasyonlar] kazanımı veya kaybı olarak kendini gösterebilir.

Mide kanseri hastalarında CIN'ye katkıda bulunduğu öne sürülen çeşitli faktörler mevcuttur. Bu faktörler; kromozom ayrılmasındaki sapmalar, DNA hasar yanıtı, hücre siklusu regülasyonu, H. pylori enfeksiyonu, tütün ve diyet nitratlarıdır.

Onkogenler:

Mide kanserinde birkaç onkogenin mutasyonel aktivasyonu ve/ veya amplifikasyonu belgelenmiştir.

K-ras onkogeninin, intestinal tip kanserde ve onun prekürsör lezyonlarında, intestinal metaplazide ve adenomda mutasyona uğradığı (codon-12), ancak diffüz tip kanserde bu durumun olmadığı bulunmuştur. Tirozin kinaz ailesinden bir hücre yüzeyi reseptörü olan c-erbB2'nin aşırı ekspresyonu, intestinal tip mide kanserinde daha sık görülmektedir. Diffüz tip mide kanserlerinde ise; c-met'in amplifikasyonu, bir transmembran tirozin kinaz reseptörü ve FGFR2/ ErbB3/PI3 kinaz yolağında sapmalar sıklıkla belgelenmiştir(25).

Yüksek virülansı olan H. pylori suşlarının efektor Cag A proteininin, c-met reseptör sinyal transdüksiyon yollarını modüle ettiği ve bunun kanserin başlangıcında ve tümör progresyonunda etkili olabileceği in- vitro çalışmalarda gösterilmiştir(26).

Tümör supresör genler:

Mide kanserinin patogenezinde tümör supresör genlerdeki bir dizi değişiklik belgelenmiştir. Tümör supresör genlerden en çok mutasyona uğrayan gen olan TP53'ün kodladığı p53, hücre siklusu ve apoptozun düzenlenmesinde temel bir rol oynar. İnaktivasyonu, mide kanseri de dahil birçok kanser patogenezinin merkezinde yer alır (24).

p53 geni, heterozigosite kaybının (LOH) neden olduğu prekürsör lezyonlarda, missense mutasyonlarda veya frameshift delesyonlarında olduğu gibi mide karsinomlarında da sıklıkla etkisiz hale getirilir. p53 geninin GC-AT transizyonları; diyet aminleri ve nitratlardan üretilen karsinojenik N-nitrozaminlerin neden olduğu diffüz tip mide kanserinde yaygındır (25).

p53 ile ilişkili bir tümör süpresör gen olan p73'ün LOH'si, mide kanserlerinin %38'inde saptanır. Bu gendeki değişiklikler, pS2 ekspresyonu olan foveolar tip mide kanserlerinin baskın özellikleridir. pS2, gastrik foveolar epitel hücrelerinde normal olarak eksprese edilen gastrik spesifik bir trefoil faktörüdür. pS2 geninin inaktivasyonu, farelerde displazi, adenom ve adenokarsinomlarla sonuçlanır. Promotör bölgede DNA metilasyonu ile pS2 geninin azalması veya kaybı, intestinal metaplazi ve mide adenomlarında meydana gelir, bu sürecin intestinal tip mide karsinomu gelişiminde erken bir aşamada önemli olabileceğini düşündürmektedir (27).

Prekanseroz lezyonlarda olduğu gibi mide kanserlerinde de LOH ve PTEN kromozom 10q23.31 mutasyonları gözlenmiştir(28).

Bir tümör baskılayıcı olan RUNX3 geni de mide onkogenezinin karmaşık sürecinde yer alır. Kronik gastrit, intestinal metaplazi ve mide adenomlarında RUNX3 promotörünün hipermetilasyonu, bu genin mide kanserinde epigenetik gen susturma için bir hedef olduğunu düşündürmektedir.

Nükleer retinoik asit reseptörü β 'nın hipermetilasyonu, diffüz tipte olmadığı halde intestinal tip mide kanserlerinde belgelenmiştir (25).

Ailesel polipozis kolide yer alan tümör süpresör gen adenomatöz polipozi coli (APC)'nin mutasyonları, intestinal tip mide karsinomunda da gözlenir. APC gen missense mutasyonları, vakaların %50'sinden fazlasında meydana gelen intestinal alt tipinde yaygın olmasına rağmen, diffüz tip kanserlerde yer almazlar. APC geninin somatik mutasyonları mide adenomlarının %20-40'ında ve bağırsak metaplazilerinin %6'sında gözlenir. Bir onkogen olarak görev yapan β -katenin ekspresyonu, APC inaktivasyonu ile arttırılır(27).

Epigenetik Olaylar:

Genlerin metilasyonu, epigenetik varyasyonların çoğunun ve mide kanseri hastalarında yaygın olan MSI gibi diğer parametrelerin temelini oluşturur. DNA onarım genlerinin metilasyonunu içeren epigenetik, mide kanserinde prognostik belirteç görevi yapmaktadır.

Wnt/ β -katenin sinyal yolağının anormal aktivasyonu mide kanserinde sıklıkla görülmektedir. Bu sinyal yolağının az sayıda hedef geni tümörögenезis ile ilişkilidir(29). Wnt-antagonist ve tümör supresör genlerin hipermetilasyonu, β -katenin'in çekirdeğe translokasyonunda ve ardından mide kanserinin patogeneğinde yer alan standart Wnt/ β -katenin yolunun anormal aktivasyonu için anahtar mekanizmalardan biri olabilir. Hatta APC, mide kanserinde yaygın olarak hipermetile edilen genlerden biridir. Ayrıca, Wnt sinyalinin orta düzeyde aktivasyonuna katkıda bulunan APC promotörünün hipermetilasyonu, gastrik adenokarsinomun premalign lezyonları olarak kabul edilen gastrik adenomların gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu sürecin, H. pylori enfeksiyonu tarafından hızlandırıldığı düşünülmektedir (30).

Dkk-3 (dickkopf homolog 3) geni; fosforilasyon ve ubiquinasyonla degrade etmek üzere β -katenini hedef alarak, Wnt yolağında inhibitör rol oynar. Nitekim, bu genin promotörünün hipermetilasyon yoluyla inaktifleşmesi, anormal hücre proliferasyonu ve diferensiasyonuna neden olarak, Wnt yolağının aktivasyonuna ve tümör gelişimine katkıda bulunur (29). Yu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Dkk-3 metilasyonunun mide kanserinde bağımsız bir prediksyon belirteci olduğu ve çoğu agresif seyirli mide kanserinde düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir(31).

Hücre Siklus Regülatörleri, Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

Mide kanserinde sık görülen anormal p53 ekspresyonu ve p27'nin down-regülasyonu ile birlikte siklin E ve CDK'nin overekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. p27 ekspresyonu apoptoz indeksi ile ters orantılıdır. Bu durum hücre siklus regülatörlerinin, erken mide karsinomu için aday moleküler belirteçler olarak hizmet edebileceğini gösterir.

Mide kanseri hastalarında dolaşımdaki cell-free human telomerez ters transkriptaz mRNA'sının yüksek seviyeleri, bu molekülün noninvaziv bir tanı ve prognostik belirteç olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir(25) .

Son yıllarda, mide kanserinde insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR/ ErbB) ailesi kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. ErbB ailesi, birbiriyle yakından ilişkili dört üyeden oluşur: ErbB-1 (HER1 veya epidermal büyüme faktörü reseptörü, EGFR), ErbB-2 (HER2 /neu), ErbB-3 (HER3) ve ErbB-4 (HER4). Bunların tümü tümörlerin hücre büyümesini, çoğalmasını ve migrasyonunu düzenlemede kritik bir rol oynarlar. Mide kanserinde HER'nin, özellikle EGFR ve HER2'nin, heterojen bir paternle overeksprese edildiği iyi bilinmektedir. EGFR, mide tümörlerinin %27-%64'ünde overeksprese edilir ve bu malignitede onkogen rolü oynar. Ancak mide kanseri hastalarında EGFR durumunun prognostik değeri konusunda genel bir fikir birliği yoktur.

HER2 overekspresyonu/amplifikasyonu, çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir (%6 ila %30). Bu durum kısmen histolojik alt tipteki ve primer tümör lokalizasyonundaki değişkenliğe bağlanabilir. En yüksek ekspresyon oranları gastro-özofageal bileşkeye yakın yerleşimli intestinal tip tümörlerde görülmüştür.

HER2 durumu ile mide kanseri prognozu arasındaki korelasyon hala tartışmaya açıktır. Yine de, HER2 protein ekspresyonu veya gen amplifikasyonu şu anda bu tümörde hedefe yönelik tedavi için bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır(32).

TFF (trefoil factor family):

Mukozal epitelde önemli bir sitokin olan TFF ailesi, gastrointestinal mukozal hasar, onarım ve malignitede önemli bir rol oynar. TFF1 esas olarak mide gövdesi ve mide antrumunun mukozal epitel hücrelerinde eksprese edilir. İleum, kolon, tükürük bezleri, pankreas ve diğer mukus epitel dokularında düşük seviyeli ekspresyon izlenir (33). TFF1 ve TFF2, primer mide kanserinde sıklıkla down-regüle olurken, bazı primer mide kanseri vakalarında TFF3'ün up-regüle olduğu izlenmiştir (34).

TFF'lerin tümör proliferasyonuna katkı veya tümör supresyonundaki rolleri hakkında çelişkili raporlar ve fikir ayrılıkları mevcuttur. Bunun nedeni tümör hücre tipi ve spesifik mikro çevredeki farklılıklardan kaynaklanabilir (33).

2.7. Mide Kanserinin Klinik Özellikleri

2.7.1. Semptomlar

Hastaların %50 kadarında dispepsi gibi nonspesifik gastrointestinal şikayetler görülebilse de, erken mide kanseri genellikle hiçbir belirti göstermez. Bununla birlikte, Batı ülkelerinde dispepsi için endoskopik değerlendirme yapılmış olan hastalarda, vakaların sadece %1-2'sinde (çoğunlukla 50 yaşın üzerindeki erkeklerde) mide karsinomu bulunur. İlerlemiş karsinomun semptomları, genellikle inatçı ve yemek yemekle geçmeyen karın ağrısını içerir. Ülserle tümörler kanamaya ve hematemeze neden olabilir. Mide çıkışını tıkayan tümörler kusmaya neden olabilir. Anoreksiya ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar, yaygın hastalığı düşündürür. Erken semptomların olmaması genellikle mide kanseri teşhisini geciktirir.

Sonuç olarak, mide kanserli Batılı hastaların %80-90'ı doktorlara düşük kürabilite oranlarına sahip ilerlemiş tümörlerle başvurmaktadır. Mide kanserinin yaygın olduğu Japonya'da hükümet, yetişkin nüfusun bu tümör için toplu taramasını desteklemiştir. Bu tür tarama programları tarafından tespit edilen mide malignitelerinin yaklaşık %80'i erken mide kanserleridir. Ancak, pek çok kişi bu tarama programlarına katılmamaktadır ve sonuç olarak Japonya'daki tüm mide kanserlerinin yalnızca yaklaşık %50'sine erken bir aşamada tanı konur (18).

2.7.2. Görüntüleme ve Endoskopi

Endoskopi, mide kanseri için en hassas ve spesifik tanı testi olarak kabul edilmektedir. Yüksek rezolüsyonlu endoskopi ile erken mide kanserine işaret eden mukoza yüzeyindeki renk değişiklikleri mukozadaki kabarıklık ve yapısal değişiklikleri tespit etmek mümkündür. Bu erken lezyonların endoskopik tespiti kromoendoskopi ile iyileştirilebilir (örn. %0,4'lük indigo karmin solüsyonu kullanılarak). Bu prosedürlerle bile, önemli sayıda erken dönem mide kanseri atlanabilir.

Baryum içeren görüntüleme, Japonya'daki toplu tarama protokollerinde hala kullanılmaktadır ve bir anormallik tespit edilirse endoskopi uygulanmaktadır. Saptanan mide kanserleri için radyoloji genellikle gerekli değildir, ancak bazı durumlarda endoskopik bulguları destekleyebilir. Tedavi kararından önce tümör

evrelemesinde, karaciğer metastazlarını ve uzak lenf nodu metastazlarını saptamak için ultrason veya bilgisayarlı tomografi gerekmektedir(18).

Endoskopik ultrason (EUS), tümörün proksimal ve distal boyutunun belirlenmesinde yardımcı olur ve T ve N evresinin daha ileri değerlendirmesini sağlar; ancak antral tümörlerde daha az faydalıdır. EUS, malign lenf nodlarının teşhisinde bilgisayarlı tomografi (BT)'den daha tutarlı bir şekilde doğrudur: EUS'de malignite ile ilişkili paternler arasında hipoekojenite, yuvarlak şekil, pürüzsüz, belirgin sınır ve >1 cm boyut yer alır (35). BT taraması preoperatif evreleme için rutin olarak kullanılır ve invazyon derinliğini ölçmede genel olarak %43 ila %82'lik bir doğruluğa sahiptir(14).

Pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) görüntüleme, ilgili lenf nodlarını veya metastatik hastalığı saptayarak evrelemeyi iyileştirebilir. Ancak FDG-PET tek başına, münöz veya diffüz tümörleri olan hastalarda bilgilendirici olmayabilir (14,35)

Laparoskopik evreleme, asit yokluğunda peritoneal ekimi dışlamanın tek yolu olabilir (18).

2.7.3. Tümör Yayılımı

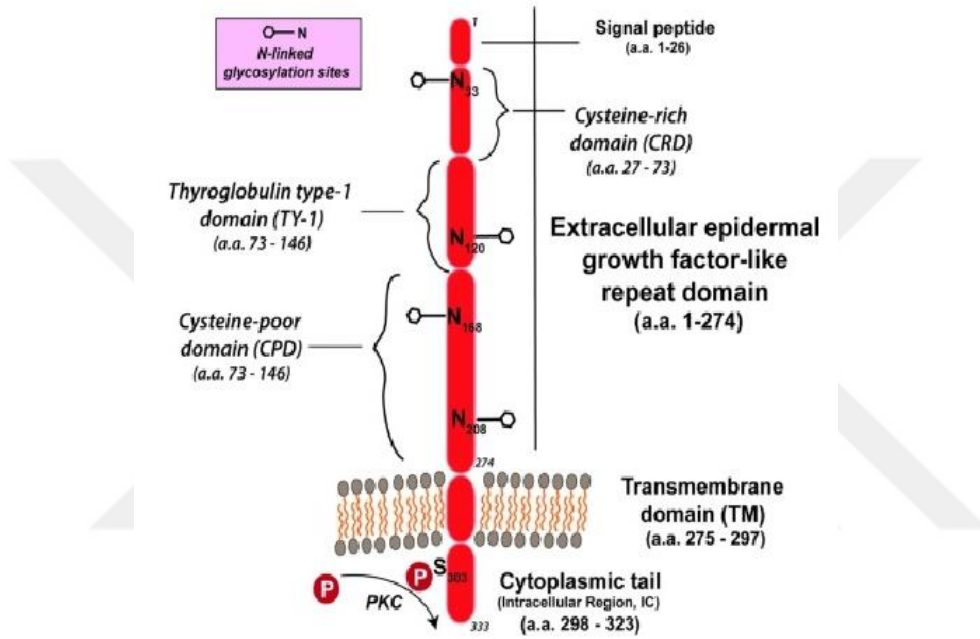
Mide kanseri; direkt yayılım, metastaz veya peritona ekim ile yayılır. Direkt tümör yayılımı komşu organları tutar. Duodenumu en sık invaze eden tümör türü diffüz tiptir. Bu lezyonlarda serozal, lenfatik ve vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı sıklığı yüksektir. Duodenal invazyon, submukoza veya subseroza yoluyla veya submukozal lenfatikler aracılığıyla meydana gelebilir. İntestinal tip karsinomlar tercihen hematojen yolla karaciğere metastaz yaparken, diffüz tip karsinomlar peritoneal yüzeylere metastaz yapar. Her iki tümör tipinde de, T2 veya daha yüksek olan lezyonlarda lenf nodu metastazı insidansı eşittir. Mikst tümörler, hem intestinal hem de diffüz tiplerin metastatik paternlerini gösterir.

Karsinom serozaya penetre olduğunda, peritoneal implantlar gelişir. Bilateral masif over tutulumu (Krukenberg tümörü) transperitoneal veya hematojen yayılımdan kaynaklanabilir.

Nod diseksiyonu, metastatik hastalığın tespiti ve çıkarılması ve uygun tümör evrelemesinde oldukça değerlidir. Patolojik evrelemenin doğruluğu, incelenen bölgesel lenf nodlarının sayısı ve yerleşimi ile orantılıdır. Sadece tümöre yakın nodlar değerlendirildiğinde birçok kanser yanlış sınıflandırılır (18).

2.8. TROP2 ve Gastrik Kanserler

TROP2 (trofoblast antijeni 2, GA733-1, M1S1, EGP-1,CAA1 olarak da bilinir), 1p32 kromozomunun TACSTD2 (tümör ilişkili kalsiyum sinyal dönüştürücü 2) geni tarafından kodlanan 35kDa transmembran glikoproteinidir. Ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler bölümlerden ve sinyal için gerekli olan sitoplazmik kuyruktan oluşur (36,37).



Şekil 2. TROP2 yapısı (38,39). Trofoblast hücre yüzey antijeni 2 (TROP2) sisteinden zengin bir parça, tiroglobulin tip-1 parçası ve sisteinden fakir parçayı içeren 3 parçadan oluşan 274 aminoasitli ekstrasellüler epidermal büyüme faktörü benzeri bir tekrar bölümü içerir. Molekül membranı geçer ve sitoplazmik bir kuyrukla son bulur. Molekül, ekstrasellüler parçada 4 N-glikozilasyon bölgesine sahiptir.

TROP2, aslen insan trofoblastlarında tanımlanmıştır ve çeşitli insan karsinomlarında up-regüle olduğu gösterilmiştir (37). Bazı normal dokularda da farklı düzeyde ekspresyona sahiptir.

Trofoblast hücreleri, plasental implantasyon sırasında uterin desiduaya invazyon yeteneğine sahiptir (36).

Lipinski ve arkadaşları, hibridoma teknolojisi yoluyla insan neoplastik koryokarsinom trofoblast hücre hatlarına karşı monoklonal antikörler geliştirmiştir(40). Bu, normal ve malign trofoblast hücrelerinde eksprese edilen dört yeni protein antijeninin (TROP1,

2, 3 ve 4) keşfedilmesine öncülük etmiştir. TROP2'nin sinsityo ve sitotrofoblastlarda eksprese edildiği bildirilmiştir. TROP2, benzer şekilde, kanser hücrelerine profilerasyon ve invazyon kapasitesi sunabilir. Hücreler malignleştiğinde ve bazı kanser metastazı ve nüks vakalarında sitoplazmada eksprese edilmektedir (36).

TROP2'nin claudin1, claudin7, siklin D1, protein kinaz C (PKC), fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (PIP2) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'e (IGF1) bağlandığı bildirilmiştir. TROP2'nin bu proteinlere bağlanmasıyla epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarını, tümör proliferasyonunu, podozom oluşumunu, Raf ve NF- κ B aktivasyonunu ve IGF1 reseptörünün (IGF1R) baskılanmasını etkileyebileceği düşünülmektedir (6). TROP2, kök hücre benzeri özelliklere sahiptir ve hücre büyümesini, transformasyonunu, rejenerasyonunu ve proliferasyonunu düzenler. Bu da overekspresyonunun neden tümör progresyonuna yol açabileceğini açıklar. Birçok kök/ progenitör hücrenin yüzeyinde eksprese edilir ve tight junction bütünlüğünün korunmasında rol oynar.

TROP2 ekstrasellüler parçası (TROP2EC) ve TROP2 intrasellüler parçası (TROP2IC), düzenlenmiş membran içi proteolitik bölünme sürecinde transmembran parçadan (TM) ayrılır. Serbestleşen TROP2IC, β -katenin sinyal yolağı ile hücre proliferasyonunu ve kendi kendini yenilemeyi dolaylı olarak etkiler (36).

Bir çalışmada TROP2 ekspresyonunda %75'lik redüksiyonun indüklenmesi proliferen olan fibroblastlarda %50'lik bir azalmaya yol açmıştır(41). Bu nedenle TROP2'nin, normal fetal akciğer büyümesinin regülasyonunda rolü olabileceği öne sürülmüştür. Organogenez ve tümörgenezisin ortak regülatör yolları paylaştığı düşünüldüğünden, TROP2'nin gelişmekte olan akciğerde hücre çoğalmasını destekleyebileceği varsayılmaktadır(42). TROP2, bir dizi normal dokuda da eksprese olmaktadır. Bu duruma, TROP2 eksprese eden kanser dokularının hedeflenmesi planlandığında dikkat edilmesi gerekmektedir.

Fetal rat akciğerlerinde, TROP2 esas olarak tip II alveolar epitel hücrelerinde, interstisyel fibroblastlarda, düz kas hücrelerinde, miyofibroblastlarda ve hava yolu epitel hücrelerinde eksprese edilir(36,42).

TROP2'nin membrana lokalize ekspresyonu; çok katlı skuamöz, küboidal ve kolumnar epitel hücrelerinde kaydedilmiştir. TROP2'nin, farklı düzeylerde olmak üzere bazı normal (kansersiz olmayan) dokularda da ekspresyonu saptanmıştır, bu dokular; stratum

bazale epiderminin epitelyal bariyeri, meme, serviks, kornea, endokrin ve ekzokrin bezlerin epitelyal salgı dokusu, özefagus, kalp, böbrekler (distal kıvrımlı tübüller ve toplama kanalları), larinks, akciğer, karaciğer, pankreas, prostat, tükürük bezi, cilt, timus, tonsiller, trakea, trofoblast hücreleri, ürotelyum ve uterusur (36).

Birkaç çalışmada TROP2'nin ekspresyonunun kanser hücrelerinin invazyonu ve metastazı ile ilişkili olduğu ve bu durumun mide kanseri, pankreas kanseri, oral kanserler, kolon kanseri ve over karsinomda kötü prognoza neden olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, TROP2'nin serviks kanseri, akciğer adenokarsinomu ve baş ve boyun yassı hücreli kanserde tümör supresör bir işlevi olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle TROP2'nin işlevleri bir tartışma konusudur(6).

Mühlmann ve ark. intestinal tip mide kanserli 104 Avusturyalı hastadan oluşan bir grupta yüksek TROP2 ekspresyonu tespit etmiştir. TROP2 overekspresyonunun, lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak intestinal tip mide kanserli hasta alt grubunda kötü hastalıklı sağ kalım için bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu ortaya çıkarmışlardır (43,44).

Zhao ve arkadaşları, 600 Çinli mide kanseri vakasını WHO sınıflandırma kılavuzlarına göre birkaç türe ayırdıkları çalışmalarında TROP2'nin, taşlı yüzük hücreli tip hariç tüm mide kanseri dokularında overeksprese olduğunu bulmuşlardır (43).

Mide kanserinin moleküler özellikleri ve epidemiyolojisi doğu ve batı ülkeleri arasında farklılık göstermektedir. Farklı mide kanseri türlerinin insidansının da zamanla değişmesi nedeniyle farklı popülasyonlardaki çeşitli mide kanseri türlerinin moleküler özelliklerinin belirlenmesi, hedefe yönelik tedavilerin etkinliğini potansiyel olarak artırabilir (43).

2.9. TROP2 Ekspresyon Düzeyleri

Fong ve ark. TROP2 ekspresyonunu; oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomlarında(45) ve pankreas kanserli dokularda(46) yaptıkları iki farklı çalışmada, 1:50'lik bir seyreltmede rekombinant insan TROP2 ekstrasellüler parçasına karşı purifiye edilmiş (saflaştırılmış) keçi poliklonal antikoru kullanılarak immünohistokimya ile belirlemişlerdir. Antijen ekspresyonunu, tümör hücrelerinin yüzey membranlarında spesifik boyanmanın varlığı olarak tanımlamışlardır. TROP2

aşırı ekspresyonu, boyanma oranı ve şiddeti skorunun ürünü olarak toplam bir immün boyanma skoru hesaplanarak her doku numunesi için değerlendirilmiştir.

Boyanma yaygınlık oranı skoru, pozitif boyanan tümör hücrelerinin tahmini fraksiyonunu tanımlamıştır (0, hiçbiri; 1, <%10; 2, %10 – %50; 3, %51 – %80; 4, >%80). Boyanma şiddeti skoru, tahmini boyama yoğunluğunu temsil etmektedir (0, boyanma yok; 1, zayıf; 2, orta; 3, güçlü). Toplam puan 0 ile 12 arasında değişmekteydi. TROP2 "over ekspresyonu" ifadesi toplam puanın 4'ten fazla olması olarak tanımlanmıştır (45,46).

Zhao ve ark. mide kanserli dokulardaki TROP2 ekspresyonunu, hem boyama yoğunluğunu hem de bu yoğunluktaki hücrelerin yüzdesini hesaba katan yarı kantitatif H-skoru yöntemini kullanarak puanlamıştır. Boyanma yoğunluğu skorları: 0, boyanma olmadığını; 1+, zayıf boyanmayı; 2+, orta derecede boyanmayı ve 3+, yoğun boyanmayı göstermiştir. Her bir yoğunluk seviyesindeki toplam hücre sayısı, bir yoğunluk yüzdesi puanı verecek şekilde karşılık gelen yoğunluk puanı ile çarpılmıştır. Nihai boyanma puanları daha sonra dört yoğunluk yüzde puanı toplanarak hesaplanmış; mümkün olan minimum nihai boyanma skoru 0 (boyanma yok) ve mümkün olan maksimum skor 300 olarak belirlenmiştir (3+ boyanma yoğunluğuna sahip hücrelerin %100 'ü) (43). Cutoff değer 130 olarak belirlenmiştir: 0 ila 130 arasındaki sayımlar düşük ekspresyon olarak kabul edilirken, 131 ila 300 arasındaki sayılar yüksek ekspresyon olarak kabul edilmiştir. Tüm TROP2 protein seviyeleri, analizden önce bu cutoff değerleri kullanılarak "Düşük" veya "Yüksek" olarak sınıflandırılmıştır (43).

2.10.Mide Kanserinde Sınıflandırma, Evreleme ve Prognoz

Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)'nin önerdiği TNM sınıflama sistemi evreleme ve tedavi planında temel role sahiptir.

Klinik, patolojik ve final evreleme hakkında AJCC/UICC evrelemesine göre daha ayrıntılı açıklamalar içeren Japon sınıflama sistemi mevcuttur. Rezeksiyon (R) sınıflama sistemi tümör rezeksiyonu sonrasındaki rezidü hastalığı gösteren sınıflama sistemidir.

