



SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

MİDE KANSERİ

TANI ve TEDAVİ

Editörler

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç

SIVAS2022

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI NO: 246

05/08/2022 Tarih ve 15 Toplantı Sayılı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yayın Kurulu Kararı ile 10/08/2022 Tarih ve 23 Toplantı Sayılı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yönetim Kurulu Kararına istinaden basımı uygun görülmüştür.

İNCELEME KOMİSYONU:

Prof. Dr. Mehmet DEMİR

Prof. Dr. Yener KOÇ

Doç. Dr. Mustafa Asım GEDİKLİ

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi



SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

MİDE KANSERİ Tanı ve Tedavi

ISBN

978-605-7902-76-4

Editörler

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç

Kapak ve İç Düzen

Abdulkadir Kocatürk

Baskı

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlük Matbaası

Sertifika No: 40954

Sivas 2022

İÇİNDEKİLER

Mide Kanseri Tanısında Biyobelirteçler ve Yeni Biyobelirteçlerin Geliştirilmesi	
Serkan Bolat	11
Mide Kanseri ve Omik Tabanlı Analizler	
Meriç Emre Bostancı, Halef Okan Doğan	19
Mide Kanseri ve Aminler	
Serkan Bolat	31
Mide Kanserinde Likid Biyopsi	
Mehmet Yıldız	39
Mide Kanserinde Kök Hücre ve Tanıda Kullanımı	
Fahrettin Duymuş	55
Mide Kanseri Tanısında Endoskopik (Konvansiyonel ve İleri Endoskopi) Yöntemler	
Oktay Bulur, Özlem Saygılı Yöner	67
Mide Kanseri Tanısında Radyoloji	
Enes Gül	75
Mide Kanseri Tanı ve Tedavisinde Güncel ve Gelecekteki Nükleer Tıp Uygulamaları	
Zekiye Hasbek	85
Mide Kanseri Tanısında Patoloji	
Tülay Koç	93
Gastrik Kansere Genetik Yatkınlık ve Tanı	
Hande Küçük Kurtulgan	111
Mide Kanseri Tedavisinde Diyet	
Tuğba Demir	123
Mide Kanseri Kemoterapisinde Güncel ve Gelecekteki Tedaviler	
Mukaddes Yılmaz	135
Mide Kanseri Radyoterapisinde Güncel ve Gelecekteki Tedaviler	
Ebru Atasever Akkaş	145

Mide Kanseri Tedavisinde İmmünoterapi	
Melih Şimşek, Hacı Mehmet Türk	161
Mide Kanserinde Kişiselleştirilmiş Tedaviler	
Mahmut Uçar	177
Erken Mide Kanseri ve Endoskopik Tedavisi	
Mustafa Ergin, Mehmet İbiş	187
Mide Kanseri Cerrahisinde Tarihsel Gelişim	
Süleyman Koç	201
Mide Kanserinde Konvansiyonel ve Yeni Cerrahi Yöntemler	
Muhammed Gömeç	207
Mide Kanserin Moleküler Sınıflaması ve Gen Terapisi	
Malik Ejder Yıldırım	215
Mide Kanseri ve Fitoterapi	
Gülşen Güçlü, Esra Uçar Sözmren	229
Mide Kanserinde İlaç Direnci	
Merve İnanır	239
Mide Kanseri Tedavisinde İlaç Teknolojileri ve İlaç