2.10.1. American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ International Union Against Cancer (UICC) Tümör, Nod, Metastaz (TNM) Evrelemesi (8. baskı, 2017):

AJCC/ UICC sınıflama sisteminde tümör evresi (T) mide duvarına olan tümör invazyonunun derinliği ve komşu yapılarla ilişkisini, nodal evre (N) tutulmuş olan lenf nodu sayısını, metastaz evresi (M) uzak organ metastazı varlığını değerlendirir (47) .

TNM sınıflandırmasına dayanarak oluşturulan prognostik evre grupları klinik (cTNM), patolojik (pTNM), post-neoadjuvan terapi (ypTNM) şeklinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir

AJCC/ UICC TNM'nin gastrik kanser için sınıflama sistemi:

T: Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilememekte

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tis: Karsinoma in situ: Lamina propia invazyonu olmayan intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi

T1: Lamina propria, muskularis mukoza, ya da submukozayı invaze eden tümör

T1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze

T1b: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze*

T3: Tümör subserozal bağ dokuya penetrasyon yapmış, ancak visseral periton ya da komşu yapılara invazyon yapmamış**, ***

T4: Tümör seroza (visceral peritoneum) ya da komşu yapılara invaze**,***

T4a: Tümör serozaya (visceral peritoneum) invaze

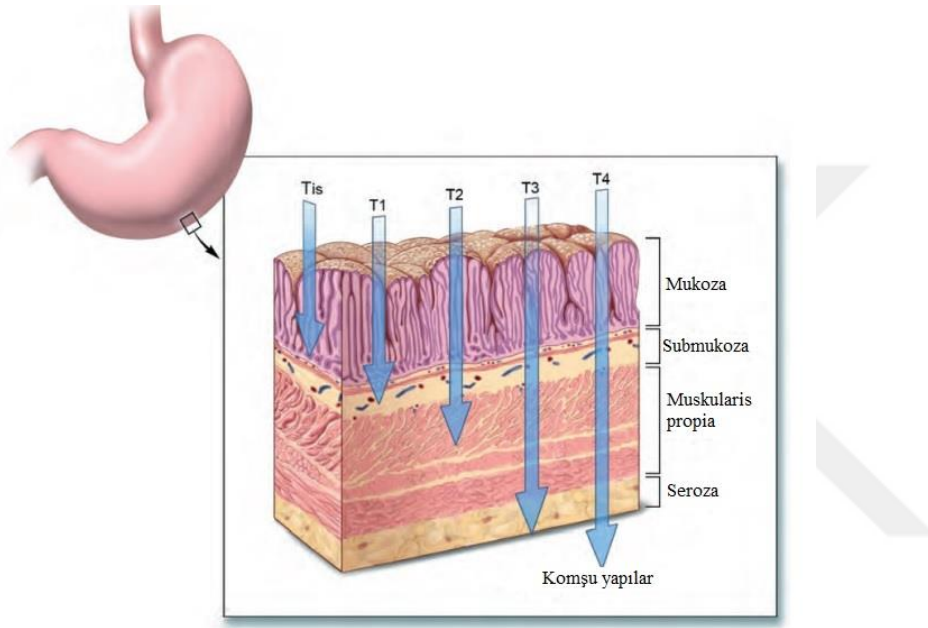
T4b: Tümör komşu yapılara/organlara invaze

*Bir tümör, visseral periton perforasyonu olmaksızın, gastrokolik veya gastrohepatik ligamentlere veya büyük veya küçük omentuma uzanarak muskularis propriaya penetre olabilir. Bu durumda tümör T3 olarak sınıflandırılır. Mide ligamanlarını veya

omentumu kaplayan visseral periton perforasyonu varsa tümör T4 olarak sınıflandırılmalıdır.

****Midenin komşu yapıları arasında dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, adrenal bez, böbrek, ince bağırsak ve retroperiton bulunur.**

*****Duodenum veya özofagusa intramural uzanım, komşu yapıya invazyon olarak kabul edilmez, ancak bu alanların herhangi birinde en büyük invazyonun derinliği kullanılarak sınıflandırılır.**



Şekil 3: Mide duvarının penetrasyon derinliğine dayalı AJCC/UICC T evrelemesi tanımı (13)

N: Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilememekte

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: 1 ya da 2 bölgesel lenf nodunda metastaz var

N2: 3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz var

N3: 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var

N3a: 7 ila 15 bölgesel lenf nodunda metastaz var

N3b: 16 ya da daha fazla lenf nodunda metastaz var

M: Uzak Metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

G: Histolojik Evre

Gx: Evre değeriendirilememekte.

G1: İyi diferansiye

G2: Orta diferansiye

G3: Kötü diferansiye, diferansiye değil

Tablo 3: AJCC/ UICC'ye göre mide kanseri için prognostik patolojik evreleme grupları(47) ;

	pT	pN	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Evre IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1 / N2	M0
	T4b	N0	M0
Evre IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1 / N2	M0
Evre IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a / N3b	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.10.2. Rezeksiyon Sınıflaması

R sınıflandırma sistemi, tümör rezeksiyonu sonrası rezidü hastalık miktarını gösterir.

R0; makroskopik veya mikroskopik rezidüel hastalık olmadığını, R1; mikroskopik rezidüel hastalığı ve R2 makroskopik rezidüel hastalığı belirtir. R0 rezidüel tümörün mevcut tanı yöntemleriyle tespit edilemediği durumlar için uygundur. Takip sırasında tümör nüksü veya metastazına yol açabilecek, saptanamayan rezidü tümörü ekarte etmez. R0 sınıflandırması, saptanabilir rezidü tümör olmaması anlamına gelir ve kür ile aynı anlamı taşımaz.

Bu nedenle, küratif olduğu düşünülen bir R0 gastrektomiden sonra bile hastalık bölgesel olarak ve /veya uzak bölgelerde tekrarlayabilir. Erken evre mide kanserli hastalar tek başına cerrahiyle kür şansına sahiptir. Halbuki, daha ileri evre hastalar, tüm görünür hastalık negatif mikroskopik sınırlarla rezeke edilse bile, çok daha kötü bir sonuca sahiptir. Hastalık evresi arttıkça rezeksiyon sonrası nüks riski de artmaktadır. Tek başına cerrahi ile yüksek nüks riski, postoperatif adjuvan tedavinin ve son zamanlarda perioperatif sistemik tedavinin kapsamlı bir şekilde araştırılmasına yol açmıştır (48).

2.10.3. Japon Evreleme Sistemi

Gastrik kanser için Japon Sınıflaması üçüncü baskı 2011 yılında yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmanın amacı, mide kanserinin klinik ve patolojik tanımı için ortak bir dil sağlamak ve böylece tedavi ve teşhiste sürekli araştırma ve iyileştirmelere katkıda bulunmaktır (49,50)

Japon sınıflama sistemi klinik, patolojik ve final evreleme hakkında AJCC/UICC evrelemesine göre daha ayrıntılı açıklamalar içerir.

Tümör invazyonunun derinliği, T sınıflandırması kullanılarak değerlendirilir. Mide duvarının invazyonu da anatomik olarak aşağıdaki gibi değerlendirilir:

T1: Mukoza ve/veya muskularis mukozaya (M) veya submukozaya (SM) tümör invazyonu,

T2: Muskularis propria (MP) veya subserozaya (SS) tümör invazyonu

T3: Serozaya tümör penetrasyonu (SE)

T4: Komşu yapılara tümör invazyonu (SI)

Tx: Bilinmiyor

Bir ön koşul olmasa da, N durumunun belirlenmesi için 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodunun incelenmesi önerilmektedir. Bölgesel lenf nodları primer tümörün yerine göre üçe ayrılır.

N1: Grup 1 lenf nodlarına metastaz var, ancak Grup 2 veya 3 lenf nodlarına metastaz yok

N2: Grup 2 lenf nodlarına metastaz var, ancak Grup 3 lenf nodlarına metastaz yok

N3: Grup 3 lenf bezlerine metastaz var

Nx: Bilinmiyor

Tablo 4: Japon Mide Kanseri Sınıflaması lenf nodu grupları

Lenf Nodu Grubu	Anatomik Lokasyon	D Kategorisi
Grup 1	Sol kardiyak, sağ kardiyak, büyük ve küçük kurvatur supra ve infrapilorik	D1
Grup 2	Sol gastrik, ortak hepatik, splenik arter, splenik hilum, ana hepatik, çölyak	D2
Grup 3	Hepatoduodenal, posterior pankreas, mezenter kök, paraözefageal, diyafragmatik	D3

D, Batı terminolojisine göre cerrahi rezeksiyonun kapsamını ifade eder; D1, grup1; D2, grup 1 + 2; D3, grup 1 + 2 + 3 + paraaortik diseksiyon.

Bölgesel lenf nodları dışındaki bölgelere metastaz (uzak metastaz) M1 olarak değerlendirilir. Ek olarak peritoneal metastaz, peritoneal lavaj sitolojisi ve hepatik metastaz sırasıyla P, CY ve H sembolleri ile tanımlanabilir (49).

Tablo 5: Japon Mide Kanseri Evre Gruplaması (JGCA, 2011)

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	II	IV
T2	IB	II	IIIA	IV
T3	II	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIA	IIIB	IV	IV
H1, P1,CY1,M1	IV	IV	IV	IV

2.10.4. Prognostik Faktörler

Mide kanserinin prognozu birkaç faktöre bağlıdır. Bu faktörlerin tanımlanması, hastaları prognostik riske göre sınıflandırmaya, yönetimi ve terapötik protokolleri daha iyi belirlemeye imkan tanır. Bu durum, sağkalımı iyileştirmeye ve nüks oranlarını azaltmaya yol açacaktır (51). Prognostik faktörleri belirlemek için değerlendirilen klinikopatolojik değişkenler; hasta, tümör ve tedavi faktörleri ya da preoperatif, perioperatif ve postoperatif faktörler olarak sınıflandırılabilir (52)

Hastayla ilgili prognostik faktörlerle ilgili olarak, yazarların çoğu cinsiyetin mide adenokarsinomunun prognozunu etkilemediği konusunda hemfikirdir (53,54).

Genç veya yaşlı hastaları tanımlamaya yönelik yaş sınırı, çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Ayrıca, genç ve yaşlı hastalar arasındaki prognozu karşılaştıran bulgular tutarsızdır (54). Bazı çalışmalar, genç hastaların başvuru anında daha agresif hastalığa sahip olmaları ve gecikmiş tanı nedeniyle daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (55,56). Bautista ve arkadaşlarının çalışmasında ise daha genç yaş gruplarında mide kanserli hastalar daha agresif hastalığa sahip olsalar da, genel sağkalım oranları 70 yaş ve üstü hastalarinkinden daha kötü izlenmemiştir (54).

Hastanın klinik muayenesinde ele gelen bir abdominal kitlenin varlığı, tümörün ilerlemiş olduğunu gösterir ve sağkalımı etkileyen kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilir (51).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması, tüm histolojik sınıflandırma sistemlerinin en ayrıntılısı gibi görünmektedir ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (57). Önceki WHO sınıflandırmasını kullanan bir çalışma, kötü diferansiye ve müsinöz adenokarsinomların papiller ve tübüler alt tiplerden daha kötü bir prognoza sahip olduğunu bulmuştur (58)

Bazı çalışmalar Lauren sınıflamasına göre diffüz tip mide kanseri olan hastaların intestinal tip mide kanseri olan hastalara benzer veya daha iyi bir prognoza sahip olduğunu göstermiştir (59,60).

Parietal invazyonun derecesi de mide kanseri prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir. Genel sağkalım; erken evre tümörlerde (T1, T2), ilerlemiş tümörlere (T3, T4) göre genellikle daha iyidir (61). Lenf nodu (N) durumu, özellikle tedavi

edilmemiş kanser türlerinde gastrik adenokarsinomun prognozunu belirleyen en önemli faktör olarak kabul edilmektedir(51,52)

Küçük boyutlu tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bu durum daha çok invazyon derinliği ile ilişkilidir. Yaprak ve ark.'nın çalışmasında univaryant analizlerde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olarak tümör boyutu, T evresi, N evresi, lenfovasküler invazyon ve TNM evresi olarak bulunmuştur (62).

Distal tümörlere göre proksimal mide yerleşimli tümörler daha derin invazyon yapması ve lenf nodu metastazının daha sık olması nedeniyle daha kötü prognozludur (63) .

Mide kanseri hastalarında tek kür ihtimali cerrahidir. Çalışmalarda opere edilen hastaların 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları opere olmayan hastalara göre çok daha yüksek bulunmuştur (64) .

Genel olarak, midenin proksimal üçte biri ile sınırlı tümörler, yeterli rezeksiyon sınırlarını sağlamak için total gastrektomi ile tedavi edilmektedir. Proksimal gastrektominin, rekonstrüksiyonlu total gastrektomiye göre distal gastrik kalıntının kötü fonksiyonel sonucu ile ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. Bu konuyu ele alan az sayıda çalışma olmasına rağmen, Harrison ve ark. retrospektif bir incelemede, total gastrektomi veya proksimal gastrektomi uygulanan proksimal mide kanserli hastaların benzer genel sağkalım sürelerine ve nüks oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (65). Bu çalışma, her iki prosedürün de güvenli bir şekilde gerçekleştirilebileceğini öne sürmüştür. Yazarlar, iki prosedürün hayatta kalma ve nüks açısından eşdeğer olmasına rağmen, beslenme ve yaşam kalitesini değerlendirmek için daha ileri çalışmaların gerekli olduğunu öne sürmektedir. Bazı çalışmalar, subtotal gastrektomide total gastrektomi grubuna göre yaşam kalitesinin arttığını göstermiştir(66,67)

Bazı çalışmalar, intraoperatif transfüzyonlar ile kötü uzun vadeli prognoz arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yazarlar bu korelasyonu, transfüze edilen kanın neden olduğu nonspesifik immünsupresyon ile açıklamışlardır (51). 16 çalışmayı içeren bir meta-analizde, transfüzyon yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının azaldığı, nüks oranlarının ve postoperatif komplikasyonların arttığı gösterilmiştir (68).

2.11 Tümör Belirteçleri

Mide kanseri hastalarının non-invaziv erken teşhisi için biyomarkerlarının keşfedilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Çoğu mide kanserinde en az bir tümör belirteç yüksekliği bulunur, ancak bazı benign mide hastalıklarında da serum tümör belirteçleri yüksek görülebilir. Mide kanserindeki tümör belirteçleri, primer tedaviden sonraki takipteki rolleri daha bilgilendirici olmakla birlikte, halen tanısasal olarak sınırlı yararlılığa sahiptir.

Serum tümör belirteçleri tanı, tedavi etkisinin değerlendirilmesi ve hastalık takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kanser antijeni 72-4 (CA 72-4), alfa-fetoprotein (AFP), kanser antijeni 125 (CA 125), insan koryonik gonadotropinin (β -hCG) β -alt birimi ve pepsinojen I/ II tanımlanmış olsa da, serum karsinoembriyonik antijen (CEA), kanser antijeni 19-9 (CA 19-9), CA 50 ve CA 72-4 mide kanseri için klinik uygulamada hala en sık kullanılan biyobelirteçlerdir.

Bununla birlikte, hiçbirisi yüksek düzeyde bir teşhis doğruluğu göstermez. Bu belirteçlerin bildirilen serum düzeylerinde geniş farklılıklar vardır; pozitif CEA ve CA 19-9 seviyeleri sırasıyla %8 ila %58 ve %4 ila %65 arasında değişmektedir. Genel olarak, mide kanserinin tanısasal belirteci olarak tek başına her bir serum tümör belirtecinin duyarlılığı düşüktür. Bununla birlikte, yüksek düzeyler genellikle hastalığın evresi ile ilişkilidir. CEA'yı CA 19-9, CA 72-4 veya CA 50 gibi diğer belirteçlerle birleştirmek, tek başına CEA'ya kıyasla duyarlılığı artırabilir.

Kemoterapi öncesi mide kanserinde yüksek serum tümör belirteç seviyeleri, sadece tümör yükünü değil, aynı zamanda hastalığın biyolojisini de yansıtabilir (69–71).

2.12. Biyobelirteç Testleri

Günümüzde HER2/ERBB2 durumu, MSI veya mismatch repair (MMR) durumu, PD-L1 ekspresyonu, tümör mutasyon yükü durumu (TMB-H) ve nörotropik tropomyozin ilişkili kinaz (NTRK) gen füzyonlarının immünohistokimyasal ve/veya moleküler testlerinin yapılması ilerlemiş mide kanserinin tedavisinde rol oynar.

Tümörde Epstein-Barr virüsü (EBV) durumu, mide kanserinde kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri için potansiyel bir biyobelirteç olarak görülmeye başlamıştır (14,72). Prospektif çalışmaların eksikliği ve EBV ile mide kanseri arasındaki kesin ilişkinin

henüz tam anlaşılmamış olması nedeniyle, şu anda EBV durumunun rutinde test edilmesi önerilmemektedir (14).

2.13. Mide Kanserlerinde Tedavi

Mide kanserli hastaların yönetimi, cerrahi onkoloji, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, gastroenteroloji, radyoloji ve patoloji dahil olmak üzere çeşitli disiplinlerin uzmanlığını gerektirir. Ayrıca beslenme hizmetlerinin, sosyal hizmet görevlilerinin, hemşirelerin, palyatif bakım uzmanlarının ve diğer destekleyici disiplinlerin varlığı da arzu edilmektedir.

Cerrahi rezeksiyon, mide kanseri için tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, multimodal kemoterapi ve radyoterapideki gelişmeler, klinik kararları ve tedavi algoritmalarını etkilemektedir (73).

2.13.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi

Cerrahi:

Düşük metastaz potansiyeli olan erken evre mide kanserli hastalarda endoskopik mukozal rezeksiyon önerilebilir. Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), kolay ulaşılabilen alanlarda yer alan, iyi diferansiye, yüzeysel, 2 cm'den küçük lezyonlar için önerilebilir. Lenf nodlarına metastaz riski yüksek olan submukoza invazyonlu tümörlerde ise genellikle önerilmez. Bennett ve ark. (74) erken mide kanserinde EMR bilgilerini revize etmişler ve EMR endikasyonlarını şu şekilde belirlemişlerdir: 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.

Rezeke Edilebilen Tümörler:

- Tis veya mukozayla sınırlı T1 tümörler (T1a), uygun kriterleri karşılamaları halinde (deneyimli merkezlerde) EMR veya ESD (endoskopik submukozal diseksiyon) adayı olabilir.
- T1b–T3 tümörlerde; lenfadenektomi ile birlikte negatif cerrahi mikroskopik sınırlar elde etmek için yeterli gastrik rezeksiyon önerilir;
 - Distal gastrektomi
 - Subtotal gastrektomi

- Total gastrektomi
- T4b tümörler, ek olarak ilgili yapıların en bloc rezeksiyonunu gerektirir.
- Mide rezeksiyonu, en az 16 lenf nodunu incelemek amacıyla bölgesel lenfatikleri; perigastrik lenf nodlarını (D1) ve çölyak aks boyunca olan lenf nodlarını (D2) içermelidir.
- Dalak tutulumu olmadıkça veya yaygın hiler adenopati belirlenmedikçe rutin splenektomi endike değildir.
- Total gastrektomi yapılacak seçilmiş hastalara beslenme tüpü yerleştirilebilir (özellikle postoperatif kemoradyoterapi olası ise).
- Minimal invaziv cerrahi (MIS) yaklaşımlar, aşağıdaki kriterlere göre seçilmiş vakalar için düşünülebilir:
 - Cerrahın laparoskopik veya robotik foregut prosedürlerini uygulama deneyimi ve lenfadenektomi deneyimi varsa,
 - Hem erken hem de lokal ileri mide kanserlerinde laparoskopik veya robotik gastrektomi düşünülebilir.
 - Minimal invaziv yaklaşımlar genellikle T4b veya N2 mide kanseri için önerilmez.
- Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) veya laparoskopik HIPEK, devam eden klinik deneyler ortamında dikkatle seçilmiş evre IV hastalar için terapötik bir alternatif olabilir (14).

Unrezektabilité Kriterleri:

- Lokorejyonel ilerlemiş hastalık varlığı,
- Mezenter kökünün veya paraaortik lenf nodlarının infiltrasyonunun görüntülemeye oldukça şüpheli veya biyopsi ile doğrulanmış olması,
- İnvazyon varlığı veya major vasküler yapıların tutulmuş olması
- Uzak metastaz veya peritoneal yayılım (pozitif peritoneal sitoloji dahil) varlığı.

Palyatif Prosedürler:

- Mide rezeksiyonları, inküabl hastalarda semptomların (obstrüksiyon veya kontrol edilemeyen kanama gibi) palyasyonuna saklanmalıdır.
- Lenf nodu diseksiyonu gerekli değildir.
- Ameliyata uygun ve prognozu makul olup, mide çıkışı obstrüksiyonu olan hastalarda gastrojejunostomi (açık veya laparoskopik) endoluminal stentlemeye tercih edilir.
- Gastrostomi ve/veya beslenme tüpü düşünülebilir (14).

Kemoterapi ve Radyoterapi:

Perioperatif tedavi (75,76), lokalize mide kanseri için kategori 1 öneridir. Postoperatif kemoterapi (77) ve kemoradyoterapi, D2'den daha az lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar için alternatif bir seçenektir (14).

Birkaç çalışma, ameliyat öncesi ardışık kemoterapinin ardından kemoradyoterapi ve cerrahinin, rezektabl mide kanserli hastalarda patolojik yanıt sağladığını göstermiştir (14,78).

Faz II RTOG 9904 çalışmasında, fluorourasil ve sisplatin ile preoperatif kemoterapi ve ardından infüzyonel fluorourasil ve paklitaksel ile eşzamanlı kemoradyoterapi, lokalize gastrik adenokarsinomlu hastalarda %26'lık patolojik tam yanıt oranıyla sonuçlanmıştır. D2 lenf nodu diseksiyonu ve R0 rezeksiyonu sırasıyla hastaların %50 ve %77'sinde gerçekleştirilmiştir (78).

Başka bir faz II çalışmasında, irinotekan ve sisplatin ile preoperatif kemoterapiden sonra aynı rejimle eş zamanlı kemoradyoterapi, rezektabl, lokal ileri gastrik ve özefago-gastrik bileşke (GEJ) adenokarsinomu olan hastalarda orta düzeyde yanıt oranları ile sonuçlanmıştır. Hastaların %65'inde R0 rezeksiyon sağlanmıştır ve ortalama genel sağkalım süresi ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 14.5 ay ve %35 olarak saptanmıştır (79). Bu nedenle, preoperatif kemoradyoterapi tedavisinden önce indüksiyon kemoterapisi uygulanabilir ve seçilmiş hastalarda uygun olabilir. Bununla birlikte, bu yaklaşımın faz III randomize klinik çalışmalarda daha fazla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Cunningham ve arkadaşlarının rezektabl gastrik, GEJ ve alt özefagus adenokarsinomlu 503 hasta ile yaptıkları, yalnızca cerrahi ile perioperatif kemoterapi

ve cerrahi tedavi alan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada; ameliyat grubuyla karşılaştırıldığında, perioperatif kemoterapi grubunun progresyonsuz sağkalım ($p < 0,001$) ve genel sağkalımı anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,009$), beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %36 ve %23'tü. Perioperatif kemoterapi grubuna preoperatif üç siklus ve postoperatif üç siklus olmak üzere epirubisin, sisplatin, fluorourasil içeren ECF protokolü verilmişti (80).

Ychou ve arkadaşlarının rezektabl alt özefagus, GEJ ve mide kanseri hastalarında perioperatif kemoterapi ile yalnızca cerrahiye karşılaştırdıkları çalışmada da cerrahi grubu ile karşılaştırıldığında, perioperatif kemoterapi ve cerrahi grubu daha iyi bir genel sağkalıma (5 yıllık oran %38 ve %24; $p = 0.02$); ve daha iyi hastalıksız sağkalıma (5 yıllık oran: %34 ve %19; $P = 0.003$) sahipti. Multivaryant analizde perioperatif kemoterapi, sağkalım için olumlu prognostik faktördü ($p = 0.01$) (76).

Lokal ileri rezektabl gastrik kanserli toplam 716 hasta ile yapılan, perioperatif ECF/ECX (Epirubisin, Sisplatin, Fluorourasil) ile perioperatif FLOT (Fluorourasil, folinik asit, dosetaksel, oksaliplatin) rejiminin karşılaştırıldığı FLOT4 randomize faz III çalışmasında medyan OS, ECF/ECX grubunda 35 ay ve FLOT grubunda 50 aydı (HR 0.77; 0.63 ila 0.94; $p = 0.012$). İki, 3 ve 5 yıllık tahmini OS, ECF/ECX grubunda %59 (%95 CI 53 ila 64), %48 (43 ila 54) ve %36 (30 ila 42) idi ve FLOT grubunda %68 (63 - 73), %57 (52 - 62) ve %45 (38 - 51) idi. Perioperatif FLOT grubunda medyan OS'nin 15 ay ve tahmini 2, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %9 arttığı görüldü ve sağkalımda elde edilen fayda klinik olarak anlamlı bulundu. Ayrıca çalışmada perioperatif FLOT rejiminin rezektabilite ve DFS gibi diğer klinik sonuçları da önemli ölçüde iyileştirdiği bulundu (75).

Gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonunun derecesi postoperatif kemoradyoterapinin etkinliğini etkileyebilir (14). Tek başına cerrahi ile tedavi edilen hastaların sonuçlarını, postoperatif floropirimidin bazlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalarla karşılaştıran retrospektif bir analiz, postoperatif kemoradyoterapinin, D1 lenf nodu diseksiyonu sonrası önemli ölçüde daha düşük nüks oranları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak D2 lenf nodu diseksiyonu sonrası nüks oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır(81) .

D2'den az lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalara postoperatif kemoradyoterapi önerilirken, D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalara postoperatif (adjuvan) kemoterapi uygulanması önerilmektedir (14).

İlerlemiş rezektabl mide kanserli hastalarda D2 lenf nodu diseksiyonu sonrası kapesitabin ve oksaliptatin ile postoperatif kemoterapinin kullanılması desteklenmektedir. Bu hastalarda FOLFOX'un (Fluorourasil, folinik asit ve oksaliptatin) kullanılması da onaylanmıştır (82). Bununla birlikte, D1 veya D0 lenf nodu diseksiyonunu sonrası postoperatif kemoterapinin yararının, randomize klinik çalışmalarda belgelenmediği belirtilmelidir. Bu nedenle, bu hasta popülasyonu için postoperatif kemoradyoterapi tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir (81,83,84).

2.13.2. Anrezektabl Mide Kanserinde Kemoradyoterapi

Anrezektabl hastalığı olup tıbbi olarak uygun hastalara tek başına kemoradyoterapi önerilebilir.

Mide kanserindeki veriler sınırlı olduğundan, özefagus karsinomunda etkinliği kanıtlanmış fluorourasil bazlı kemoradyoterapi rejimlerinin uygulanmasını önerilmektedir. Bu ortamda tercih edilen rejimler, fluorourasil ve sisplatinin yanı sıra FOLFOX'u içerir. Önerilen başka bir rejim floropirimidin (fluorourasil veya kapesitabin) ve paklitakseldir FOLFOX veya fluorourasil ve sisplatin ile kemoradyasyoterapinin, unrezektabl özefagus kanseri olan hastalarda yapılan randomize bir faz III çalışmasında etkili olduğu gösterilmiştir(85). Evre II-IV özefagus karsinomlu hastalarda yapılan bir çalışma, ameliyatla veya ameliyatsız, RT ile kombine FOLFOX'un güvenliliğini ve etkililiğini doğrulamıştır (86). FFCD 9102 çalışmasında, opere veya opere olmamış fluorourasil ve sisplatin bazlı kemoradyoterapi alan özefagus kanserli hastalarda sağkalım benzer bulunmuştur (87). Hastalar ayrıca, rezektabl mide kanserinde patolojik yanıtta etkinliği kanıtlanmış paklitaksel ile kombine bir floropirimidin alabilirler (88,89).

Birincil tedaviyi takiben, cerrahinin bir seçenek olup olmadığını belirlemek için hastalar yeniden evrelendirilmelidir. Kemoradyoterapi sonrası rezektabl hastalığı olanlarda cerrahi tercih edilirken, hala unrezektabl hastalığı bulunanlarda palyatif tedavi uygulanmalıdır (14).

2.13.3. İnoperabl Lokal İleri Mide Kanserinde Tedavi

İnoperabl lokal ileri ve/veya metastatik (evre IV) hastalığı olan hastalarda sistemik tedavi (kemoterapi) düşünülmelidir. Kemoterapinin, tek başına en iyi destekleyici bakıma (BSC) kıyasla sağkalımı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (35).

İnoperabl veya metastatik hastalığın yönetimi, semptomların giderilmesi ve progresyonun geciktirilmesi amacıyla sistemik terapi ve/veya kemoradyoterapiyi içerebilir ve semptomlara yönelik BSC'yi içermelidir. Tek başına veya sistemik tedaviyle birlikte palyatif/BSC sunma kararı, hastanın performans durumuna bağlıdır. ECOG performans skoru 3 veya üzeri olan unrezektabl lokal ileri, lokal rekürrensli ya da metastatik hastalarda BSC ile takip önerilmektedir (14).

Genel olarak, palyatif tedavide primer tümörün rezeksiyonu önerilmez; ancak, başlangıçta rezeke edilemeyen lokal ileri hastalığı olan az sayıda hasta, sistemik tedaviye iyi bir yanıt alındıktan sonra operabl kabul edilebilir. Sistemik tedavilere yanıt, toraks, abdomen ve pelvisin aralıklarla görüntülenmesiyle (çoğunlukla BT ile) değerlendirilmelidir. Gerekirse bilinen hastalık bölgelerini izlemek için alternatif görüntüleme teknikleri kullanılabilir (35).

2.13.4. Metastatik Mide Kanserinde Tedavi

Kemoterapi, metastatik mide kanseri olup performans durumu iyi olan hastalarda tedavinin temeli olmaya devam etmektedir. Randomize klinik çalışmalardan elde edilen mevcut veriler, semptom kontrolü, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve genel sağkalım (OS) açısından BSC'ye kıyasla palyatif kemoterapinin istatistiksel olarak anlamlı bir faydası olduğunu göstermiştir (90,91) .

Platin bileşikleri, fluoropirimidinler, antrasiklinler, taksanlar ve irinotekan dahil olmak üzere çeşitli sitotoksik ilaçlar ilk sıra tedavide mide kanserinde aktivite göstermiştir. Şu anda, bir platin bileşiği (sisplatin veya oksaliplatin) ve bir fluoropirimidin (5-FU, kapesitabin veya S-1) ajanı içeren bir kombinasyon, dengeli bir fayda-risk oranı temelinde en yaygın kullanılan kombinasyon tedavileridir (90).

Kapesitabin, ikili ve üçlü rejimlerde 5-FU infüzyonu ile karşılaştırıldığında artmış OS ile ilişkili bulunmuştur (92).

3 haftalık DCF (Dosetaksel – Sisplatin- FU) rejimi, OS'de iyileşme ile ilişkilendirilmiştir, ancak aynı zamanda febril nötropeni oranlarında artış da dahil önemli toksik etkiler eklenmiştir (35,93) .

Yaşlı veya zayıf hastaların tedavisinde veya platin ajanların kontrendike olduğu durumlarda, ikili rejimler kadar etkili olmasa da tek ajan fluoropirimidin de bir seçenek olarak düşünülmelidir (91,94).

HER2 antikoru olan trastuzumab; HER2 overekspresyonu olan metastatik mide kanseri veya GEJ tümörlü hastaların birinci basamak tedavisi için onaylanan ilk moleküler hedefe yönelik ilaçtır. Tüm ileri evre mide kanseri vakaları HER2 durumu için değerlendirilmelidir.

HER2, epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR'ler) ailesinin bir üyesidir ve transmembran sinyallemede yer alır. Artan hücre proliferasyonuna, büyümesine ve hayatta kalmasına yol açan overekspresyon/aktivasyonda görev alır. HER2 overekspresyonu ve/veya amplifikasyonu, tümör alt tipine göre farklılıklar olmakla birlikte, metastatik mide kanserinde yaklaşık %20 oranında bulunur. İntestinal tip mide kanserinde diffüz mide kanserinden daha sık ve GEJ kanserinde distal mide kanserinden daha yaygındır (90) .

ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) çalışması 24 ülke ve 122 merkezi kapsayan, açık etiketli, uluslararası, faz III randomize kontrollü bir çalışmaydı. Çalışmaya tümörlerinde İHK yöntemle HER2 overekspresyonu gösterilmiş ya da floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile gen amplifikasyonu gösterilmiş hastalar dahil edilmiştir. Hastaların rastgele olarak yalnızca kemoterapi ya da trastuzumab ile birlikte kemoterapi almak üzere ayrıldığı çalışmada trastuzumab alan grubun medyan OS'si 13,8 ay ve yalnızca kemoterapi alan grubun OS'si 11,1 ay olarak bulunmuştur (p =0.0046). Genel grade 2 ve 3 yan etkiler ve kardiyak yan etkiler her iki grup arasında farklılık göstermemiştir ve en yaygın yan etkiler olan bulantı, kusma ve nötropeni her iki grupta benzer oranda görülmüştür.

Çalışmanın sonucunda trastuzumab tedavisinin, kemoterapi ile kombinasyon halinde, HER2-pozitif ileri evre mide veya GEJ kanserli hastalar için yeni bir standart seçenek olduğu yorumlanmıştır (95,96).

İkinci ve sonraki basamak tedavi

Çok sayıda kemoterapi seçeneğinin kanıtlanmış etkinliğine rağmen, birinci basamak kemoterapi sonrasında progresyon gelişen hastaların yalnızca %40'ı, ikinci basamak kemoterapiye duyarlıdır. İkinci sıra kemoterapide, tam bir insan monoklonal antikoru VEGFR-2 antagonisti ramucirumab, BSC'ye kıyasla monoterapi olarak kullanıldığında, ılımlı olsa da sağkalım yararı doğrulanmış tek moleküler hedefli ilaçtır (90,94).

PS 0–1 olan hastalar için bir taksan (dozetaksel, paklitaksel) veya irinotekan veya tek ajan olarak ya da paklitaksel ile kombinasyon halinde ramucirumab içeren ikinci basamak kemoterapi önerilir. Haftalık paklitaksel ve irinotekan için benzer etkinlik gösterilmiştir.

Birinci basamak kemoterapiyi takiben 3 aydan daha uzun süre sonra hastalığı progrese olan hastalarda, aynı ilaç kombinasyonu ile yeniden tedavi planlamak uygun olabilir.

Semptomatik lokal ileri veya rekürren hastalığı olan hastalarda hipofraksiyone RT, kanamayı, obstrüktif semptomları veya ağrıyı hafifletebilen etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir (35).

2010-2012 yılları arasında yürütülmüş olan, randomize, plasebo-kontrollü, çift kör, faz 3 çalışması olan RAINBOW'da; birinci sıra kemoterapi sonrasında 4 ay ya da daha kısa sürede progrese olmuş ileri evre gastrik ya da GEJ adenokarsinomlu hastalarda ramucirumab ve paklitaksel kombinasyonunun, plasebo ve paklitaksele göre anlamlı şekilde genel sağkalımı arttırdığı görülmüştür ($p = 0.017$). Çalışmanın sonucunda ramucirumab ile paklitaksel kombinasyonunun, ileri evre mide kanseri olan hastalar için yeni bir standart ikinci basamak tedavi olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (97).

Ramucirumab'ın ileri evre gastrik kanserli hastalarda sağkalıma etkisinin değerlendirildiği uluslararası, randomize, çokmerkezli, plasebo-kontrollü, faz 3 çalışması olan REGARD araştırmasında çalışmaya dahil edilen 355 hastadan ramucirumab alan 238 hastanın OS'si 5.2 ay ve plasebo grubundaki 117 hastanın OS'si 3.8 ay olup ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.047$). Ramucirumab; birinci sıra kemoterapi sonrası progrese olan ileri evre gastrik ya da GEJ adenokarsinom hastalarında sağkalım yararı olan, tek başına kullanılan ilk biyolojik

tedavidir. Çalışma VEGFR-2 sinyalinin ileri evre gastrik kanserlerde terapötik hedef olarak önemini doğrulamıştır (98).

22 Şubat 2019'da Food and Drug Administration (FDA), daha önce bir fluoropirimidin, bir platin, bir taksan veya irinotekan ve uygunsa HER2/neu'yi hedefleyen tedaviyi içeren en az iki sıra kemoterapi almış olan metastatik mide veya GEJ adenokarsinomu olan yetişkin hastalar için bir nükleosid metabolik inhibitörü olan trifluridin ve bir timidin fosforilaz inhibitörü olan tipiracilin sabit bir kombinasyonu olan trifluridin/ tipiracil tedavisinin kullanımını onaylamıştır (14,99).

2.13.5. Hedefe Yönelik Tedaviler

Şu anda, birkaç hedefli terapötik ajanın; trastuzumab, tarstuzumab deruxtecan, ramcirumab, pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab ve entrectinib/larotrectinib, ilerlemiş mide kanserinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Trastuzumab ile tedavi, HER2 overekspresyonunun varlığına dayanmaktadır (100).

Hedefe yönelik tedavilerin ileri evre mide kanserli hastaların tedavisindeki sonuçları ümit vericidir. HER2 overekspresyonu pozitif olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak trastuzumab ve kemoterapi, ikinci basamak tedavi olarak tek başına ramcirumab veya paklitaksel ile kombinasyonu veya MSI-H/dMMR veya TMB-H tümörler için pembrolizumab ya da Dostarlimab-gxly, ya da MSI, TMB, PDL1 durumundan bağımsız olarak nivolumab önerilir. (14).

Trastuzumab deruxtecan (DS-8201); bir anti-HER2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) antikoru, bölünebilir bir tetrapeptit bazlı bağlayıcı ve bir sitotoksik topoizomera I inhibitöründen oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır. HER2 eksprese eden ileri evre mide kanseri veya GEJ adenokarsinomu olan ve daha önce en az iki tedavi aldıktan sonra hastalığı progrese olmuş hastalarda trastuzumab deruxtecan'ın açık etiketli, çok merkezli, faz 2 çalışması olan DESTINY-Gastric01'in sonuçlarında; OS'nin trastuzumab deruxtecan grubunda kemoterapi (irinotekan veya paklitaksel) grubuna göre daha uzun olduğu görüldü (medyan 12.5 aya 8.4 ay, $p = 0.01$). Bu çalışmada, trastuzumab deruxtecan ile ortaya çıkan kayda değer advers olaylar, uygun doz azaltımı veya ilacın kesilmesi ile yönetilen miyelosupresyon ve interstisyel akciğer hastalığı idi. Trastuzumab deruxtecan grubunda, bağımsız bir karar komitesi tarafından belirlendiği üzere, hastaların %10'unda interstisyel akciğer hastalığı gelişmiştir (101).

Kombine pozitif skora (CPS) göre 5'e eşit veya daha büyük (kategori 1 öneri) veya CPS'ye göre 5'ten küçük (kategori 2B öneri) PD-L1 ekspresyon düzeyleri olan tümörler için kemoterapi ile kombine edilmiş nivolumab birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (14). CheckMate 649 çalışması; tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu ve son yıllarda ilerleme kaydedilmemiş olan HER2 pozitif olmayan gastrik/GEJ/özofagus adenokarsinomu olan hastalar için birinci basamakta medyan OS'nin 1 yılı aştığı, randomize kontrollü bir çalışmada üstün OS'yi gösteren ilk küresel çalışmadır. Randomize edilen 1580'den fazla hastayla yapılan çalışmada, nivolumab ve kemoterapi, PD-L1 düzeyi CPS ≥ 5 ve ≥ 1 olan hastalarda ve ayrıca tüm randomize hastalarda önemli ve klinik olarak anlamlı bir OS faydası sağlamıştır. PD-L1 düzeyi CPS ≥ 5 olan hastalarda istatistiksel olarak test edildiğinde de dahil olmak üzere, bu popülasyonlarda PFS yararı da gözlemlenmiştir. Nivolumab, ilerlemiş gastrik/ GEJ/ özofageal adenokarsinomlu daha önce tedavi edilmemiş hastalarda tek başına kemoterapiye karşı kemoterapi ile kombinasyon halinde PFS yararının yanı sıra üstün OS ve kabul edilebilir bir güvenlik profili gösteren ilk PD-1 inhibitörüdür. Çalışmanın sonucunda; kemoterapi ile kombine nivolumab'ın, bu hastalar için potansiyel bir standart birinci basamak tedaviyi temsil ettiği belirtilmiştir (102).

Faz 2 KEYNOTE-059 tek kollu, multikohort çalışmasına dahil edilen, daha önce mide ve GEJ kanseri tedavisi görmüş 259 hastada, pembrolizumab yönetilebilir güvenlik göstermiştir. Objektif yanıt oranı %11,6 (259 hastanın 30'u) olup ve hastaların %2,3'ünde (259 hastanın 6'sı) tam yanıt gözlenmiştir; medyan yanıt süresi 8,4 (1,6+ - 17,3+) ay olarak saptanmıştır. Mevcut sonuçlar, pembrolizumabın, ikinci basamak tedaviden sonra progrese olan ileri evre gastrik veya GEJ adenokarsinomu için yüksek ve kalıcı yanıtlar sağlayan umut verici yeni bir tedavi seçeneği sunduğunu düşündürmektedir. Pembrolizumab, gastroözofageal adenokarsinom için standart kemoterapiden farklı ve bunlarla örtüşmeyen bir etki mekanizması, yanıt süresi ve toksisite profili göstermektedir (103).

Dostarlimab-gxly, MSI-H/dMMR tümörleri için pembrolizumab'a alternatif bir seçenektir (14). Dostarlimab (TSR-042), PD-1 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanan ve PD-L1 ve PD-L2 ile etkileşimi etkili bir şekilde bloke eden, halen araştırılmakta olan bir hümanize anti-PD-1 immünoglobulin G4 monoklonal antikordur (104). Halen devam etmekte olan GARNET çalışmasında; platin içeren bir kemoterapi rejimi ile tedaviden sonra hastalığı progrese olan veya nükseden ileri evre

DNA mismatch repair–deficiency (dMMR) endometrium kanserli (EC) hastalardaki dostarlimab monoterapisinin ön sonuçları, dostarlimab monoterapisinin anlamlı ve kalıcı klinik aktivite ve kabul edilebilir bir güvenlik profili ile ilişkili olduğunu göstermektedir (104,105).

Birkaç çalışma, NTRK füzyonları için geniş mide kanseri serilerini analiz etmiştir, ancak füzyon transkriptlerini tespit edememiştir(106–108). Örneğin, The Cancer Genome Atlas veritabanındaki 414 mide kanserinden hiçbir NTRK füzyon genini barındırmadığı bulunmuştur(106). Lee ve ark. 66 mide karsinomundan birinin pozitif TrkA immün boyanması gösterdiğini ve floresan in-situ hibridizasyonla NTRK1 geninin parçalandığını gösterdiğini bildirmiştir; ancak, füzyon transkripti araştırılmamıştır (109). Ushiku ve ark.nın vakası mide karsinomunda NTRK füzyonunu gösteren ve aynı zamanda yeni füzyon ATP1B1-NTRK1'i tanımlayan ilk vakadır (110). Entrectinib ve larotectinib, NTRK gen füzyonu pozitif tümörler için ikinci basamak veya sonraki tedavi için önerilmektedir (14).

2.13.6. Palyatif/ En İyi Destekleyici Bakım

Palyatif bakım/ BSC'nin hedefleri, hastalığın evresi veya diğer tedavilere olan ihtiyaç ne olursa olsun, ağrıyı önlemek, azaltmak ve hafifletmek ve hastalarla bakıcıları için yaşam kalitesini iyileştirmektir. İleri evre veya metastatik mide kanseri olan hastalarda, palyatif bakım/ BSC, semptomlarda rahatlama ve genel yaşam kalitesinde iyileşme sağlar ve yaşamın uzamasına neden olabilir. Mide kanseri hastalarının palyatif bakım/ BSC'si için multimodalite disiplinler arası bir yaklaşım teşvik edilmektedir (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 15.03.2012-01.03.2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda mide kanseri tanısı ile takipli total-subtotal gastrektomi uygulanmış olan 95 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların bilgilerine hastane kayıtları ve arşiv dosyaları taranarak ulaşılmıştır. Uzun süredir kontrole gelmeyen hastaların son durumlarıyla ilgili bilgilere E-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi aracılığıyla ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; klinik bilgileri yeterli olması, neoadjuvan tedavi almamış olması, konsültasyon amaçlı gönderilmemiş olması, arşivimizde tümörlü doku bloğu bulunması, doku bloğunda materyali yeterli olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri; tanının endoskopik biyopsi materyaliyle konulması, klinik bilgilerin yeterli olmaması, neoadjuvan tedavi almış olması, konsültasyon amaçlı dış merkezden tarafımıza gönderilmiş olması, arşivimizde tümörlü doku bloğu bulunmaması (Dış merkezlerde incelenmek üzere hasta/hasta yakınlarına teslim edilen fakat geri getirilmeyen vakalar), doku bloğunda materyali yeterli olmaması, immünohistokimyasal işlemlere uygun parafin blokları olmaması olarak belirlenmiştir.

Bahsedilen kriterlere uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra toplam 83 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı tarihi, tanı sırasındaki evre, tümörün lokalizasyonu, uygulanan tedavi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, destek tedavisi), izlemde lokal nüks, izlemde metastaz gelişimi, metastaz bölgeleri kayıt edilmiştir. Olgulara ait patoloji raporlarından histolojik tip ve diferansiasyon derecesi, tümör çapı, tümör invazyon derinliği, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu metastazı durumu, cerb-B2 ekspresyon durumu kaydedilmiştir.

Genel sağkalım için; ex olan hastalarda tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre ile hayatta olan hastalar için tanı tarihi ile son kontrol tarihleri arasındaki süre; hastalıksız sağkalım için tanı tarihi ile nüks tarihi arasındaki süre, progresyonsuz sağkalım için ise; tanı tarihi ile palyatif birinci sıra kt sonrası progresyon tarihi arasındaki süre alındı.

3.1. İmmunhistokimyasal Yöntem

İmmünohistokimyasal inceleme %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş olan dokuların seçilen parafin bloklarından alınan kesitlere uygulandı. Primer antikor olarak TROP2 uygulandı. Primer antikor için Bond Polymer Refine Detection (Leica marka, DS9800) kit kullanıldı. Her bir antikor için immünohistokimyasal uygulama tüm olgulara Leica Bandmax marka otomatik immünohistokimya cihazında çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen parafin bloklarından adezivli lamlara 1-1,5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Leica Bandmax marka otomatik immünohistokimya cihazında aşağıdaki boyama prosedürü uygulandı.

Otomatik İmmunhistokimya Boyama Prosedürü

1. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika
2. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika
3. ER2 Solüsyonu - 0 dakika
4. ER2 Solüsyonu - 0 dakika
5. ER2 Solüsyonu (Süre antikora göre değişiklik gösterir)
6. ER2 Solüsyonu - 12 dakika
7. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika (35 °C)
8. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika (35 °C)
9. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika (35 °C)
10. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 3 dakika
11. Perokside Blok - 10 dakika
12. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika
13. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika
14. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika
15. Primer Antikor (TROP2) - 15 dakika
16. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika
17. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika
18. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika
19. Post Primary - 7 dakika
20. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 2 dakika
21. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 2 dakika
22. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 2 dakika
23. Polymer - 7 dakika

24. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 2 dakika
25. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 2 dakika
26. Distile Su - 2 dakika
27. Mixed DAB - 0 dakika
28. Mixed DAB - 7 dakika
29. Distile Su - 0 dakika
30. Distile Su - 0 dakika
31. Distile Su - 0 dakika
32. Hematoksilen – 5 dakika
33. Distile Su - 0 dakika
34. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) - 0 dakika
35. Distile Su - 0 dakika

Not: ER2 (EDTA Buffer ph.9) 40 dk

3.2. TROP2 İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Çalışma için seçilen bloklara TROP2 boyaları immünohistokimyasal yöntemle çalışıldı. Vakalara ait Hematoksilen – Eozin (H&E) boyalı preperatlar ile immünohistokimyasal boyalı preperatlar binoküler mikroskopta (NİKON Eclipse NI-U) incelendi. Bu proteinin ekspresyonu literatüre göre değerlendirilmiştir (46). Her örnek için total immünohistokimyasal boyanma skoru elde edilerek, bu skor boyanmanın oranı ve şiddetine bakılarak hesaplanmıştır. Tümör hücrelerinin boyanma oranı eğer; hiç yoksa 0, %10'dan az 1, %10–50 2, %51–80 3, %80'den fazla ise 4 puan alacak şekilde hesaplanmıştır. Boyanma şiddeti ise 0; hiç yok, 1; hafif, 2; orta, 3; kuvvetli boyanma olarak değerlendirilmiştir. Bu iki değer çarpımı ile total skor elde edilerek, çarpım değeri 4 ve daha fazla olanlar TROP2 overekspresyonu olarak kabul edilmiştir. Minimum çarpım değeri 0, maksimum çarpım değeri 12 olarak belirlendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde medyan, minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler

Ki kare/Fisher exact analizi ile incelenmiştir. Sağkalım süreleri Kaplan Meier analiziyle, TROP2 parametresinin sağkalım üzerine etkisi logrank testiyle değerlendirilmiştir. OS, DFS ve PFS'yi etkileyen faktörler univariate ve multivariate Cox regresyon analizleri ile araştırılmıştır. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edilmiştir.

Çalışma protokolü 30.04.2021 tarihinde (Karar Sayı: 329) Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.



4. BULGULAR

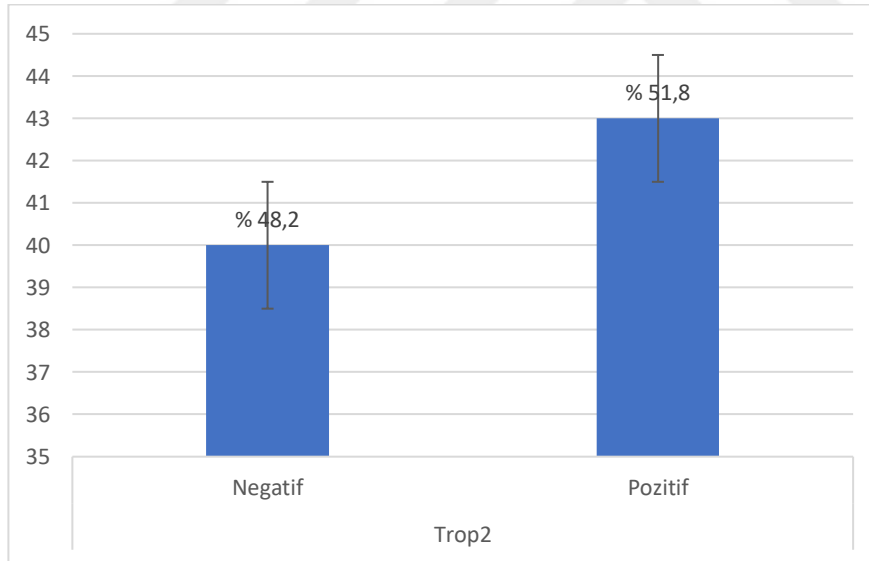
Çalışmaya 56'sı (%67.5) erkek, toplam 83 hasta dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 32 ile 91 arasında değişmekte olup medyan yaş 66.0 yılı. Otuzaltı (%43.4) hasta sigara, 4 (%4.8) hasta ise alkol kullanıyordu. Onyediyedi (%20.5) hastada ailede kanser öyküsü, 6 (%7.1) hastada ise ailede mide kanseri öyküsü vardı. Ellidokuz (%71.1) hastanın operasyon türü total gastrektomiydi ve 58 (%69.9) hastanın histopatoloji türü adenokarsinomdu. Yetmişiki (%86.7) hastanın cerrahi sınırı intakt (negatif)'tı. En sık görülen TROP2 yaygınlık değeri 25 (%30.1) hasta ile 3'tü, en sık görülen TROP2 şiddet değeri ise 32 (%38.6) hasta ile 2'ydi. Şekil 4'te gösterildiği gibi 43 (%51.8) hastanın TROP2 ekspresyonu pozitif. Yirmidokuz (%34.9) hastanın grade derecesi 'iyi diferansiye'ydi, 50 (%60.2) hastanın tümör yeri korpus-fundus'tu. Yetmişyediyedi (%92.8) hastada seroza invazyonu, 59 (%71.1) hastada lenfovasküler invazyon, 38 (%45.8) hastada perinöral invazyon vardı. Kırksekiz (%57.8) hastanın HER2'si negatifti. Yetmişyediyedi (%92.8) hastaya metastaz cerrahisi uygulanmamıştı, 6 (%7.2) hastaya ise metastaz cerrahisi uygulanmıştı.

Tablo 6. Hastaların özellikleri

	N (%)
Tanı yaşı (medyan)	66.0 yıl (range 32 – 91)
Cinsiyet	
Kadın	27 (32.5)
Erkek	56 (67.5)
Sigara kullanımı	
İçmiyor	41 (49.4)
İçiyor	36 (43.4)
Bilinmiyor	6 (7.2)
Alkol kullanımı	
Yok	73 (88.0)
Var	4 (4.8)
Bilinmiyor	6 (7.2)
Ailede kanser öyküsü	
Yok	57 (68.7)
Var	17 (20.5)
Bilinmiyor	9 (10.8)

Ailede mide kanseri öyküsü	
Yok	68 (81.9)
Var	6 (7.2)
Bilinmiyor	9 (10.8)
Operasyon türü	
Subtotal	24 (28.9)
Total	59 (71.1)
Histopatoloji	
Adenokarsinom	58 (69.9)
Taşlı yüzük	18 (21.7)
Diğer	5 (6.0)
Adenokarsinom+Taşlı yüzük	2 (2.4)
TROP2 yaygınlık değeri	
0	16 (19.3)
1	15 (18.1)
2	21 (25.3)
3	25 (30.1)
4	6 (7.2)
TROP2 şiddet değeri	
0	16 (19.3)
1	16 (19.3)
2	32 (38.6)
3	19 (22.9)
TROP2 ekspresyonu	
Negatif	40 (48.2)
Pozitif	43 (51.8)
Grade	
İyi Diferansiye	29 (34.9)
Orta Diferansiye	25 (30.1)
Kötü Diferansiye	10 (12.0)
Bilinmiyor	19 (22.9)
Tümör yeri	
GEJ	4 (4.8)
Distal Mide	23 (27.7)
Korpus-Fundus	50 (60.2)
Linitis Plastica	6 (7.2)
Seroza invazyonu	
Yok	6 (7.2)
Var	77 (92.8)

Lenfovasküler invazyon	
Yok	24 (28.9)
Var	59 (71.1)
Perinöral invazyon	
Yok	45 (54.2)
Var	38 (45.8)
Her2 durumu	
Negatif	48 (57.8)
Pozitif	7 (8.4)
Bilinmiyor	28 (33.7)
Metastaz cerrahisi	
Yok	77 (92.8)
Var	6 (7.2)
Cerrahi sınır	
İntakt (negatif)	72 (86.7)
Pozitif	11 (13.3)



Şekil 4: TROP2 pozitif ve negatif olan hastaların sayı ve yüzdeleri

Tablo 7’de gösterildiği gibi 45 (%54.2) hastanın T evresi T4’tü, 38 (%45.7) hastanın N evresi N3 tü. Dört (%4.8) hastanın evresi evre 1, 10 (%12.0) hastanın evresi evre 2, 45 (%54.2) hastanın evresi 3, 24 (%28.9) hastanın evresi evre 4’tü,. Hastaların evrelerine göre dağılımlarına ait detaylı bilgiler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların evrelerine göre dağılımları

T evre	n (%)
T1	4 (4.8)
T2	6 (7.2)
T3	28 (33.7)
T4	45 (54.2)
N evre	
N0	11 (13.1)
N1	21 (25.0)
N2	14 (16.7)
N3	38 (45.7)
Evre	
1	4 (4.8)
2	10 (12.0)
3	45 (54.2)
4	24 (28.9)
Evre	
Evre 1	1 (1.2)
Evre 1a	1 (1.2)
Evre 1b	2 (2.4)
Evre 2a	3 (3.6)
Evre 2b	7 (8.4)
Evre 3	1 (1.2)
Evre 3a	14 (16.9)
Evre 3b	25 (30.1)
Evre 3c	5 (6.0)
Evre 4	21 (25.3)
Evre 4a	2 (2.4)
Evre 4b	1 (1.2)

Tablo 8’de gösterildiği gibi sadece 9 (%10.8) hastada lokal nüks gelişmişti, 1 (%1.2) hasta ise nüks nedeniyle re-opere olmuştu. Kırkyedi (%56.6) hastada izlemde yeni metastaz gelişmişti. Otuzüç (%39.8) hastada tanı anında ve izlemde metastaz yoktu. Altı (%7.2) hastada kemik metastazı, 19 (%22.9) hastada karaciğer metastazı, 4 (%4.8) hastada sürrenal metastaz vardı. Bir (%1.2) hastada beyin metastazı, 6 (%7.2) hastada akciğer metastazı, 1 (%1.2) hastada pankreas metastazı vardı. Onaltı (%19.3) hastada periton metastazı, 1 (%1.2) hastada safra kesesi metastazı, 4 (%4.8) hastada

kolon metastazı vardı. On (%12.0) hastada uzak LAP mevcuttu. Hastaların metastaz özelliklerine göre detaylı dağılımları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların metastaz özelliklerine göre dağılımı

	N (%)
Nüks Varlığı	59
Yok	21 (35.6)
Var	38 (64.4)
Nüks reopere durumu	
Yok	81 (97.46)
Var	1 (1.2)
Bilinmiyor	1 (1.2)
İzlemde metastaz durumu	
Yok	54 (65.1)
Var	26 (31.3)
Bilinmiyor	3 (3.6)
Metastaz durumu	
Tanı anında evre IV	24 (28.9)
Tanıda evre I-II-III izlemde nüks	38 (45.8)
Tanıda ve izlemde evre I-II-III	21 (25.3)
Kemik metastazı	
Yok	77 (92.8)
Var	6 (7.2)
Karaciğer metastazı	
Yok	64 (77.1)
Var	19 (22.9)
Sürrrenal metastazı	
Yok	79 (95.2)
Var	4 (4.8)
Beyin metastazı	
Yok	82 (98.8)
Var	1 (1.2)
Akciğer metastazı	
Yok	77 (92.8)
Var	6 (7.2)
Pankreas metastazı	
Yok	82 (98.8)
Var	1 (1.2)
Periton metastazı	
Yok	67 (80.7)

Var	16 (19.3)
Safra kesesi metastazı	
Yok	82 (98.8)
Var	1 (1.2)
Kolon metastazı	
Yok	79 (95.2)
Var	4 (4.8)
LAP	
Yok	72 (86.7)
Var	10 (12)
Bilinmiyor	1 (1.2)

Tablo 9’da ise hastaların kemoterapi özelliklerine göre detaylı dağılımları gösterilmiştir. Elli (%60.2) hasta adjuvan kemoterapi almıştı, 33 (%39.8) hasta adjuvan kemoterapi almamıştı. Yirmiyedi (%32.5) hastaya birinci sıra palyatif kemoterapi uygulanmıştı, 57 (%68.7) hasta birinci sıra kemoterapi, 72 (%86.7) hasta ikinci sıra kemoterapi, 72 (%86.7) hasta ise üçüncü sıra kemoterapi almamıştı. Otuzüç (%39.8) hastaya primer lezyona adjuvan radyoterapi uygulanmıştı, 3 hastaya (%3.6) primere palyatif radyoterapi ve kemik metastazına radyoterapi uygulanmıştı.

Tablo 9: Hastaların kemoterapi ve radyoterapiye göre dağılımları

	N (%)
Adjuvan kemoterapi	59
Yok	9 (39.8)
Var	50 (60.2)
Adjuvan kemoterapi yanıtı	59
Adjuvan Kemoterapi almamış	9 (15.3)
Nüks yok	31 (52.5)
Nüks var	14 (23.7)
Bilinmiyor	5 (8.5)
Birinci sıra palyatif kemoterapi	
Yok	56 (67.5)
Var	27 (32.5)
Birinci sıra kemoterapi yanıtı	
Birinci sıra kemoterapi almamış	56 (67.5)
Regresyon	3 (3.6)
Progresyon	11 (13.3)
Stabil	4 (4.8)
Bilinmiyor	9 (10.8)
İkinci sıra kemoterapi	

İkinci sıra kemoterapi almamış	72 (86.7)
İkinci sıra kemoterapi almış	11 (13.3)
İkinci sıra kemoterapi yanıtı	
İkinci sıra kemoterapi almamış	72 (86.7)
Regresyon	1 (1.2)
Progresyon	4 (4.8)
Stabil	1 (1.2)
Bilinmiyor	5 (6.0)
Üçüncü sıra kemoterapi	
Üçüncü sıra kemoterapi almamış	77 (92.8)
Üçüncü sıra kemoterapi almış	6 (7.2)
Üçüncü sıra kemoterapi yanıtı	
Üçüncü sıra kemoterapi almamış	77 (92.8)
Progresyon	2 (2.4)
Bilinmiyor	4 (4.8)
Primer adjuvan radyoterapi	59
Yok	26 (44.1)
Var	33 (55.9)
Bilinmiyor	1 (1.2)
Primer palyatif radyoterapi	
Yok	79 (95.2)
Var	3 (3.6)
Bilinmiyor	1 (1.2)
Kemik metastazına radyoterapi	
Yok	79 (95.2)
Var	3 (3.6)
Bilinmiyor	1 (1.2)
Kranial metastaza radyoterapi	
Yok	82 (98.8)
Bilinmiyor	1 (1.2)

Tablo 10’da ise hastaların ek hastalık durumlarına göre detaylı dağılımları gösterilmiştir. 32 (%38.1) hastanın ek hastalığı mevcuttu, 15 (%17.9) hastada diabetes mellitus (DM), 17 (%20.2) hastada hipertansiyon (HT) ve 2 (%2.4) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) vardı. 3 (%3.6) hastada astım, 12 (%14.3) hastada koroner arter hastalığı (KAH), 3 (%3.6) hastada serebrovasküler olay (SVO), 1 (%1.2) hastada ise obezite mevcuttu.

Tablo 10: Hastaların ek hastalık durumlarına göre dağılımları

	N (%)
Ek hastalık	
Yok	51 (61.4)
Var	31 (37.3)
Bilinmiyor	1 (1.2)
DM	
Yok	68 (81.9)
Var	16 (19.3)
HT	
Yok	67 (80.7)
Var	16 (19.3)
KOA	
Yok	81 (97.6)
Var	2 (2.4)
Astım	
Yok	81 (97.6)
Var	2 (2.4)
Koroner Arter Hastalığı	
Yok	71 (85.5)
Var	12 (14.5)
Serebrovasküler Olay	
Yok	80 (96.4)
Var	3 (3.6)
Obezite	
Yok	82 (98.8)
Var	1 (1.2)

Tablo 11’de hastaların demografik ve medikal özelliklerinin medyan, minimum ve maksimum değerleri gösterilmiştir. Sigara miktarı (paket / yıl) 0.00 (0.00 – 106.00), tümör çapı 6.0 cm (1.20 – 18.00), ECOG 1.00 (0.00 – 3.00), diseke lenf nodu sayısı ise 20.00 (3.00 – 53.00) olarak bulunmuştur. Hastaların metastatik lenf nodu sayısı medyan değeri 6.0 (0.00 – 37.00), metastaz sayısı 1.0 (0.00 – 3.00), 59 hastada adjuvan kemoterapi kür sayısı 3.00 (0.00 – 11.00) olarak bulunmuştur. Birinci, ikinci ve üçüncü sıra kemoterapi kür sayıları medyan değerleri ise sırasıyla 0.00 (0.00 – 13.00), .00 (0.00 – 8.00) ve 0.00 (0.00 – 4.00) olarak bulunmuştur. TROP2 ekspresyonu çarpımı medyan değeri ise 4.00 (0.00 – 12.00) olarak bulunmuştur.

Tablo 11: Hastaların demografik ve medikal özelliklerinin medyan, minimum ve maksimum değerleri

	n	Medyan (Minimum-Maksimum)
Sigara miktarı (paket/yıl)	76	0.00 (0.00 – 106.00)
Tümör çapı	82	6.00 (1.20 – 18.00)
ECOG	78	1.00 (0.00 – 3.00)
Diseke edilen LN sayısı	82	20.00 (3.00 – 53.00)
Metastatik lenf nodu sayısı	83	6.0 (0.00 – 37.00)
Metastaz sayısı	82	1.00 (0.00 – 3.00)
Adjuvan kemoterapi kür sayısı	59	4.00 (0.00 – 11.00)
Birinci sıra kemoterapi kür sayısı	81	0.00 (0.00 – 13.00)
İkinci sıra_kemoterapi_kür sayısı	82	0.00 (0.00 – 8.00)
Üçüncü sıra kemoterapi kür sayısı	83	0.00 (0.00 – 4.00)
TROP2 ekspresyon değeri	83	4.00 (0.00 – 12.00)

Hastaların CEA medyan değeri 2.45 (0.40 – 431.00), CA19-9 medyan değeri 12.75 (0.60 – 2030.00) olarak bulunmuştur. Wbc, nötrofil, lenfosit ve hemoglobin değerlerinin medyanları ise sırasıyla 7.30 (2.70 – 23.00), 4.80 (1.20 – 20.00), 1.60 (0.10 – 5.20) ve 11.80 (5.50 – 16.90) olarak bulunmuştur. Platelet için medyan değeri 301.00 (126.00 – 1287.00), LDH için 256.00 (153.00 – 736.00), albümin için 3.60 (2.20 – 5.10) ve CRP için ise 0.90 (0.00 – 180.00) olarak bulundu.

Tablo 12: Hastaların laboratuvar parametrelerinin medyan, minimum ve maksimum değerleri

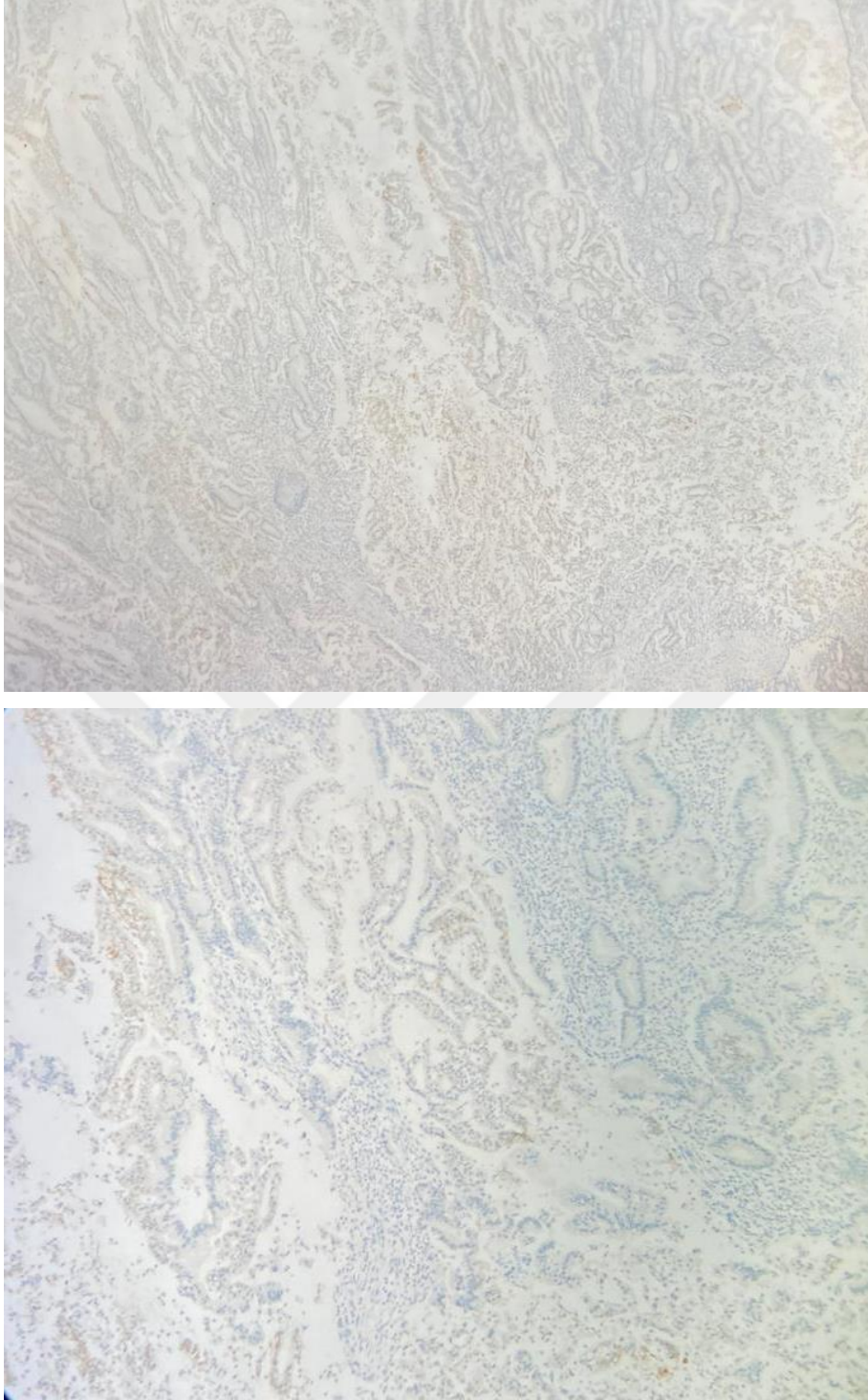
	N	Medyan (Minimum- Maksimum)
CEA	82	2.45 (0.40 – 431.00)
CA19 9	80	12.75 (0.60 – 2030.00)
WBC	83	7.30 (2.70 – 23.00)
Nötrofil	83	4.80 (1.20 – 20.00)
Lenfosit	83	1.60 (0.10 – 5.20)
Hemoglobin	83	11.80 (5.50 – 16.90)
Platelet	83	301.00 (126.00 – 1287.00)
LDH	83	256.00 (153.00 – 736.00)
Albümin	83	3.60 (2.20 – 5.10)
CRP	81	0.90 (0.00 – 180.00)

Tablo 13'te gösterildiği gibi TROP2 parametresi ile yaş ($p=0.075$), cinsiyet ($p=0.995$), evre ($p=0.186$), metastatik lenf nodu sayısı ($p=0.182$), tümör çapı ($p=0.689$), lokal nüks ($p=0.385$), grade ($p=0.072$), lenfovasküler invazyon ($p=0.784$) ve perinöral invazyon ($p=0.890$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

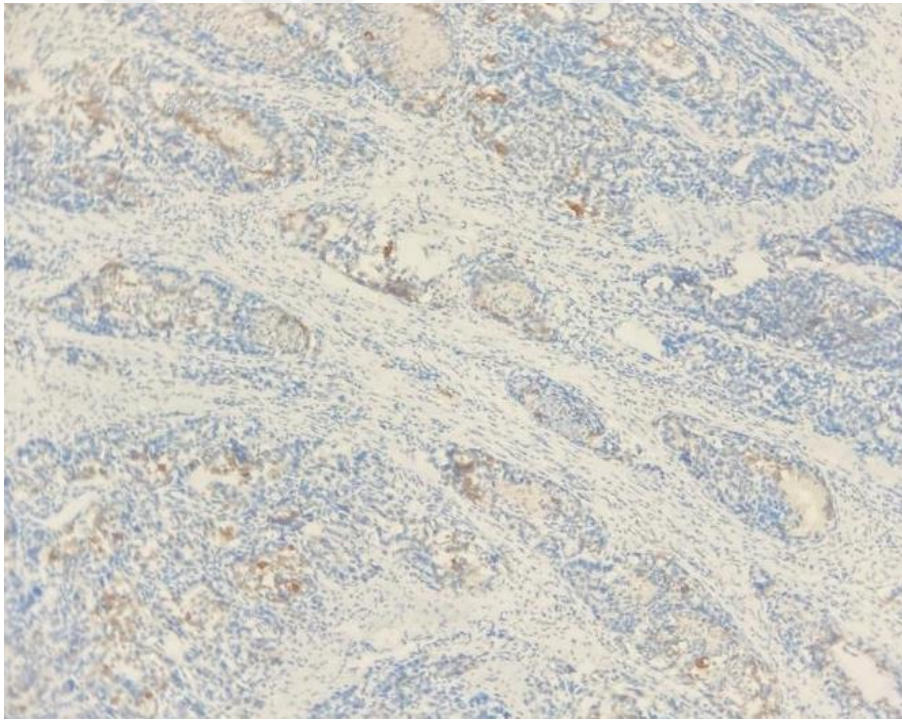
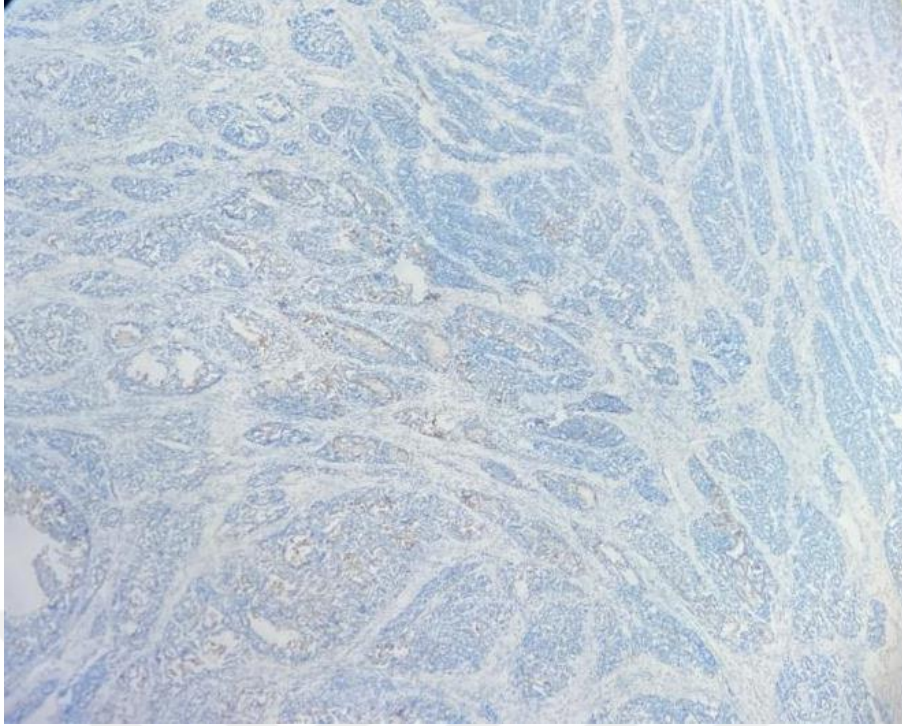
Tablo 13: TROP2 ile klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişki

	TROP2 (-) N (%)	TROP2 (+) N (%)	p
Yaş (medyan)*	68	64	0.075
Cinsiyet**			0.995
Kadın	13 (32.5)	14 (32.6)	
Erkek	27 (67.5)	29 (67.4)	
Evre**			0.242
I	2 (5.0)	2 (4.7)	
II	7 (17.5)	3 (7.0)	
III	23 (57.5)	22 (51.5)	
IV	8 (20.0)	16 (37.5)	
Evre**			0.186
I-II	9 (22.5)	5 (11.6)	
III-IV	31 (77.5)	38 (88.4)	
T evre			0.744
T1	1 (2.5)	3 (7.0)	
T2	3 (7.5)	3 (7.0)	
T3	15 (37.5)	13 (30.2)	
T4	21 (52.5)	24 (55.8)	
Metastatik lenf nodu sayısı (medyan)*	4.50	8.00	0.182
Tümör çapı (medyan)*	5.20	6.50	0.689
Lokal nüks***			0.385
Yok	37 (92.5)	36 (83.7)	
Var	3 (7.5)	6 (14.0)	
Histopatoloji			0.061
Adenokarsinom	24 (60.0)	34 (79.1)	
Taşlı yüzük	13 (32.5)	5 (11.6)	
Diğer	3 (7.5)	2 (4.7)	
Adenokarsinom+Taşlı yüzük	0 (0)	2 (4.7)	
Grade**			0.072
İyi Diferansiye	12 (30.0)	17 (39.5)	
Orta Diferansiye	11 (27.5)	14 (32.6)	
Kötü Diferansiye	3 (7.5)	7 (16.3)	
Bilinmiyor	14 (35.0)	5 (11.6)	
Lenfovasküler invazyon**			0.784
Yok	11 (27.5)	13 (30.2)	
Var	29 (72.5)	30 (69.8)	
Perinöral invazyon**			0.890
Yok	22 (55.0)	23 (53.5)	
Var	18 (45.0)	20 (46.5)	

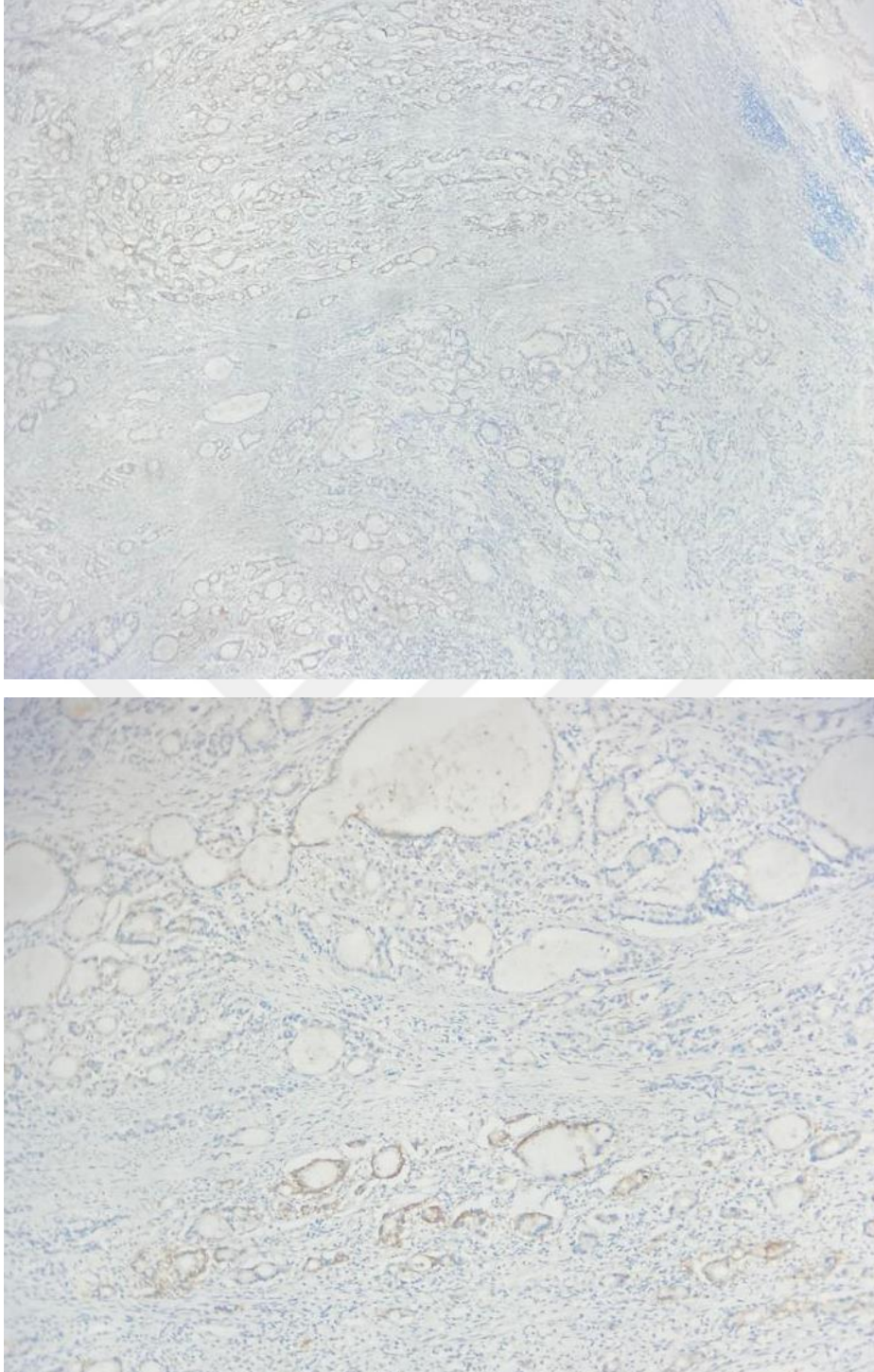
*Mann Whitney U test, **Pearson Chi-Square test, ***Fisher's Exact Test



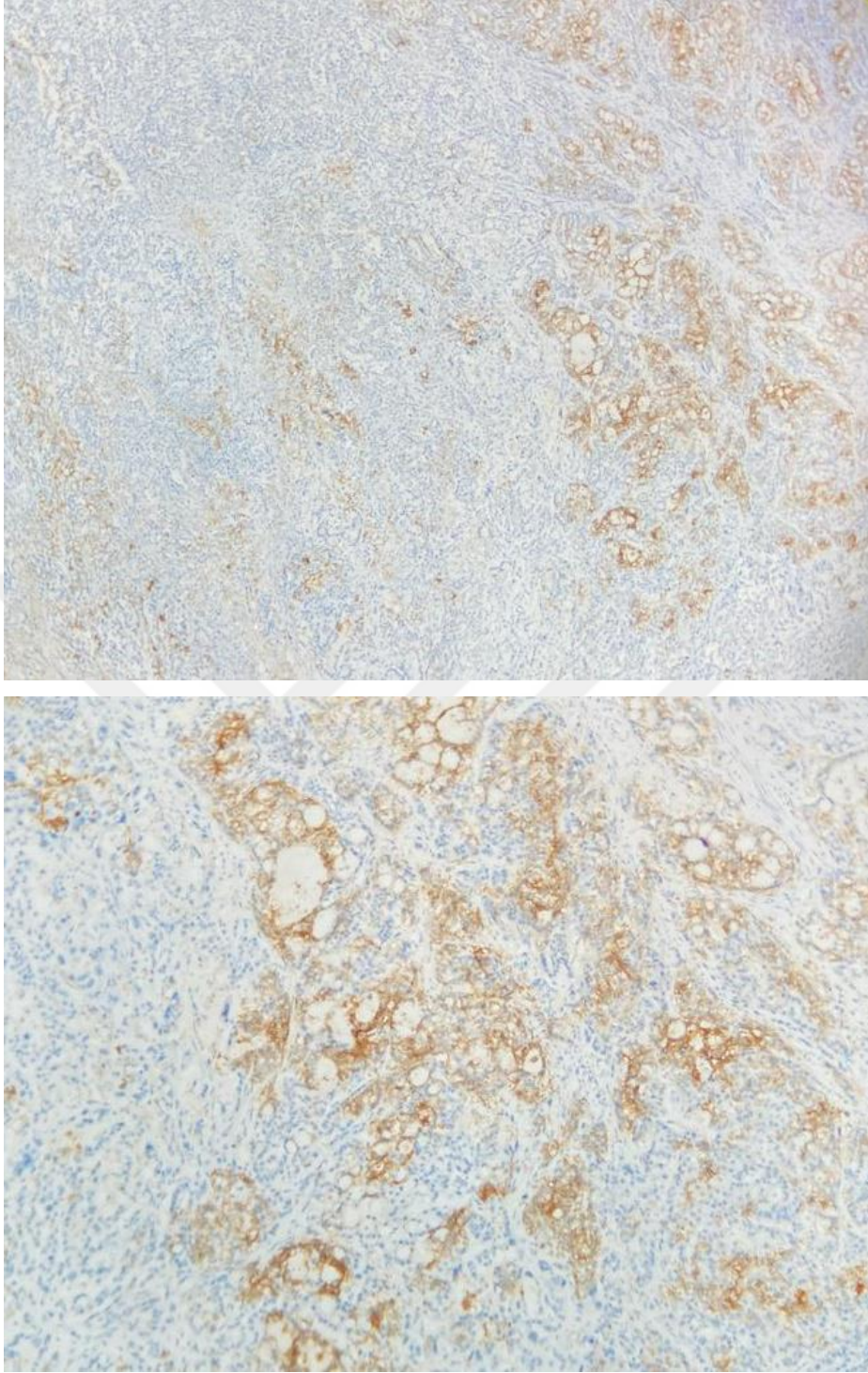
Şekil 5: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skortlama örnekleri A ve B. Yaygınlık skoru:1 ve boyanma şiddet skoru:1 (x40 ve x100)



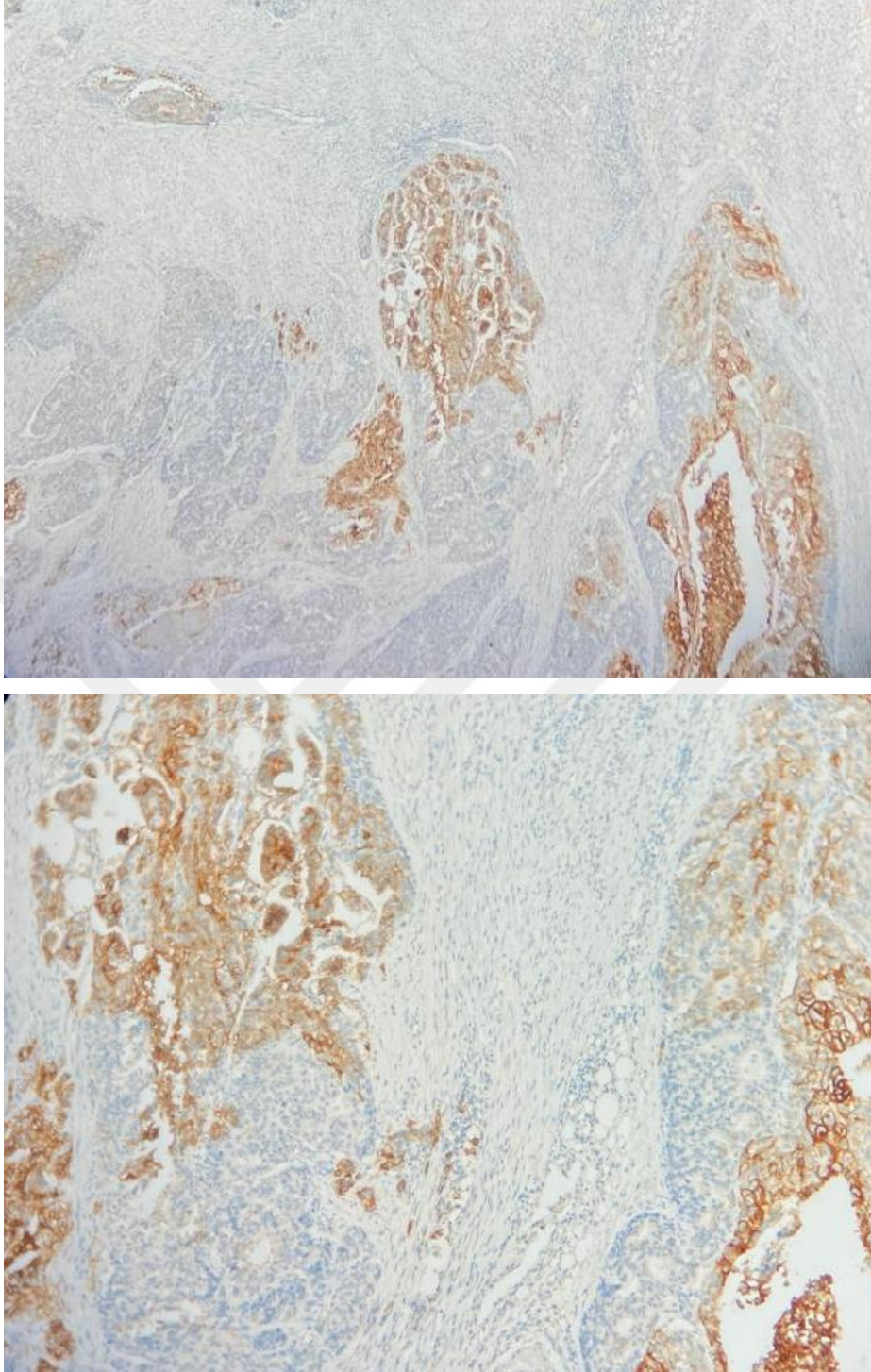
Şekil 6: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skortlama örnekleri C ve D. Yaygınlık skoru:1 ve boyanma şiddet skoru:2 (x40 ve x100)



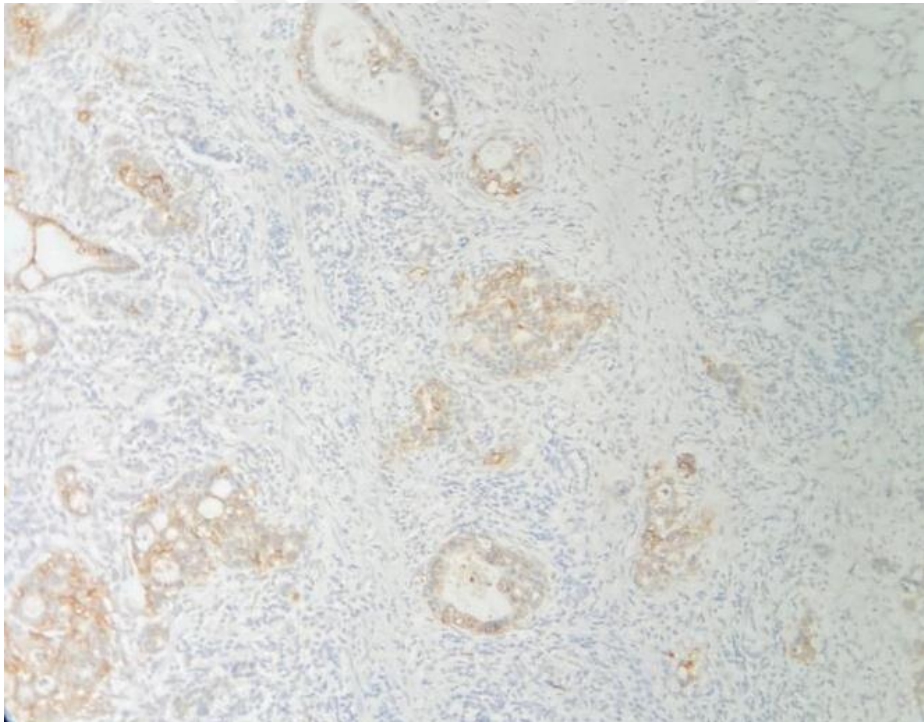
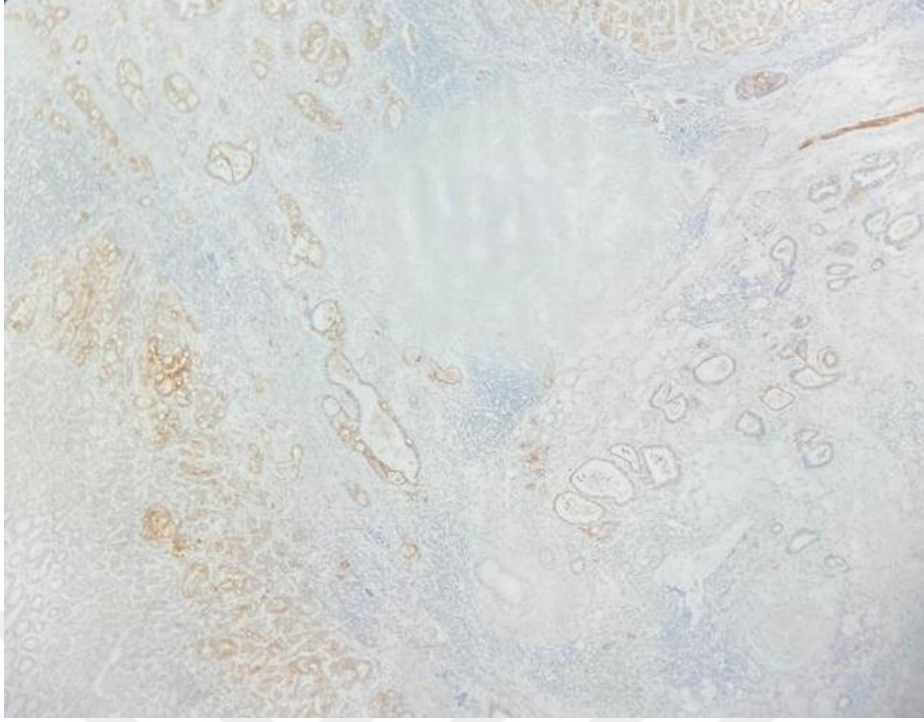
Şekil 7: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skortlama örnekleri E ve F. Yaygınlık skoru:2 ve boyanma şiddet skoru: 1 (x40 ve x100)



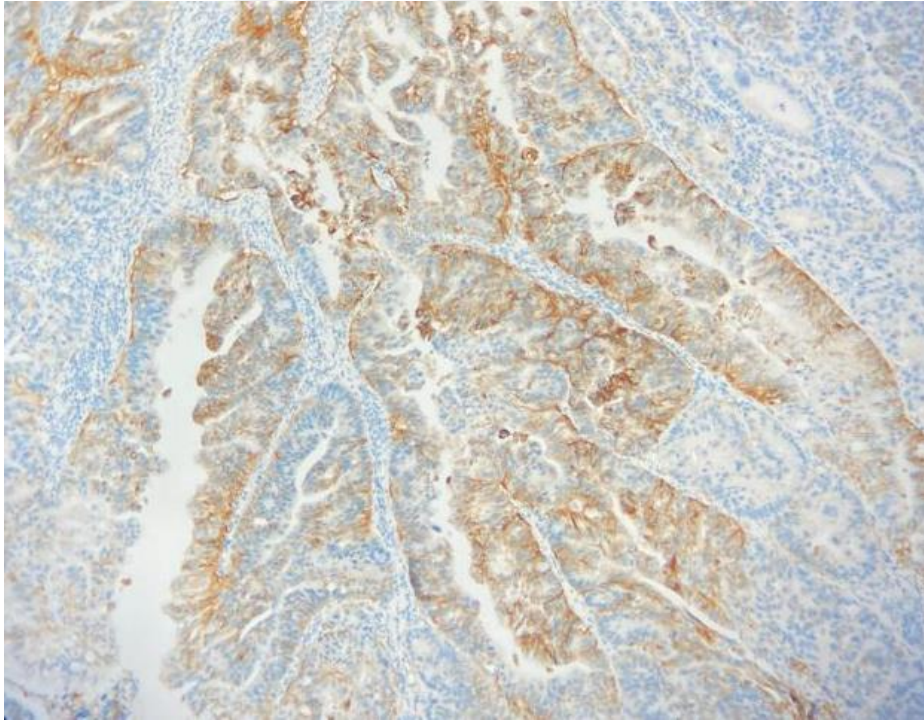
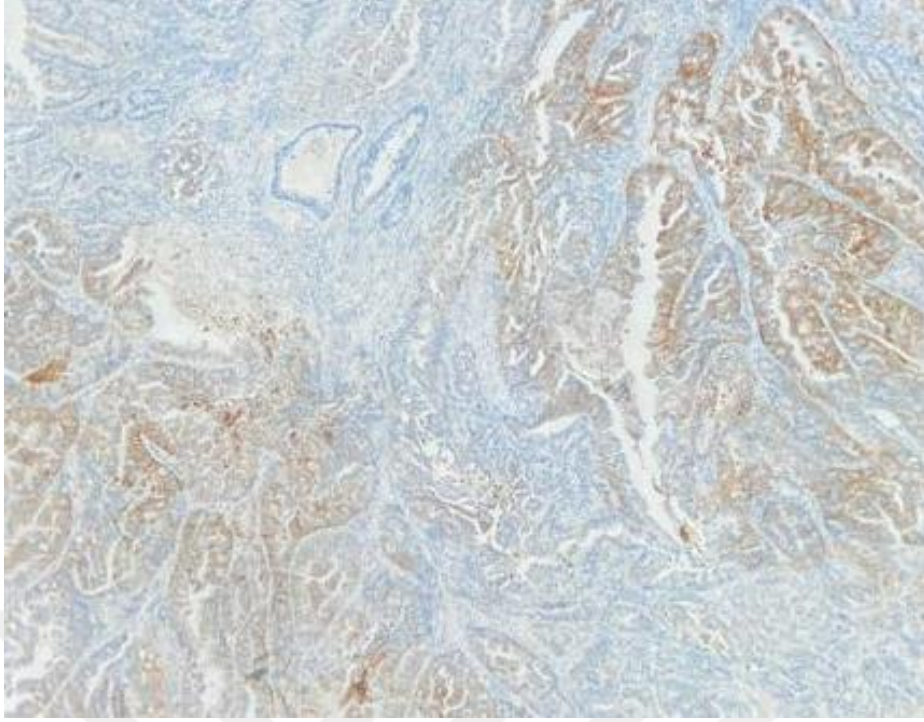
Şekil 8: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skortlama örnekleri G ve H. Yaygınlık skoru:2 ve boyanma şiddet skoru:2 (x40 ve x100)



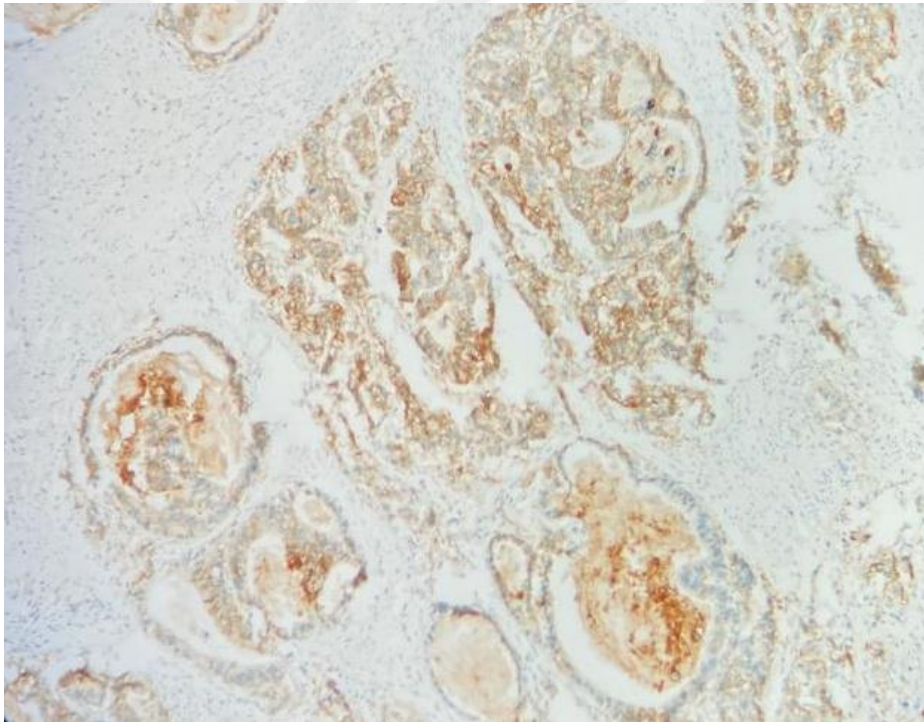
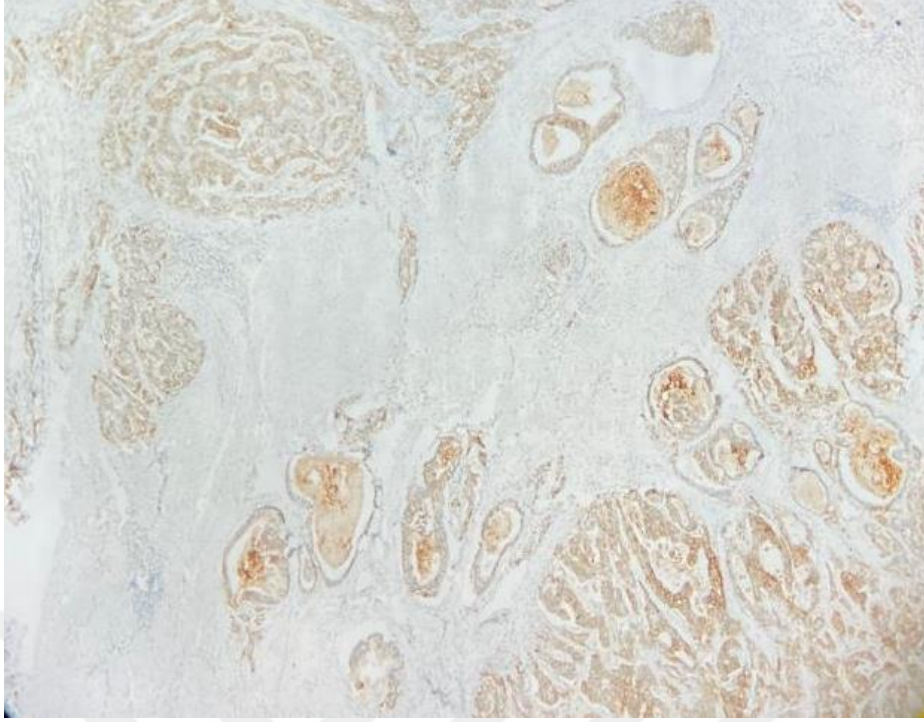
Şekil 9: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skortlama örnekleri I ve J. Yaygınlık skoru:2 ve boyanma şiddet skoru: 3 (x40 ve x100)



Şekil 10: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skortlama örnekleri K ve L. Yaygınlık skoru:3 ve boyanma şiddet skoru:2 (x40 ve x100)



Şekil 11: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skortlama örnekleri M ve N. Yaygınlık skoru:3 ve boyanma şiddet skoru:3 (x40 ve x100)



Şekil 12: İHK boyama yöntemiyle TROP2 için İHK skortlama örnekleri O ve P. Yaygınlık skoru:4 ve boyanma şiddet skoru:3 (x40 ve x100)

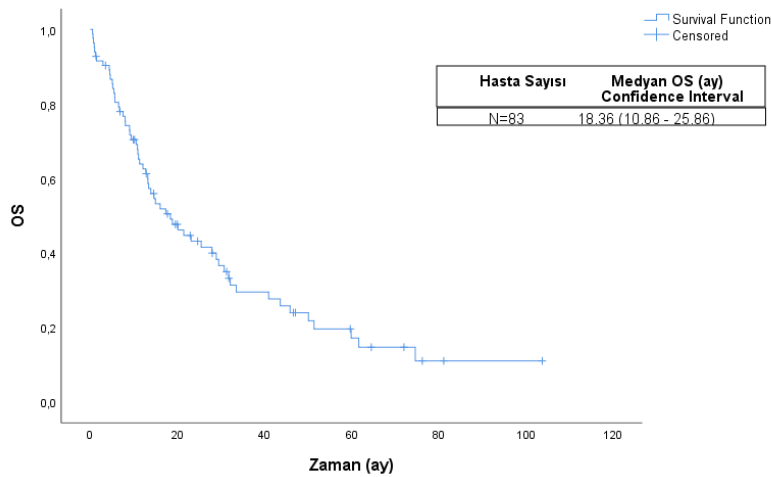
Çalışmamızdaki 83 hastanın 60'ı (%72.3) ölmüştü. Ölüm nedenleri incelendiğinde en sık ölüm nedeni 35 (%42.2) hastada mide kanseri olarak izlendi. Kardiyovasküler olay, sepsis, serebrovasküler olay, pulmoner tromboemboli ve ileus nedeniyle ikişer (%2.4) hasta kaybedilmişti. Onbir (%13.3) hastanın ölüm nedeni ise bilinmiyordu.

Tablo 14: Hastaların ex olma durumu ve ex nedenlerine göre dağılımları

Ex durumu	
Ex	60 (72.3)
Yaşıyor	23 (27.7)
Ex nedeni	
Mide kanseri	35 (42.2)
Kardiyovasküler olay	2 (2.4)
Sepsis	2 (2.4)
Serebrovasküler olay	2 (2.4)
PTE	2 (2.4)
İleus	2 (2.4)
Diğer nedenler	4 (4.8)
Bilinmiyor	11 (13.3)

Genel Sağkalım (OS) Analizi

Şekil 13'te gösterildiği gibi, hastaların medyan genel sağkalımları (OS) 18.36 aydı (%95 CI 10.86 – 25.86).



Şekil 13: Hastaların genel sağkalım süresi

Tablo 15’te gösterildiği şekilde hastaların sağkalımını etkileyen parametreler univaryant analizle incelendiğinde TROP2 pozitif 43 hastanın medyan OS’si 13.89 ay (%95 CI 8.267 - 19.528), TROP2 negatif 40 hastanın medyan OS’si 28.91 ay (%95 CI 11.428 - 46.396) idi ($p= 0.038$). Tanı yaşı ve medyan OS arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p< 0.0001$). Hastaların 27’si kadındı ve medyan OS 20.10 ay (%95 CI 6.928 – 33.286) idi, 56 erkek hastanın medyan OS’si 17.31 ay (%95 CI 8.591 – 26.038) idi ($p=0.762$). ECOG skoruna göre hastaların medyan OS’si; ECOG 0; 28.91 ay, ECOG 1; 18.36 ay (% 95 CI 0.000 - 45.118), ECOG 2; 18.85 ay (%95 CI 9.086 - 28.631), ECOG 3; 10.90 ay (%95 CI 5.782 - 16.034) idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.040$). Evre I, II, III ve IV hastaların medyan OS’si sırasıyla; 50.07 ay, 59.86 ay (%95 CI 41.590 – 78.130), 17.31 ay (%95 CI 7.791 – 26.837) ve 10.84 ay (%95 CI 7.844 – 13.840) idi ($p<0.0001$). Erken evre (evre I-II) ve geç evre (evre III-IV) olan hastaların medyan OS’leri sırasıyla 51.35 ay (%95 CI 39.600 – 63.102) ve 13.40 ay (%95 CI 10.254 – 16.555) idi ($p=0.002$). Tanıda metastaz varlığı, izlemde nüks varlığı ya da tanı anında ve izlemde nüks olmamasının OS’yi anlamlı olarak etkilediği saptandı ($p< 0.0001$).

Hastaların 24’üne subtotal gastrektomi, 59’una ise total gastrektomi uygulanmıştı ve medyan OS’leri sırasıyla 33.51 ay (%95 CI 2.835 – 64.187) ve 13.40 ay (%95 CI 9.670 – 17.139) idi ($p= 0.084$). Cerrahi sınırı negatif olan 72 hastanın medyan OS’si 21.45 ay (%95 CI 10.723-32.185) ve cerrahi sınırı pozitif olan 11 hastanın medyan OS’si 7.52 ay (%95 CI 2.348-12.699) idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.002$). Histopatolojisi adenokarsinom olan 58 hastanın medyan OS’si 18.85ay (%95 CI 11.595 – 26.122), taşlı yüzük hücreli olan 18 hastanın 11.07 ay (%95 CI 7.247 – 14.897), adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli komponent olan 2 hastanın 10.84 ay ve diğer histopatolojiye sahip 5 hastanın OS’si 59.86 ay idi ($p= 0.520$). Tümörü iyi diferansiye olan 29 hastanın medyan OS’si 18.85 ay (%95 CI 5.383 – 32.333), orta diferansiye olan 25 hastanın 14.94 ay (%95 CI 4.433 – 25.464) ve kötü diferansiye olan 10 hastanın 18.36 ay (%95 CI 10.051 – 26.680) idi ($p= 0.095$). Tümörü GEJ’de lokalize olan 4 hastanın medyan OS’si 7.52ay (%95 CI 0.000 – 17.247), distal midede olan 23 hastanın 28.91 ay (%95 CI 10.729 – 47.094), korpus-fundusta olan 50 hastanın 21.45 ay (%95 CI 10.976 – 31.932) ve linitis plastica olan 6 hastanın 5.65 ay (%95 CI 10.865 – 25.866) idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.007$).

Çalışmamızdaki hastaların 25’inin tümörünün HER2 ekspresyon durumu bilinmiyordu, HER2 ekspresyonu pozitif olan 7 hastanın medyan OS’si 18.858 (%95

CI 11.607 – 26.109), negatif olan 48 hastanın ise 14.62 ay (%95 CI 6.304 – 22.936) idi (p= 0.878).

Evre I- II- III olan 59 hastada adjuvan KT alan 50 hastanın medyan OS'si 27.92 ay (%95 CI 17.753 – 38.090) ve almayan 9 hastanın medyan OS'si 43.59 ay (%95 CI 4.065 – 83.130) (p= 0.591), adjuvan RT alan 33 hastanın medyan OS'si 25.46 ay (%95 CI 15.518 – 36.406), almayan 26 hastanın ise 28.91 ay (%95 CI 10.868 – 46.956) idi (p= 0.789).

Metastatik veya nüks olup birinci sıra palyatif KT alan 26 hastanın medyan OS'si 13.24 ay (%95 CI 10.301 – 16.180), almayan 18 hastanın ise 10.90 ay (%95 CI 7.424 – 14.391) idi (p= 0.221) ve palyatif RT alanının OS'ye anlamlı bir etkisi görülmedi (p= 0.906).

Karaciğer metastazı olan 19 hastanın medyan OS'si 10.54 ay (%95 CI 7.930 – 13.162) ay ve olmayan 64 hastanın medyan OS'si 29.47 aydı (%95 CI 19.165-29.776) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0.0001). Onaltı hastanın periton metastazı mevcuttu ve medyan OS 10.84 ay (%95 CI 7.041-14.643) olup periton metastazı olmayan 67 hastanın medyan OS'si 21.45 aydı (%95 CI 10.903-32.005) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0.012).

Genel sağkalım ile uzak LAP metastazı (p= 0.239), akciğer metastazı (p= 0.369), safra kesesi metastazı (p= 0.786), kolon metastazı (p= 0.096), sürrenal bez metastazı (p= 0.473), kemik metastazı (p= 0.786) ve beyin metastazı (p= 0.729) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 15. Genel sağkalımı etkileyen parametrelerin univaryant analizi

	Hasta Sayısı (n)	Sağkalım (ay) Medyan (%95 CI)	p
TROP2 Ekspresyonu	83		0.038
Negatif	40	28.912 (11.428 - 46.396)	
Pozitif	43	13.897 (8.267 - 19.528)	
Cinsiyet			0.762
Kadın	27	20.107 (6.928 – 33.286)	
Erkek	56	17.314 (8.591 – 26.038)	
Tanı Yaşı	83	-	<0.0001
ECOG	78		0.040
0	24	28.912	

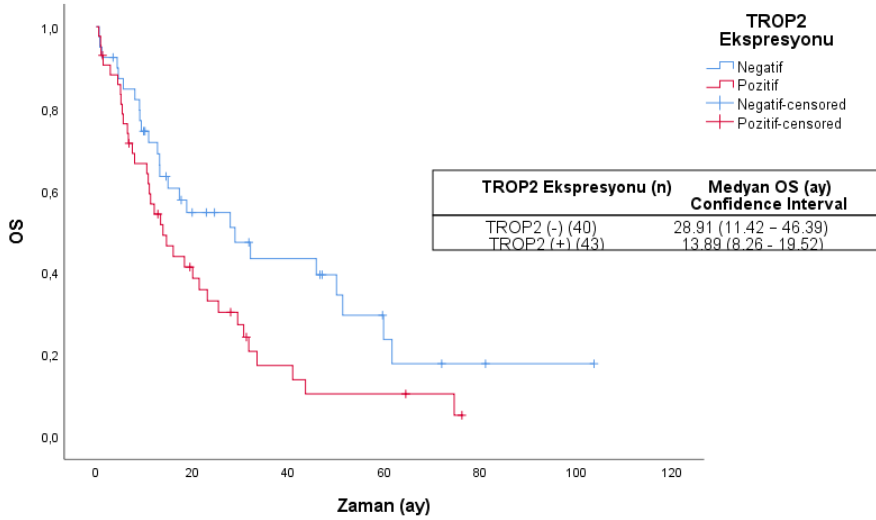
1	16	18.366 (0.000 - 45.118)	
2	23	18.858 (9.086 - 28.631)	
3	15	10.908 (5.782 - 16.034)	
Evre	83		<0.0001
Evre I	4	50.070	
Evre II	10	59.860 (41.590 – 78.130)	
Evre III	45	17.314 (7.791 – 26.837)	
Evre IV	24	10.842 (7.844 – 13.840)	
Evre	83		0.002
Erken Evre (Evre I-II)	14	51.351 (39.600 – 63.102)	
Geç Evre (Evre III-IV)	69	13.405 (10.254 – 16.555)	
Tanıda ve İzlemede Metastaz Durumu	83		<0.0001
Operasyon Türü	83		0.084
Subtotal Gastrektomi	24	33.511 (2.835 – 64.187)	
Total Gastrektomi	59	13.405 (9.670 – 17.139)	
Cerrahi Sınır	83		0.002
Negatif	72	21.454 (10.723 - 32.185)	
Pozitif	11	7.524 (2.348 - 12.699)	
Histopatoloji	83		0.520
Adenokarsinom	58	18.858 (11.595 – 26.122)	
Taşlı Yüzük Hücresel	18	11.072 (7.247 – 14.897)	
Adenokarsinom + Taşlı Yüzük Hc	2	10.842	
Diğer	5	59.860	
Grade	64		0.905
İyi Diferansiye	29	18.858 (5.383 – 32.333)	
Orta Diferansiye	25	14.949 (4.433 – 25.464)	
Kötü Diferansiye	10	18.366 (10.051 – 26.680)	
Tümör lokalizasyonu	83		0.007
Gastroözefageal Bileşke	4	7.524 (0.000 – 17.247)	

Distal Mide	23	28.912 (10.729 – 47.094)	
Korpus – Fundus	50	21.454 (10.976 – 31.932)	
Linitis Plastica	6	5.651 (10.865 – 25.866)	
HER2 Ekspresyonu	55		0.878
Negatif	48	14.620 (6.304 – 22.936)	
Pozitif	7	18.858 (11.607 – 26.109)	
Adjuvan KT	59		0.591
Yok	9	43.598 (4.065 – 83.130)	
Var	50	27.926 (17.753 – 38.090)	
Adjuvan RT	59		0.789
Yok	26	28.912 (10.868 – 46.956)	
Var	33	25.462 (15.518 – 36.406)	
Birinci Sıra Palyatif KT	44		0.221
Yok	18	10.908 (7.424 – 14.391)	
Var	26	13.240 (10.301 – 16.180)	
Palyatif RT	44		0.906
Uzak LAP Metastazi	82		0.239
Yok	72	18.366 (9.567 – 27.164)	
Var	10	9.068 (0.000 – 25.918)	
Karaciğer Metastazi	83		<0.0001
Yok	64	29.470 (19.165 - 29.776)	
Var	19	10.546 (7.930 - 13.162)	
Akciğer Metastazi	83		0.369
Yok	77	17.314 (4.568 – 30.061)	
Var	6	18.366 (14.974 – 21.757)	
Periton Metastaz	83		0.012
Yok	67	21.454(10.903 - 32.005)	
Var	16	10.842(7.041 - 14.643)	
Safra Kesesi Metastazi	83		0.786
Yok	82	17.314 (8.257 – 26.371)	

Var	1	20.107	
Kolon Metastazı	83		0.096
Yok	79	18.858 (8.648 – 29.068)	
Var	4	10.908 (3.373 – 18.442)	
Sürrenal Bez Metastazı	83		0.473
Yok	79	18.858 (10.075 – 27.641)	
Var	4	13.240 (1.810 – 24.670)	
Kemik Metastazı	83		0.786
Yok	77	17.314 (8.633 – 25.996)	
Var	6	18.858 (0.000 – 37.747)	
Beyin Metastazı	83		0.729
Yok	82	17.314 (9.894 – 24.735)	
Var	1	45.864	

TROP2 Ekspresyonu ve Genel Sağkalım

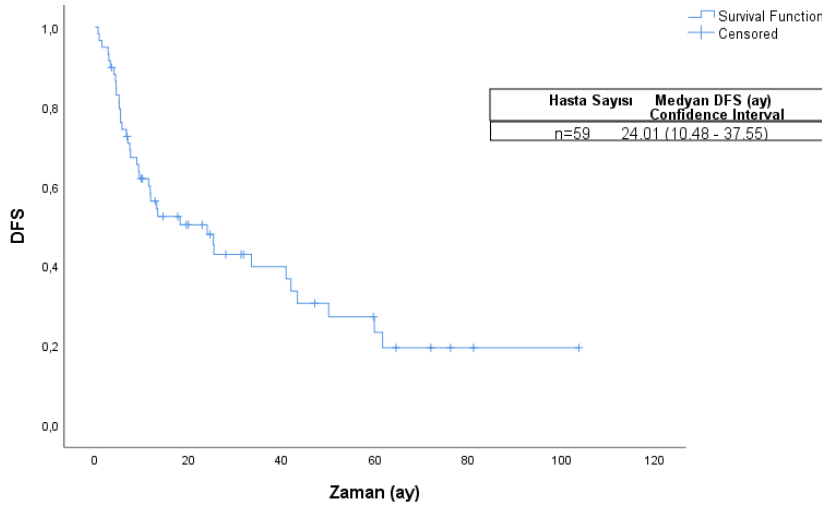
TROP2 pozitifliğiyle genel sağkalım (OS) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TROP2 pozitif 43 hastanın medyan OS süresi 13.89 ay (%95 CI 8.26 – 19.52), TROP2 negatif 40 hastanın medyan OS süresi 28.91 aydı (%95 CI 11.42 – 46.39). TROP2 pozitifliğinin OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu bulundu ($p= 0.038$) (Şekil 14).



Şekil 14: Hastaların TROP2 ekspresyonuna göre sağkalım süreleri

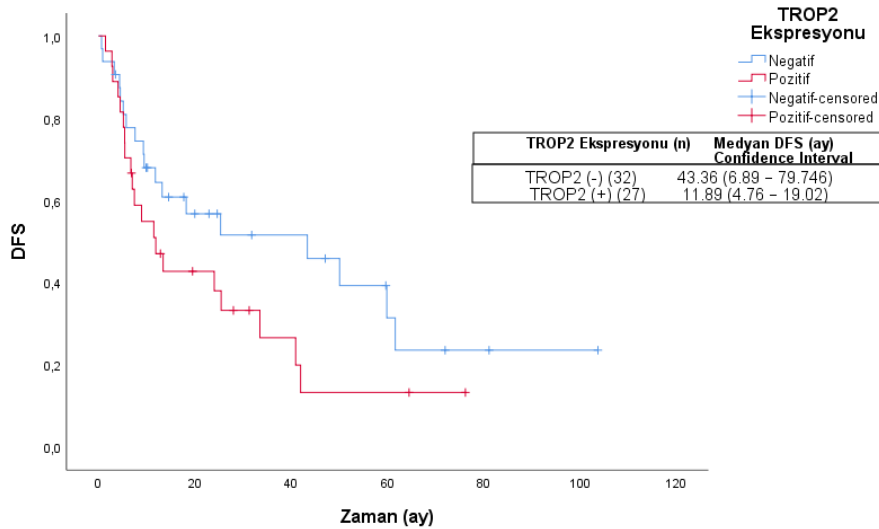
Hastalıksız Sağkalım (DFS) Analizi

Tanı anında evre I-II-III olan toplam 59 hastanın 38'inde nüks ya da metastaz gelişti. Bu 59 hastanın medyan DFS süresi 24.01 aydı (%95 CI 10.48 – 37.55) (Şekil 15).



Şekil 15: Tanı anında evre I-II-III olan hastaların DFS süresi

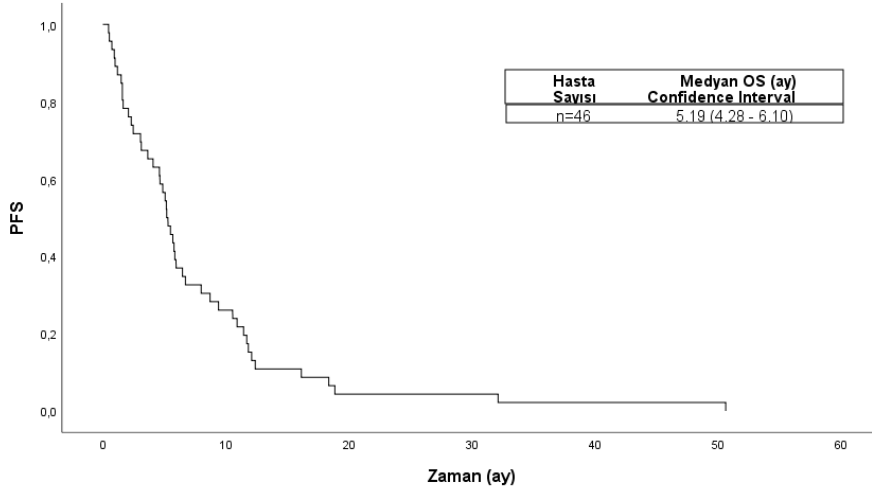
59 hastada TROP2 pozitifliğiyle DFS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TROP2 pozitif 27 hastanın medyan DFS süresi 11.89 ay (%95 CI 4.76 – 19.02), TROP2 negatif 32 hastanın medyan DFS süresi 43.36 aydı (%95 CI 6.89 – 79.746). Tanıda erken evre olan hastalarda TROP2 pozitifliğinin DFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı bulundu ($p=0.116$) (Şekil 16).



Şekil 16: 59 hastada TROP2 ekspresyonuna göre DFS süreleri

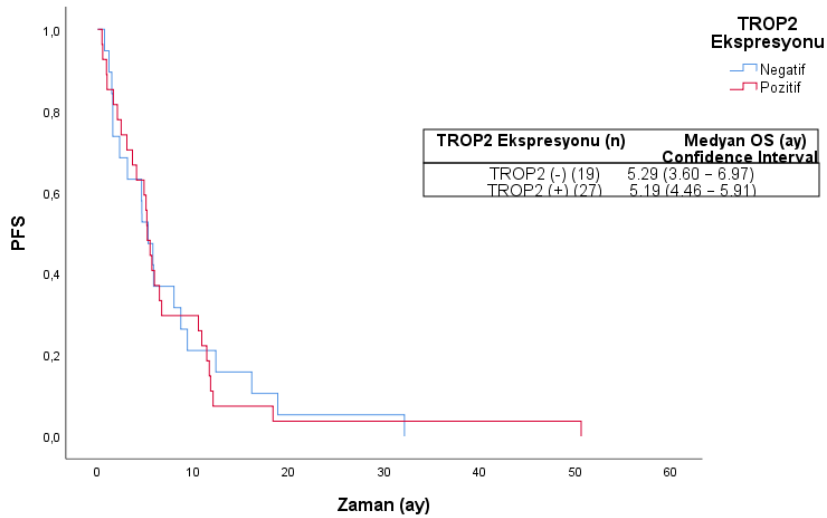
Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Analizi

Tanı anında metastatik olan veya erken evre olup sonradan nüks, metastaz veya ölüm gelişen toplam 46 hastanın medyan PFS süresi 5.19 aydı (%95 CI 4.28 – 6.10) (Şekil 17).



Şekil 17: Tanı anında metastatik hastaların PFS sağkalım süresi

Bu 46 hastada TROP2 pozitifliğiyle PFS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TROP2 pozitif 27 hastanın medyan PFS süresi 5.19 ay (%95 CI 4.46 – 5.91), TROP2 negatif 19 hastanın medyan PFS süresi 5.29 aydı (%95 CI 3.60 – 6.97). Tanıda metastatik olan veya erken evre olup sonrasında nüks gelişen hastalarda TROP2 pozitifliğinin PFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı bulundu ($p=0.874$) (Şekil 18).

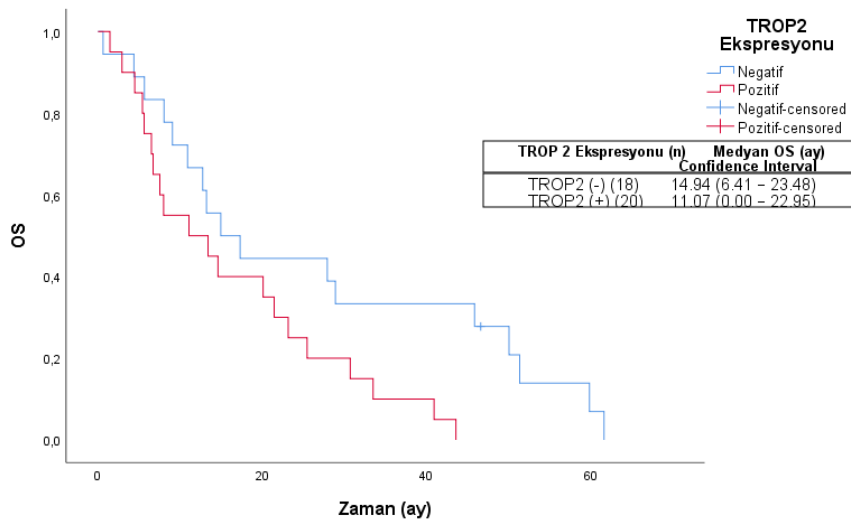


Şekil 18: TROP2 ekspresyonuna göre PFS süreleri

Tanıda erken evre izlemde nüks olan hastalar (n=38)

Tanıda evre I- II- III olup izlemde nüks gelişen 38 hastanın medyan OS süresi 16.03 aydı (%95 CI 12.01 – 20.06).

Bu 38 hastada TROP2 pozitifliğiyle OS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TROP2 pozitif 20 hastanın medyan OS süresi 11.07 ay (%95 CI 0.00 – 22.95), TROP2 negatif 18 hastanın medyan OS süresi 14.94 aydı (%95 CI 6.41 – 23.48). Tanıda erken evre izlemde nüks olan hastalarda TROP2 pozitifliğinin OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu bulundu ($p= 0.038$) (Şekil 19).

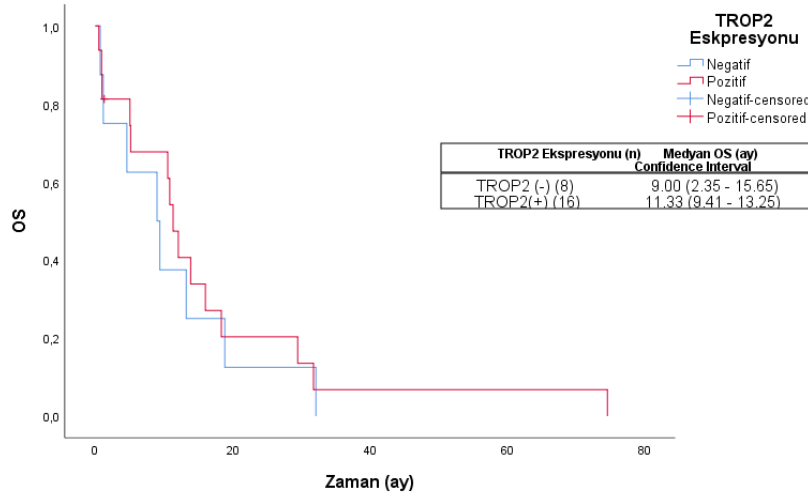


Şekil 19: Tanıda evre I-II-III izlemde metastaz olan hastaların TROP2 ekspresyonunları ve OS süreleri

Tanı anında evre IV hastalar (n=24)

Tanı anında metastatik toplam 24 hastanın medyan OS süresi 10.84 aydı (%95 CI 7.84 – 13.84).

Tanı anında metastatik, izlemde yeni metastatik olan hastalarda TROP2 pozitifliğiyle OS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TROP2 pozitif 16 hastanın medyan OS süresi 11.33 ay (%95 CI 9.41 – 13.25), TROP2 negatif 8 hastanın medyan OS süresi 9.00 aydı (%95 CI 2.35 – 15.65). Tanıda ve izlemde de metastatik olan hastalarda TROP2 pozitifliğinin OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı bulundu ($p= 0.638$) (Şekil 20).



Şekil 20: Tanı anında metastatik hastaların TROP2 ekspresyonuna göre OS süreleri

Tanı anında ve izlemde erken evre olan hastalar (n=21)

Tanı anında ve izlemde metastazı olmayan 21 hastanın medyan OS süresi elde edilemedi.

OS'yi etkileyen parametrelerin univariate ve multivariate cox regresyon analizi ile incelenmesi

Tablo 16'da gösterildiği gibi, OS'yi etkileyen parametreler univariate cox regresyon analizi ile incelenmiş ve TROP2 ekspresyon durumunun ($p= 0.041$), nüks varlığının ($p= 0.002$), tanı yaşının ($p= 0.040$), ECOG parametresinin ($p= 0.038$), hastalık evresinin ($p< 0.0001$), tanı anında erken ya da geç evrede olmanın ($p=0.004$), tümör yerinin ($p= 0.037$), cerrahi sınırın ($p= 0.003$), tanı anındaki metastaz durumu ve izlemde nüks durumunun ($p< 0.0001$), karaciğer metastazının ($p< 0.0001$), periton metastazının ($p= 0.014$) OS'yi anlamlı bir şekilde etkilediği bulunmuştur. Buna karşın, adjuvan KT, adjuvan RT, palyatif KT, palyatif RT, operasyon türü, grade, histopatoloji, cinsiyet, diseke edilen lenf nodu sayısı, HER2 ekspresyonu, kemik, sürrenal, beyin, akciğer, pankreas, safra kesesi, kolon metastazı ve uzak LAP metastazı parametrelerinin OS'yi anlamlı bir şekilde etkilemediği bulunmuştur ($p> 0.05$).

Tablo 16: Genel sağkalımı etkileyen parametrelerin univariate cox regresyon analizi ile incelenmesi

	Hazard Ratio (HR) %95 CI	P
TROP2 Ekspresyonu	0.582 (0.346 – 0.977)	0.041
Tanı Yaşı	1.024 (1.001 – 1.047)	0.040
Cinsiyet	0.920 (0.537 – 1.576)	0.762
ECOG		0.038
- ECOG 0	REFERANS	0.049
- ECOG 1	0.346 (0.159 – 0.751)	0.007
- ECOG 2	0.601 (0.275 – 1.314)	0.202
- ECOG 3	0.773 (0.383 – 1.559)	0.471
Evre		<0.0001
- Evre 1	REFERANS	0.001
- Evre 2	0.115 (0.015 – 0.854)	0.034
- Evre 3	0.171 (0.058 – 0.502)	0.001
- Evre 4	0.472 (0.274 – 0.813)	0.007
Evre (Evre I-II / Evre III-IV)	0.261 (0.104 – 0.655)	0.004
Operasyon Türü	1.648 (0.930 – 2.920)	0.087
Diseke Lenf Nodu Sayısı	0.992 (0.968 – 1.015)	0.486
Cerrahi Sınır	0.349 (0.174 – 0.701)	0.003
HER 2 Ekspresyonu	1.072 (0.444 – 2.589)	0.878
Histopatoloji		0.482
- Adenokarsinom	REFERANS	0.536
- Taşlı Yüzük Hücreli	0.831 (0.112 – 6.149)	0.856
- Diğer	1.122 (0.146 – 8.639)	0.912
- Adenokarsinom +Taşlı Yüzük Hücreli	0.401 (0.036 – 4.516)	0.460
Grade		0.905
- İyi Diferansiye	REFERANS	0.905
- Orta Diferansiye	0.851 (0.371 – 1.954)	0.703
- Kötü Diferansiye	0.956 (0.417 – 2.195)	0.916
Tümör Lokalizasyonu		0.037
- GEJ	REFERANS	0.013
- Distal Mide	0.738 (0.205 – 2.656)	0.642
- Korpus – Fundus	0.265 (0.100 – 0.701)	0.007
- Linitis Plastica	0.277 (0.112 – 0.685)	0.005
Tanı Anında ve İzlemde Nüks		<0.0001
- Tanıda evre I-II-III, izlemde nüks yok	REFERANS	0.441

- Tanıda evre I-II-III, izlemde nüks var	0.000 (0.000 – 1.293E+82)	0.899
- Tanıda evre IV	0.706 (0.413 – 1.206)	0.203
Nüks Varlığı	63.887 (4.364 – 935.315)	0.002
Adjuvan Kemoterapi	0.785 (0.325 – 1.900)	0.592
Adjuvan Radyoterapi	0.914 (0.475 – 1.762)	0.789
Palyatif Birinci Sıra Kemoterapi	0.667 (0.361 – 1.269)	0.224
Palyatif Radyoterapi	0.801 (0.254 – 2.531)	0.706
Uzak LAP Metastazı	1.502 (0.760 – 2.969)	0.242
Karaciğer Metastazı	3.683 (2.016 – 6.727)	<0.0001
Akciğer Metastazı	1.477 (0.628 – 3.474)	0.372
Periton Metastazı	2.108 (1.163 – 3.821)	0.014
Safra Kesesi Metastazı	1.316 (0.181 – 9.584)	0.786
Kolon Metastazı	2.344 (0.834 – 6.592)	0.106
Sürrrenal Metastaz	1.450 (0.523 – 4.016)	0.475
Kemik Metastazı	0.881 (0.351 – 2.211)	0.787
Beyin Metastazı	0.706 (0.097 – 5.136)	0.731

Tablo 17’de gösterildiği gibi, OS’yi etkileyen parametreler multivariate cox regresyon analizi ile incelendiğinde TROP2 ekspresyonunun (hazard ratio [HR]=2.11, %95CI, 1.135 – 3.924, p=0.018), ECOG skorunun 2 ([HR]=3.27, %95CI, 1.226 – 8.762, p=0.018) ve 3 olmasının ([HR]=4.45, %95CI, 1.507 – 13.187, p=0.007), cerrahi sınırın ([HR]=3.92, %95CI, 1.397 – 11.018, p=0.009), erken ya da geç evre olmanın ([HR]=8.05, %95CI, 2.219 – 29.216, p=0.002), ve karaciğer metastazının ([HR]=3.89, %95CI, 1.696 – 8.928, p=0.001), istatistiksel anlamını koruduğu bulunmuştur. Buna karşın, tanı yaşı, tümör lokalizasyonu ve periton metastazı parametresinin OS’yi anlamlı bir şekilde etkilemediği bulunmuştur (p>0.05).

Tablo 17: Genel sağkalımı etkileyen parametrelerin multivariate cox regresyon analizi ile incelenmesi

	Hazard Ratio (HR) %95 CI	p
TROP2 Ekspresyonu	2.110 (1.135 – 3.924)	0.018
Tanı Yaşı	1.026 (0.996 – 1.057)	0.095
ECOG		
- ECOG 0	REFERANS	0.039
- ECOG 1	2.451 (0.956 – 6.287)	0.062

- ECOG 2	3.277 (1.226 – 8.762)	0.018
- ECOG 3	4.457 (1.507 – 13.187)	0.007
Evre [Erken (I-II), Geç (III-IV)]	8.052 (2.219 – 29.216)	0.002
Cerrahi Sınır	3.923 (1.397 – 11.018)	0.009
Tümör Lokalizasyonu		
- Gastroözefageal Bileşke	REFERANS	0.083
- Distal Mide	1.789 (0.266– 12.05)	0.550
- Korpus-Fundus	0.752 (0.133 – 4.247)	0.747
- Linitis Plastica	0.566 (0.093 – 3.427)	0.536
Karaciğer Metastazı	3.891 (1.696 – 8.928)	0.001
Periton Metastazı	1.36 (0.568 – 3.255)	0.490

DFS'yi etkileyen parametrelerin univariate ve multivariate cox regresyon analizi ile incelenmesi

Tablo 18'de gösterildiği gibi, DFS'yi etkileyen parametreler univariate cox regresyon analizi ile incelenmiş ve evre I olmanın (p= 0.039), erken (I- II) ya da geç evre (III- IV) olma durumunun ([HR]=3.43, %95 CI, 1.332 – 8.861, p= 0.011), tümör lokalizasyonunun GEJ'de (p= 0.019), korpus-fundusta olması ([HR]= 0.16, %95 CI 0.044 – 0.614, p= 0.007), ve linitis plastica olması durumunun ([HR]= 0.14, %95 CI 0.040 – 0.499, p=0.002), DFS'yi anlamlı bir şekilde etkilediği bulunmuştur. Cerrahi sınırın ise DFS'yi anlamlılığa yakın şekilde etkilediği bulunmuştur ([HR]=2.36, %95 CI, 0.912 – 6.127, p= 0.077). Buna karşın, TROP2 ekspresyonu, cerrahi tipi, grade, histopatoloji, cinsiyet, tanı yaşı, ECOG skoru, adjuvan KT veya RT, diseke edilen lenf nodu sayısı, HER2 ekspresyonu parametrelerinin DFS'yi anlamlı bir şekilde etkilemediği bulunmuştur (p> 0.05).

Tablo 18: Hastaliksız sağkalımı etkileyen parametrelerin univariate cox regresyon analizi ile incelenmesi

	Hazard Ratio (HR) %95 CI	P
TROP2 Ekspresyonu	1.668 (0.875 – 3.177)	0.120
Tanı Yaşı	1.005 (0.978 – 1032)	0.741
Cinsiyet	1.022 (0.514 – 2.031)	0.951
ECOG		0.334
- ECOG 0	REFERANS	0.332
- ECOG 1	0.430 (0.174 – 1.063)	0.068
- ECOG 2	0.713 (0.274 – 1.856)	0.488
- ECOG 3	0.632 (0.249 – 1.605)	0.335

Evre		0.013
- Evre 1	REFERANS	0.039
- Evre 2	0.207 (0.028 – 1.523)	0.122
- Evre 3	0.324 (0.114 – 0.922)	0.035
Evre (Erken / Geç)	3.436 (1.332 – 8.861)	0.011
Operasyon Türü	1.231 (0.637 – 2.380)	0.536
Diseke Lenf Nodu Sayısı	1.002 (0.972 – 1.032)	0.907
Cerrahi Sınır	2.363 (0.912 – 6.127)	0.077
HER 2 Ekspresyonu	0.421 (0.056 – 3.142)	0.399
Histopatoloji		0.424
- Adenokarsinom	REFERANS	0.662
- Taşlı Yüzük Hücreli	2959.167(0.000 – 2.046E+66)	0.914
- Diğer	4180.054(0.000 – 2.892E+66)	0.910
- Adenokarsinom +Taşlı Yüzük Hücreli	1785.623(0.000 – 1.242E+66)	0.919
Grade		0.570
- İyi Diferansiye	REFERANS	0.573
- Orta Diferansiye	1.166 (0.364 – 3.733)	0.796
- Kötü Diferansiye	1.637 (0.539 – 4.973)	0.384
Tümör Lokalizasyonu		0.074
- GEJ	REFERANS	0.019
- Distal Mide	0.342 (0.056 – 2.108)	0.248
- Korpus – Fundus	0.164 (0.044 – 0.614)	0.007
- Linitis Plastika	0.140 (0.040 – 0.499)	0.002
Adjuvan Kemoterapi	0.902 (0.375 – 2.171)	0.818
Adjuvan Radyoterapi	0.821 (0.432 – 1.562)	0.548

Tablo 19’da gösterildiği gibi, DFS’yi etkileyen parametreler multivariate cox regresyon analizi ile incelenmiş ve tümör lokalizasyonunun linitis plastika olması ([HR]=0.23, %95 CI 0.056 – 0.967, p= 0.045), cerrahi sınırın ([HR]=4.05, %95 CI 1.221 – 13.462, p= 0.022) ve evre 1 (p= 0.017) ve evre 3 olmanın ([HR]=0.23, %95 CI 0.071 – 0.742, p= 0.014) DFS üzerinde etkisinin anlamlılığının korunduğu, TROP2 ekspresyonunun ve tümörün GEJ’de, distal midede veya korpus-fundus’ta olmasının ise DFS’yi anlamlı bir şekilde etkilemediği bulunmuştur (p> 0.05).

Tablo 19: Hastaliksız sağkalımı etkileyen parametrelerin multivariate cox regresyon analizi ile incelenmesi

	Hazard Ratio (HR) %95 CI	P
TROP2 Ekspresyonu	1.087 (0.537 – 2.202)	0.816
Cerrahi Sınır	4.055 (1.221 – 13.462)	0.022
Tümör Lokalizasyonu		
- GEJ	REFERANS	0.199
- Distal Mide	0.278 (0.043 – 1.776)	0.176
- Korpus-Fundus	0.357 (0.086 – 1.483)	0.156
- Linitis Plastica	0.233 (0.056 – 0.967)	0.045
Evre		
- Evre 1	REFERANS	0.017
- Evre 2	0.187 (0.025 – 1.427)	0.106
- Evre 3	0.230 (0.071 – 0.742)	0.014

PFS'yi etkileyen parametrelerin univariate ve multivariate cox regresyon analizi ile incelenmesi

Tablo 20'de gösterildiği gibi, PFS'yi etkileyen parametreler univariate cox regresyon analizi ile incelenmiş ve ECOG skorunun 2 ([HR]=0.25, %95 CI 0.083 – 0.803, p= 0.019) ve ECOG skorunun 3 ([HR]=0.37, %95 CI 0.150 – 0.945, p= 0.037) olmasının, cerrahi sınırın ([HR]=2.41, %95 CI 1.123 – 5.206, p= 0.024) ve akciğer metastazının ([HR]=0.35, %95 CI 0.143 – 0.863, p= 0.022) PFS'yi anlamlı bir şekilde etkilediği bulunmuştur. Buna karşın TROP2 ekspresyonu, nüks varlığı, cerrahi tipi, hastalık evresi, grade, histopatoloji, tümör yeri, cinsiyet, yaş, palyatif KT ve RT, diseke edilen lenf nodu sayısı, HER2 ekspresyonu, kemik, karaciğer, sürrenal, beyin, pankreas, safra kesesi, periton, kolon ve uzak LAP metastazı parametrelerinin PFS'yi anlamlı bir şekilde etkilemediği bulunmuştur (p> 0.05).

Tablo 20: Progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin univariate cox regresyon analizi ile incelenmesi

	Hazard Ratio (HR) %95 CI	P
TROP2 Ekspresyonu	1.049 (0.577 – 1.908)	0.874
Tanı Yaşı	1.017 (0.992 – 1.042)	0.184
Cinsiyet	0.778 (0.417 – 1.453)	0.431
ECOG		0.073
- ECOG 0	REFERANS	0.086
- ECOG 1	0.692 (0.290 – 1.648)	0.405
- ECOG 2	0.258 (0.083 – 0.803)	0.019
- ECOG 3	0.377 (0.150 – 0.945)	0.037
Evre		0.280
- Evre 2	REFERANS	0.282
- Evre 3	1.848 (0.423 – 8.085)	0.415
- Evre 4	1.630 (0.868 – 3.058)	0.128
Evre (Erken / Geç)	0.689 (0.164 – 2.888)	0.610
Operasyon Türü	0.843 (0.424 – 1.676)	0.626
Diseke Lenf Nodu Sayısı	0.992 (0.961 – 1.024)	0.619
Cerrahi Sınır	2.418 (1.123 – 5.206)	0.024
HER 2 Ekspresyonu	0.578 (0.233 – 1.431)	0.236
Histopatoloji		0.316
- Adenokarsinom	REFERANS	0.271
- Taşlı Yüzük Hücreli	0.330 (0.043 – 2.549)	0.288
- Diğer	0.622 (0.078 – 4.954)	0.654
- Adenokarsinom +Taşlı Yüzük Hücreli	0.596 (0.036 – 9.753)	0.716
Grade		0.318
- İyi Diferansiye	REFERANS	0.314
- Orta Diferansiye	0.841 (0.319 – 2.218)	0.726
- Kötü Diferansiye	1.501 (0.574 – 3.929)	0.408
Tümör Yeri		0.521
- GEJ	REFERANS	0.443
- Distal Mide	2.084 (0.550 – 7.892)	0.280
- Korpus – Fundus	1.006 (0.340 – 2.981)	0.991
- Linitis Plastica	0.843 (0.320 – 2.225)	0.730
Palyatif 1. Sıra Kemoterapi	0.628 (0.346 – 1.141)	0.127
Palyatif Radyoterapi	0.927 (0.285 – 3.016)	0.900
Uzak LAP Metastazı	0.858 (0.404 – 1.821)	0.689
Karaciğer Metastazı	1.727 (0.913 – 3.264)	0.093

Akciğer Metastazı	0.351 (0.143 – 0.863)	0.022
Periton Metastazı	1.497 (0.793 – 2.829)	0.214
Safra Kesesi Metastazı	1.025 (0.139 – 7.556)	0.981
Kolon Metastazı	1.480 (0.514 – 4.261)	0.468
Sürrenal Metastaz	1.002 (0.356 – 2.818)	0.997
Kemik Metastazı	0.664 (0.258 – 1.703)	0.394
Beyin Metastazı	0.449 (0.061 – 3.308)	0.432

Tablo 21’de gösterildiği gibi, PFS’yi etkileyen parametreler multivariate cox regresyon analizi ile incelenmiş ve ECOG skoru 2 olmasının ([HR]=0.27, %95 CI 0.076 – 0.996, p= 0.049) PFS’ye etkisinin anlamlılığının devam ettiği, akciğer metastazının PFS’yi anlamlılığa yakın şekilde etkilediği ([HR]=0.36, %95 CI 0.132 – 1.005, p= 0.051) buna karşın TROP2 durumunun, cerrahi sınırın ve ECOG skorunun 0- 1- 3 olmasının PFS’yi anlamlı bir şekilde etkilemediği bulunmuştur (p> 0.05).

Tablo 21: Progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerin multivariate cox regresyon analizi ile incelenmesi

	Hazard Ratio (HR) %95 CI	P
TROP2 Ekspresyonu	1.153 (0.578 – 2.301)	0.686
Cerrahi Sınır	1.406 (0.570 – 3.465)	0.459
ECOG		
- ECOG 0	REFERANS	0.255
- ECOG 1	0.764 (0.300 – 1.946)	0.572
- ECOG 2	0.276 (0.076 – 0.996)	0.049
- ECOG 3	0.587 (0.210 – 1.643)	0.310
Akciğer Metastazı	0.365 (0.132 – 1.005)	0.051

5. TARTIŞMA

Gastrik kanserlerde tedavilerdeki yeni gelişmelere rağmen prognoz oldukça kötüdür. Hastaların çoğu tanı anında ileri evrededir. İleri evre gastrik adenokarsinomda tedavisiz genel sağkalım (OS) 3 ila 5 ay arasındadır. Unrezektabl veya rekürren hastalıkta, hastalıkla ilişkili semptomların gelişmesini geciktirmek ve sağkalımı uzatmak için palyatif kemoterapi hastalara önerilmektedir.

İleri evre gastrik kanserde birçok kemoterapötik rejim geliştirilmiş ve değerlendirilmiştir ve median OS klinik çalışmalarda 6 ila 14 aya kadar uzatılabilmektedir (111,112). Sağkalımın iyileştirilmesi için yeni moleküler hedefe yönelik ajanlar araştırılmaya devam etmektedir. Son zamanların gündemini bu moleküllerden TROP2 oluşturmaktadır (6).

TROP2 ilk olarak yaklaşık 40 yıl önce trofoblast hücrelerinin bir yüzey belirteci olarak tanımlanmıştır ve yıllar sonra tümör ilişkili kalsiyum sinyal dönüştürücü 2 (TACSTD2), membran komponent kromozom 1 yüzey marker 1 (M1S1), gastrointestinal tümör ilişkili antijen 733-1 (GA733-1) ve epitelyal glikoprotein-1 (EGP-1) olarak yeniden keşfedilmiştir (36,113) .

TROP2 embriyonik ve fetal gelişimde çalışılmıştır ancak çalışmaların çoğu kanserdeki rolüne odaklanmıştır. Nadir istisnalar haricinde tümör büyümesinde ve proliferasyonunda artış, hücre migrasyonu ve ankoraj-bağımsız büyüme ile ilişkilendirilmiştir (38). Ayrıca oral, baş-boyun, tiroid, akciğer, özefageal, gastrik, kolorektal, pankreatik, meme, renal, uterin, servikal, over kanseri ve gliom gibi birçok insan solid epitelyal tümöründe overeksprese edilmektedir (114).

Riera ve arkadaşlarının fare modellerinde yaptığı çalışmalar, TROP2 ekspresyonunun gastrik metaplazi ve displazi arasındaki kritik bir noktada arttığı ve kısmen displazi ile ilişkili daha agresif ve invaziv davranışların benimsenmesinden sorumlu olabileceği kavramını desteklemektedir (115).

2014 yılında Zhao P. ve arkadaşları kolon kanserli 82 hastada yaptıkları çalışmada TROP2'nin kolon kanserli dokulardaki overekspresyonunu ilk kez göstermişlerdir (116) .

Mühlman ve arkadaşları gastrik kanser rezeksiyonu yapılmış 104 hasta ile yaptıkları çalışmada TROP2'nin tümör örneklerinin %56'sında overeskrepre olduğunu

göstermişlerdir. Bu çalışmada TROP2 overekspresyonu, lenf nodu pozitif hastalarda kötü DFS ve OS'yi öngören bir faktör olarak saptanmıştır. Analizlerinin sonucu, TROP2 overekspresyonunun, lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak intestinal tip mide kanserli hasta alt grubunda zayıf DFS için bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu da ortaya koymuştur (44). Ayrıca, bu proteinin overekspresyonu, diffüz tip mide kanseri hastalarında tümör duvarı invazyonunun derinliği ile de önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (44,117).

Yine Zhao W. ve arkadaşları TROP2 ekspresyonunu 600 Çinli hastanın primer gastrik kanserinde analiz ettikleri ve komşu tümörsüz dokulardaki ekspresyon ile kıyasladıkları çalışmada TROP2 mRNA ekspresyonunun, mide kanseri dokularında, eşleşen tümör komşu dokularına göre $2,32 \pm 1,44$ kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca TROP2 ekspresyonu ile klinik özellikler ve genel sağkalımı da karşılaştırarak TROP2 overekspresyonunun kötü OS ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (43).

Mide kanserinde TROP2 ile amphiregulin (AREG)'in ko-ekspresyonu ve OS arasındaki korelasyonu ele alan başka bir çalışmada yüksek düzeyde TROP2 ve AREG ekspresyonu olan grup, kötü OS ile anlamlı şekilde ilişkiliyken, tek başına yüksek düzeyde TROP2 protein ekspresyonu olan grup ve kötü OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir (118).

Kushiya ve arkadaşlarının 704 gastrektomili mide kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların 330 (%46.9)'u TROP2 pozitifliği saptanmıştır (6). Bu çalışmada TROP-2 ekspresyonunun gastrik kanserdeki tümör derinliği, lenf nodu metastazı, damar invazyonu ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mevcut hasta serisinde TROP2 overekspresyonu olan gastrik kanser hastalarının OS'si daha kısa bulunmuştur. Univaryant analiz hastaların OS'sinin TROP2 ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterirken, multivaryant analiz, TROP2 overekspresyonunun OS ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bu bulgular, TROP2'nin sinyalinin, gastrik kanser hücrelerinin progresyonu ile ilişkili olduğunu ve TROP2'nin, gastrik kanser hastalarının kötü sağkalımını öngören belirteçlerden biri olabileceğini gösterebilir (6).

Bizim çalışmamızda 43 (%52.4) hastanın TROP2 ekspresyonu pozitif. TROP2 pozitif hastaların medyan OS süresi 13.8 ay (%95 CI 8.26– 19.52), TROP2 negatif hastaların medyan OS süresi ise 28.9 aydı (%95 CI 11.42 – 46.39). TROP2

ekspresyonu pozitif olan hastaların sağkalım süresi anlamlı şekilde daha kısaydı. TROP2 ekspresyonunun OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu bulundu ($p= 0.038$). Ancak TROP2 ekspresyonunun DFS ve PFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı bulundu (sırasıyla $p= 0.116$ ve $p= 0.874$).

Çalışmamızda univariate analizlerde TROP2 ekspresyonunun OS'yi anlamlı bir şekilde etkilediği saptanmıştır ve genel sağkalımı etkileyen faktörlerle multivariate analizlerde de TROP2 ekspresyonu istatistiksel anlamlılığını korumuştur ($p= 0.018$). DFS ve PFS'yi etkileyen parametreler multivariate cox regresyonu analizleriyle değerlendirildiğinde ise TROP2 ekspresyonunun DFS ve PFS üzerinde istatistiksel anlamlılığı saptanmadı (sırasıyla $p= 0.816$ ve $p= 0.686$). Hastaların diğer patolojik, klinik parametreleri ve tedavileri ile birlikte değerlendirildiğinde gastrik kanserde sağkalım üzerine etkili olan birden çok faktör olduğu, TROP2 pozitifliğinin bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü.

TROP2 ekspresyonu ile solid tümör progresyonu arasındaki ilişkiyi kapsayacak şekilde dahil etme kriterlerine uyarak seçilmiş 16 yayınlanmış çalışma ile yapılan bir meta-analizde bazı önemli çıkarımlar gösterilmiştir. Bunlardan ilki, yüksek TROP2 ekspresyonunun, solid tümörlerde genel bir kötü prognostik belirteç olabileceğidir. Bu meta-analizde mide kanseri, nazofaringeal karsinom, safra kesesi kanseri, serviks kanseri, ektranodal NK/T hücreli lenfoma, akciğer kanseri, laringeal skuamöz hücreli karsinom, hilar kolanjiokarsinom, kolon kanseri, pankreas kanseri, oral kavite skuamöz hücreli karsinomu, over karsinomu, endometrioid endometriyal karsinom dahil on üç farklı kanser türü dahil edilmiştir. Bu kanser türlerinden elde edilen birleştirilmiş sonuçlar, yüksek TROP2 ekspresyonunun zayıf OS ve DFS ile ilişkili olduğunu ve bu bulgunun tüm solid tümörlere genişletilebileceğini göstermiştir. Son olarak, solid tümörler için değerli bir terapötik hedef ve prognostik biyomarker olarak TROP2'yi geliştirme potansiyelinin altı çizilmiştir (114).

Guerra ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TROP2'nin, meme kanseri tedavisinde gündemde olan AKT inhibitörlerine tümör yanıtının kesin bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (119,120).

Gu ve arkadaşları, TROP2 ekspresyonunun, PI3K/AKT yolu boyunca osteosarkoma hücre dizilerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu desteklediğini göstermiştir. Grup ayrıca TROP2 yıkımının hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu azalttığını

göstererek ve TROP2 inhibisyonunun terapötik yararına işaret etmiştir (121,122). Sonunda TROP2'nin belirli kemoterapötik rejimlerin etkilerini değiştirebileceği de keşfedilmiştir. Örneğin, Jordheim ve arkadaşları, TROP2'nin, HCT-116 insan kolon kanseri hücrelerinin bir xenograft modeline uygulandığında platin bazlı bir kemoterapötik olan oksaliptatinin paradoksal büyümeyi teşvik edici etkisine potansiyel olarak dahil olduğunu öne sürmüşlerdir (121,123).

Ayrıca, Zhang ve arkadaşları, kurkumin tedavisinin TROP2 ekspresyonunu azalttığını ve TROP2 ekspresyonunun downregülasyonunun hücre proliferasyonunu ve hareketliliğini baskıladığını ve mesane kanseri hücrelerinde apoptozu arttırdığını bulmuşlardır (121,124).

TROP2'nin farklı kanser türlerinde terapötik etkinliğine dair raporlar olmasına rağmen, TROP2 hedefli ajanların diğer terapötik yaklaşımlarla çok az doğrudan karşılaştırması yapılmıştır. Govindan ve arkadaşları in vitro sitotoksikite ve in vivo çalışmalar yoluyla anti TROP2 konjugatlarının mide kanserinde milatuzumab-SN-38'den (SN-38'e konjuge edilmiş bir anti-CD74 antikoru) üstün olduğunu göstermiştir. Ancak milatuzumab-SN-38, lenfoma, melanom ve pankreas kanseri modellerinde daha etkili bulunmuştur (125). TROP2 hedefli ajanların klinik uygulamada farklı tümör tipleri arasında daha fazla bire bir karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır. Tercih edilen hastalık tipi, tercih edilen terapötik kombinasyonlar, ilaç verme yöntemleri ve yan etki profilleri ile ilgili pek çok şey bilinmemekle birlikte, TROP2 hedefli terapötikler hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (121).

Sacituzumab govitecan (SG), sınıfının ilki olan bir trofoblast hücre yüzey antijeni 2 (TROP2) yönelimli antikor-ilâç konjugatıdır (ADC). İrinotekanın aktif metaboliti olan SN-38'e, hidrolize edilebilir bir CL2A bağlayıcı aracılığıyla konjuge edilmiş humanize bir anti-TROP2 monoklonal antikordan oluşur. TROP2, solid tümörlerde, özellikle HR+/HER2- ve triple negatif meme kanserlerinde (%90'lık bir prevalansla) yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. TROP2'ye bağlı SG'nin internalizasyonu, bağlayıcının hidrolizi yoluyla SN-38'i tümör hücresine iletir. SN-38, tümör mikroçevresinde salınan zar geçirgen serbest bir molekül olduğundan, TROP2 eksprese etmeyen komşu tümör hücrelerinde antitümör etkilere neden olabilir (bystander etkisi).

SG, FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'dan önceden en az iki kemoterapi almış (en az bir tanesi metastatik hastalığı için olmak üzere) metastatik triple negatif meme kanserli (TNBC) hastalar için tam yetki ve lokal ileri veya metastatik ürotelyal kanser için hızlandırılmış onay almıştır (126).

Faz I/II IMMU-132-01 basket çalışmasında SG, HR+/HER2– metastatik meme kanserli (MBC) en az bir basamak endokrin tedavisi ve daha önce en az bir kez metastatik hastalığı için kemoterapi almış 54 hastada ümit verici aktivite ve güvenlik göstermiştir. Objektif yanıt oranı %31,5 ve medyan PFS ve OS sırasıyla 5,5 ve 12 aydı (önceden CDK4/6i ile tedavi edilen grupta ise, %25, 3,8 ve 11 ay) (126,127).

Bu çalışmada gastrik adenokarsinom hasta sayısı yetersiz olduğu için bu vakalara ait SG ilişkili anlamlı veri sağlanamadığı görüldü.

Ek olarak SG, platin bazlı rejim veya anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisinin başarısızlığından sonra metastatik ürotelyal kanserlerde (NCT03547973) (128), önceki en az iki kemoterapi rejimi başarısız olan HR+ /HER2– meme kanserli hastalarda (NCT03901339)(129) ve metastatik KHDAK (NCT04940325)(130), KHAK, baş ve boyun skuamöz karsinomları, endometriyal ve hepatoselüler karsinomda (NCT03964727) (131) çalışılmaktadır (113).

SKB-264, tescilli sitotoksiste ile optimize edilmiş diğer bir TROP2 hedefli ADC'dir. Belotekandan türetilmiş bir yükten ve 7.4 DAR değere sahip yeni bir kararlı konjugasyondan oluşur. Preklinik araştırma verileri, SKB-264'ün TROP2 pozitif gastrik kanserli hayvan modellerinde iyi güvenlik ve tolere edilebilirliğe sahip olduğunu ve etkileyici antikanser aktivitesi olduğunu göstermiştir. TROP2 overekspresyonu olan ileri evre gastrik kanserli hastalar üzerindeki tedavi etkilerini doğrulamak için daha fazla klinik deneye ihtiyaç vardır (132).

ADC'ler, geliştirilmesi tümör tedavisinde büyük bir atılım ve ileri evre gastrik kanser tedavisinin temel taşı olan, geçerli ve iyi tolere edilen antikanser ilaçlardır. Gelecekte, her bir ADC bileşenini optimize etmek ve potansiyel değişiklikleri daha iyi anlamak, ADC'leri kişiselleştirilmiş ve uygun hale getirebilir. ADC'lerin araştırılması ve geliştirilmesi, ileri evre gastrik kanserli hastaların prognozunu daha da iyileştirecektir (132).

TROP2-hedefli terapötiklerin çoğu ADC'lere odaklanmış olsa da, bu terapötiklerin başka verilme yöntemleri de bulunmuştur (121). Farivar ve arkadaşları, TROP2 hücre yüzey antijenini hedefleyen apoptoz aktivatörü 2 ile yüklenen lipozomların, bir gastrik adenokarsinom hücre hattında apoptozu indükleyebildiğini göstermiştir (133). İmmünoRNazlar, hedeflenmiş kanser terapötikleri olarak üretilmiştir; Tetrakis-ranpirnaz hedefleyen TROP2 buna bir örnektir. Liu ve arkadaşları, triple negatif meme kanserinin bir xenograft fare modelinde önemli sağkalım faydası olduğunu göstermiştir (134).

Çalışmamızda TROP2 ekspresyonu, evre I-II veya III-IV olma, cerrahi sınır, ECOG skoru ve karaciğer metastazı varlığı OS için bağımsız birer prognostik faktör olarak; cerrahi sınır pozitifliği, tümörün linitis plastika olması ve evre I ya da III olmak DFS için bağımsız birer prognostik faktör olarak ve ECOG skorunun 2 olması PFS için bağımsız bir prognostik faktör olarak anlamlı bulunmuştur.

Tanı yaşı, tümör lokalizasyonu ve periton metastazı varlığının OS'yi etkilediği ancak multivariate analizde bağımsız risk faktörü olmadıkları görüldü. Benzer şekilde tümörün GEJ'de, distal midede ve korpus-fundusta olmasının DFS'yi etkilediği ancak multivariate analizde bağımsız risk faktörü olmadıkları görüldü. Bu durumun, etkili olan diğer faktörlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlardan ilki ve en önemlisi hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmanın retrospektif olması hasta verilerinin bir kısmına erişememeye ve eksik veriler nedeniyle daha az sayıda hastayı çalışmamıza dahil edebilmemize neden olmuştur. İkincisi ise hasta grubundaki heterojenitedir. Çalışmamızdaki hastaların %69.9'unun histopatolojisi adenokarsinom, %21.7'sinin taşlı yüzük, %2.4'ünün adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli komponent birlikte idi ve %6.0'ı diğer histopatolojilere sahipti. Histopatoloji ile TROP2 arasındaki ilişki değerlendirildiğinde $p=0.061$ olarak görüldü. Sadece adenokarsinom histopatolojili gastrik kanser alt grubunda çalışmanın yapılması halinde TROP2 ile klinik ve patolojik parametreler arasında anlamlı ilişkiler saptanabileceği ve TROP2'nin DFS ve PFS üzerinde de anlamlı etkisinin gösterilebileceğini düşünmekteyiz.

TROP2'nin hedef olarak kullanıldığı tedaviler bahsedildiği üzere çeşitli kanser türlerinde ümit vermektedir ve daha çok hasta ile mide kanserinde TROP2'nin tanıda, takipte ve tedavideki yeri ile ilgili ileri araştırmalar yapılması gerektiği açıktır.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda gastrik kanserlerde TROP2 pozitiflik oranı %51.8 olup literatürde bildirilen oranlara yakın saptandı.
- 2) TROP2 ekspresyonu ile hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın evresi, metastatik lenf nodu sayısı, tümörün çapı, grade'i, histopatolojisi, lenfovasküler ya da perinöral invazyonu, lokal nüks varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.
- 3) TROP2 pozitif 43 hastanın medyan OS'si 13.89ay ve TROP2 negatif olan 40 hastanın medyan OS'si 28.91ay idi ve aradaki fark anlamlı bulundu. TROP2 pozitif olan hastaların sağkalımı anlamlı derecede daha kısaydı ($p= 0.038$).
- 4) TROP2 ekspresyonunun hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerinde numerik olarak fayda sağladığı tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı bulundu ($p= 0.116$ ve $p= 0.874$).
- 5) Tanı anında erken evre, izlemde nüks olan hastalarda; TROP2 negatif 18 hastanın sağkalımı 14.94 ay ve TROP2 pozitif 20 hastanın 11.07 ayı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.038$).
- 6) Erken evre ve ileri evre gastrik kanserde TROP2 ekspresyonu arasında anlamlı fark yoktu.
- 7) TROP2 ekspresyonunun; OS'yi etkileyen parametrelerin univariate analizinde ($p= 0.041$) ve multivariate analizde ($p= 0.018$) OS'yi anlamlı bir şekilde etkilediği bulundu.
- 8) TROP2 pozitifliğinin gastrik kanserlerde OS'yi anlamlı şekilde kısalttığı ve bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı.
- 9) OS üzerinde anlamlı etkisi multivariate analizde de devam eden diğer faktörler; ECOG skoru 0, 2 ve 3 olması, evrenin erken ve geç evre oluşu, cerrahi sınır ve karaciğer metastazı parametreleri idi.
- 10) DFS üzerinde cerrahi sınırın, evre 1 ve 3 olmanın ve tümörün linitis plastika olmasının anlamlı etkisi multivariate analizlerde de devam etti.
- 11) PFS üzerindeki anlamlı etkisi multivariate analizde de devam eden tek faktör ise ECOG skorunun 2 olması idi ve akciğer metastazının etkisi anlamlılığa yakın olarak bulundu.

7. KAYNAKÇA:

1. Wang FH, Zhang XT, Li YF, Tang L, Qu XJ, Ying JE, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun.* 2021 Aug 1;41(8):747–95.
2. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2020 Mar;18(3):534–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154235651930789X>
3. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Vol. 23, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. American Association for Cancer Research Inc.; 2014. p. 700–13.
4. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. Vol. 39, *Cancer and Metastasis Reviews*. Springer. 2020; p. 1179–203.
5. Li Y, Feng A, Zheng S, Chen C, Lyu J. Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis. *Cancer Control*. 2022 Apr 1;29.
6. Kushiyama S, Yashiro M, Yamamoto Y, Sera T, Sugimoto A, Nishimura S, et al. Clinicopathologic significance of trop2 and phospho-trop2 in gastric cancer. *Mol Clin Oncol*. 2021;14(5).
7. Mahadevan V. Anatomy of the stomach [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 28]. Available from: [https://www.surgeryjournal.co.uk/article/S0263-9319\(14\)00187-2/pdf](https://www.surgeryjournal.co.uk/article/S0263-9319(14)00187-2/pdf)
8. Nissi Monica Y, Narasamma D, Reddy D. Anatomy of Stomach and Its Variations. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN [Internet]. 2020;19:55–61. Available from: www.iosrjournals.org
9. International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory 2020 [Internet]. [cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
10. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. Vol. 28, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2022. p. 1187–203.
11. Morgan E, Arnold M, Constanza Camargo M, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185

- countries, 2020–40: A population-based modelling study. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.>
12. Abengozar R, Sharma A, Sharma R. Gastric cancer: Lessons learned from high-incidence geographic regions. Vol. 12, *Journal of Gastrointestinal Oncology*. AME Publishing Company; 2021. p. S350–60.
 13. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology.
 14. Nicole McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Gastric Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
 15. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes: Second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008;2008(38):3–93.
 16. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. Vol. 71, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009. p. 127–64.
 17. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5679–84.
 18. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, WHO Classification of Tumors, 3rd Edition, volume 2. 2000.
 19. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition [Internet]. Available from: <http://internalmedicinebook.com>
 20. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Vol. 76, *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 182–8.
 21. Peek RM, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. Vol. 208, *Journal of Pathology*. 2006. p. 233–48.
 22. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. Vol. 19, *Current Gastroenterology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
 23. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. Vol. 7, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010. p. 629–41.

24. Shi J, Qu YP, Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13804–19.
25. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*. 2012;4(7):156.
26. Churin Y, Al-Ghoul L, Kepp O, Meyer TF, Birchmeier W, Naumann M. *Helicobacter pylori* CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response. *Journal of Cell Biology*. 2003 Apr 28;161(2):249–55.
27. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 May 21;12(19):2979–90.
28. Tang. Mutation analysis of tumor suppressor gene PTEN in patients with gastric carcinomas and its impact on PI3K/AKT pathway. *Oncol Rep*. 2010 May 27;24(1).
29. Patel TN, Roy S, Ravi R. Gastric cancer and related epigenetic alterations. Vol. 11, *ecancermedicalsience*. Cancer Intelligence; 2017.
30. Chiurillo MA. Role of the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review. *World J Exp Med*. 2015;5(2):84.
31. Yu J, Tao Q, Cheng YY, Lee KY, Ng SSM, Cheung KF, et al. Promoter methylation of the Wnt/ β -catenin signaling antagonist Dkk-3 is associated with poor survival in gastric cancer. *Cancer*. 2009 Jan 1;115(1):49–60.
32. Arienti C, Pignatta S, Tesei A. Epidermal Growth Factor Receptor Family and its Role in Gastric Cancer. Vol. 9, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
33. Zhang Y, Liu Y, Wang L, Song H. The expression and role of trefoil factors in human tumors. Vol. 8, *Translational Cancer Research*. AME Publishing Company; 2019. p. 1609-17.
34. Kirikoshi H, Katoh M. Kirikoshi H, Katoh M. Expression of TFF1, TFF2 and TFF3 in gastric cancer. *Int J Oncol*. 2002 Sep;21(3):655-9.
35. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v38–49.
36. Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/ therapeutic implications. Vol. 6, www.impactjournals.com/Genes&Cancer Genes & Cancer. 2015.

37. Bignotti E, Zanotti L, Calza S, Falchetti M, Lonardi S, Ravaggi A, et al. Trop-2 protein overexpression is an independent marker for predicting disease recurrence in endometrioid endometrial carcinoma. *BMC Clin Pathol*. 2012 Dec;12(1).
38. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target [Internet]. Vol. 9, *Oncotarget*. 2018. Available from: www.oncotarget.com
39. Vidmar T, Pavšič M, Lenarčič B. Biochemical and preliminary X-ray characterization of the tumor-associated calcium signal transducer 2 (Trop2) ectodomain. *Protein Expr Purif*. 2013 Sep;91(1):69–76.
40. Lipinski M, Parks DR, Rouse R V, Herzenberg LA. Human trophoblast cell-surface antigens defined by monoclonal antibodies (choriocarcinoma/fetal cells/fluorescence-activated cell-sorter) [Internet]. Vol. 78, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1981. Available from: <https://www.pnas.org>
41. A McDougall AR, Hooper SB, Zahra VA, Sozo F, Lo CY, Cole TJ, et al. The oncogene Trop2 regulates fetal lung cell proliferation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2011;301:478–89. Available from: <http://www.ajplung.org>L478
42. A McDougall AR, Hooper SB, Zahra VA, Sozo F, Lo CY, Cole TJ, et al. The oncogene Trop2 regulates fetal lung cell proliferation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2011;301:478–89. Available from: <http://www.ajplung.org>L478
43. Zhao W, Zhu H, Zhang S, Yong H, Wang W, Zhou Y, et al. Trop2 is overexpressed in gastric cancer and predicts poor prognosis [Internet]. Vol. 7. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
44. Mühlmann G, Spizzo G, Gostner J, Zitt M, Maier H, Moser P, et al. TROP2 expression as prognostic marker for gastric carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009 Feb;62(2):152–8.
45. Fong D, Spizzo G, Gostner JM, Gastl G, Moser P, Krammel C, et al. TROP2: A novel prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Modern Pathology*. 2008 Feb;21(2):186–91.
46. Fong D, Moser P, Krammel C, Gostner JM, Margreiter R, Mitterer M, et al. High expression of TROP2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2008 Oct 21;99(8):1290–5.

47. NCCN Guidelines Version 02.2022 Gastric Cancer, American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for Carcinoma of the Stomach (8th ed., 2017). by Springer International Publishing. 2017.
48. Yu W, Chung YH. Resection A surgery: An exclusion criterion of adjuvant treatment for gastric cancer. *J Korean Surg Soc.* 2010 Sep;79(3):196–201.
49. Japanese Classification of Gastric Carcinoma-2nd English Edition-Japanese Gastric Cancer Association. 1998.
50. Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: Revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer.* 2011 Jun;14(2):97–100.
51. Itaimi A, Baraket O, Triki W, Ayed K, Bouchoucha S. Prognostic factors affecting survival and recurrence in gastric carcinoma. *Cancer Rep Rev.* 2018;2(6).
52. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Analysis of 10 783 gastric cancer patients 125 *Gastric Cancer.* Vol. 1. 1998.
53. Nakamura R, Saikawa Y, Takahashi T, Takeuchi H, Asanuma H, Yamada Y, et al. Retrospective analysis of prognostic outcome of gastric cancer in young patients. *Int J Clin Oncol.* 2011 Aug;16(4):328–34.
54. Bautista MC, Jiang SF, Armstrong MA, Postlethwaite D, Li D. Impact of age on clinicopathological features and survival of patients with noncardia gastric adenocarcinoma. *J Gastric Cancer.* 2014;14(4):238–45.
55. Smith BR, Stabile BE. Extreme Aggressiveness and Lethality of Gastric Adenocarcinoma in the Very Young. Vol. 144, *Arch Surg.* 2009.
56. López-Basave HN, Morales-Vásquez F, Ruiz-Molina JM, Ñamendys-Silva SA, Vela-Sarmiento I, Ruan JM, et al. Gastric cancer in young people under 30 years of age: Worse prognosis, or delay in diagnosis? *Cancer Manag Res.* 2013 Apr 3;5(1):31–6.
57. Zheng H chuan, Zheng Y shuang, Xia P, Xu X yan, Xing Y nan, Takahashi H, et al. The pathobiological behaviors and prognosis associated with Japanese gastric adenocarcinomas of pure WHO histological subtypes. *Histol Histopathol.* 2010;25(4):445–52.
58. Zheng H chuan, Zheng Y shuang, Xia P, Xu X yan, Xing Y nan, Takahashi H, et al. The pathobiological behaviors and prognosis associated with Japanese

- gastric adenocarcinomas of pure WHO histological subtypes. *Histol Histopathol.* 2010 Apr;25(4):445–52.
59. Tang CT, Zeng L, Yang J, Zeng C, Chen Y. Analysis of the Incidence and Survival of Gastric Cancer Based on the Lauren Classification: A Large Population-Based Study Using SEER. *Front Oncol.* 2020 Aug 3;10.
 60. Lee JY, Gong EJ, Chung EJ, Park HW, Bae SE, Kim EH, et al. The characteristics and prognosis of diffuse-type early gastric cancer diagnosed during health check-ups. *Gut Liver.* 2017 Nov 1;11(6):807–12.
 61. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Oro S, et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Am J Surg.* 2006 Sep;192(3):296–300.
 62. Yaprak G. Prognostic factors for survival in patients with gastric cancer: single institution experience. *North Clin Istanb.* 2019;
 63. Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, Wayne JD, Feinglass J, Bennett CL, et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery.* 2003 Oct;134(4):720–7; discussion 727-9.
 64. Survival Rates and Prognosis of Gastric Cancer using an actuarial lifetable method.
 65. Harrison L, Karpeh M, Brennan M. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery* [Internet]. 1998 [cited 2022 Nov 22];123(2):127–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003960609870248X>
 66. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: Review and considerations for future directions. Vol. 241, *Annals of Surgery.* 2005. p. 27–39.
 67. Díaz De Liaño A, Oteiza Martínez F, Ciga MA, Aizcorbe M, Cobo F, Trujillo R. Impact of surgical procedure for gastric cancer on quality of life. *British Journal of Surgery.* 2003 Jan 1;90(1):91–4.
 68. Li L, Zhu D, Chen X, Huang Y, Ouyang M, Zhang W. Perioperative allogeneic blood transfusion is associated with worse clinical outcome for patients undergoing gastric carcinoma surgery: A meta-Analysis. Vol. 94, *Medicine (United States).* Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. e1574.

69. Jelski W, Mroczko B. Molecular and Circulating Biomarkers of Gastric Cancer. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
70. Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. World J Gastroenterol. 2018 Jul 14;24(26):2818–32.
71. Căinap C, Nagy V, Gherman A, Cetean S, Laszlo I, Constantin AM, et al. Classic tumor markers in gastric cancer. Current standards and limitations. Vol. 88, Clujul Medical. Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu; 2015. p. 111–5.
72. Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, Xu X, Camargo MC, Solcia E, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers [Internet]. Vol. 7, Oncotarget. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
73. Blakely AM, Miner TJ. Surgical Considerations in the Treatment of Gastric Cancer. Vol. 42, Gastroenterology Clinics of North America. 2013. p. 337–57.
74. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2009.
75. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. The Lancet. 2019 May 11;393(10184):1948–57.
76. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. Journal of Clinical Oncology. 2011 May 1;29(13):1715–21.
77. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. Journal of Clinical Oncology. 2012 Jul 1;30(19):2327–33.
78. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PWT, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and

- pathologic response. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Aug 20;24(24):3953–8.
79. Rivera F, Galán M, Tabernero J, Cervantes A, Vega-Villegas ME, Gallego J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Dec 1;75(5):1430–6.
 80. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer From the Departments of Medicine (D [Internet]. Vol. 355, n engl j med. 2006. Available from: www.nejm.org
 81. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EMK, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 May 10;28(14):2430–6.
 82. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1389–96.
 83. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 1;30(19):2327–33.
 84. Ohn J, Acdonald SM, Tephner S, Malley RS, Acqueline J, Enedetti B, et al. CHEMORADIO THERAPY PLUS SURGERY FOR GASTRIC ADENOCARCINOMA [Internet]. Vol. 345, N Engl J Med. 2001. Available from: www.nejm.org
 85. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):305–14.
 86. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, Nava H, Bodnar L, Klippenstein D, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and

- radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2844–50.
87. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1160–8.
 88. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PWT, Crane CH, 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 Aug 20;24(24):3953–8.
 89. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: Degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Feb 20;23(6):1237–44.
 90. Pellino A, Riello E, Nappo F, Brignola S, Murgioni S, Djaballah SA, et al. Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives. Vol. 25, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 5773–88.
 91. Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, Iveson T, Seymour M, Hickish T, et al. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2002;13(10):1568–75.
 92. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. 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. *Annals of Oncology*. 2009;20(9):1529–34.
 93. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, 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 V25 study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Nov 1;24(31):4991–7.

94. Lordick F, Lorenzen S, Yamada Y, Ilson D. Optimal chemotherapy for advanced gastric cancer: Is there a global consensus? Vol. 17, Gastric Cancer. Springer-Verlag Tokyo; 2014. p. 213–25.
95. ToGA Study - A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination With Chemotherapy Compared With Chemotherapy Alone in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric Cancer [Internet]. [cited 2023 Feb 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01041404>
96. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687–97.
97. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224–35.
98. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31–9.
99. FDA approves Lonsurf for recurrent, metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 29]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-lonsurf-recurrent-metastatic-gastric-and-gastroesophageal-junction-adenocarcinoma>
100. Korea S, Bang YJ, Bang YJ, Cutsem E Van, Feyereislova A, Chung HC, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010;376:687–97. Available from: <http://www.rochetrials>.

101. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 18;382(25):2419–30.
102. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27–40.
103. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol*. 2018 May 1;4(5).
104. Oaknin A, Tinker A V., Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients with Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):1766–72.
105. Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors (GARNET) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02715284>
106. Okamura R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics [Internet]. 2018. Available from: <http://www.broadinstitute>.
107. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Modern Pathology*. 2020 Jan 1;33(1):38–46.
108. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 2017 Jun 1;23(6):703–13.
109. Jin Lee S, Gary Li G, Tae Kim S, Eui Hong M, Jang J, Yoon N, et al. Oncotarget 39028 www.impactjournals.com/oncotarget NTRK1 rearrangement in colorectal cancer patients: evidence for actionable target using patient-derived tumor cell line [Internet]. Vol. 6, *Oncotarget*. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/

110. Shinozaki-Ushiku A, Ishikawa S, Komura D, Seto Y, Aburatani H, Ushiku T. The first case of gastric carcinoma with NTRK rearrangement: identification of a novel ATP1B–NTRK1 fusion. *Gastric Cancer*. 2020 Sep 1;23(5):944–7.
111. Lu Z, Zhang X, Liu W, Liu T, Hu B, Li W, et al. A multicenter, randomized trial comparing efficacy and safety of paclitaxel/capecitabine and cisplatin/capecitabine in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2018 Sep 1;21(5):782–91.
112. Hu HM, Tsai HJ, Ku HY, Lo SS, Shan YS, Chang HC, et al. Survival outcomes of management in metastatic gastric adenocarcinoma patients. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
113. Goldenberg DM, Sharkey RM. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2 and incorporating SN-38: A case study of anti-TROP-2 sacituzumab govitecan. *MAbs*. 2019 Aug 18;11(6):987–95.
114. Zeng P, Chen M Bin, Zhou LN, Tang M, Liu CY, Lu PH. Impact of TROP2 expression on prognosis in solid tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 6, *Scientific Reports*. Nature Publishing Group; 2016.
115. Riera KM, Jang B, Min J, Roland JT, Yang Q, Fesmire WT, et al. Trop2 is upregulated in the transition to dysplasia in the metaplastic gastric mucosa. *Journal of Pathology*. 2020 Jul 1;251(3):336–47.
116. Zhao P, Yu HZ, Cai JH. Clinical investigation of TROP-2 as an independent biomarker and potential therapeutic target in colon cancer. *Mol Med Rep*. 2015 Sep 1;12(3):4364–9.
117. Cubas R, Li M, Chen C, Yao Q. Trop2: A possible therapeutic target for late stage epithelial carcinomas. Vol. 1796, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. 2009. p. 309–14.
118. Zhao W, Ding G, Wen J, Tang Q, Yong H, Zhu H, et al. Correlation between Trop2 and amphiregulin coexpression and overall survival in gastric cancer. *Cancer Med*. 2017 May 1;6(5):994–1001.
119. Martorana F, Motta G, Pavone G, Motta L, Stella S, Vitale SR, et al. AKT Inhibitors: New Weapons in the Fight Against Breast Cancer? Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
120. Guerra E, Trerotola M, Tripaldi R, Aloisi AL, Simeone P, Sacchetti A, et al. Trop-2 induces tumor growth through AKT and determines sensitivity to AKT inhibitors. *Clinical Cancer Research*. 2016 Aug 15;22(16):4197–205.

121. Zaman S, Jadid H, Denson AC, Gray JE. Targeting trop-2 in solid tumors: Future prospects. Vol. 12, *OncoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 1781–90.
122. Gu QZ, Nijati A, Gao X, Tao KL, Li CD, Fan XP, et al. TROP2 promotes cell proliferation and migration in osteosarcoma through PI3K/AKT signaling. *Mol Med Rep*. 2018 Aug 1;18(2):1782–8.
123. Jordheim LP, Chettab K, Cros-Perrial E, Matera EL, Dumontet C. Unexpected Growth-Promoting Effect of Oxaliplatin in Excision Repair Cross-Complementation Group 1 Transfected Human Colon Cancer Cells. *Pharmacology*. 2018;102(3–4):161–8.
124. Zhang L, Yang G, Zhang R, Dong L, Chen H, Bo J, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and motility via suppression of TROP2 in bladder cancer cells. *Int J Oncol*. 2018 Aug 1;53(2):515–26.
125. Govindan S V., Cardillo TM, Sharkey RM, Tat F, Gold D V., Goldenberg DM. Milatuzumab-SN-38 conjugates for the treatment of CD74+ cancers. *Mol Cancer Ther*. 2013 Jun;12(6):968–78.
126. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Marmé M, Cortes J, Schmid P, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40:3365–76. Available from: [https://doi](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.1511).
127. Bardia A, Messersmith WA, Kio EA, Berlin JD, Vahdat L, Masters GA, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial. *Annals of Oncology*. 2021 Jun 1;32(6):746–56.
128. Study of Sacituzumab Govitecan in Participants With Urothelial Cancer That Cannot Be Removed or Has Spread (TROPHY U-01) [Internet]. [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03547973>
129. Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Versus Treatment of Physician’s Choice in Participants With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer(TROPiCS-02) [Internet]. [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901339>
130. Datopotamab (DS-1062a) in Advanced and/or Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (ICARUS-LUNG01) [Internet]. [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04940325>

131. Study of Sacituzumab Govitecan-hziy in Metastatic Solid Tumors (TROPiCS-03) [Internet]. [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964727>
132. Wang N, Mei Q, Wang Z, Zhao L, Zhang D, Liao D, et al. Research Progress of Antibody–Drug Conjugate Therapy for Advanced Gastric Cancer. Vol. 12, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
133. Farivar TN, Najafpour R, Johari P. Nano - Drug delivery of apoptosis activator 2 to AGS cells by liposomes conjugated with anti-TROP2 antibody. *N Am J Med Sci*. 2012 Nov;4(11):582–5.
134. Liu D, Cardillo TM, Wang Y, Rossi EA, Goldenberg DM, Chang CH. Trop-2-targeting tetrakis-ranpirnase has potent antitumor activity against triple-negative breast cancer. *Mol Cancer*. 2014 Mar 10;13(1).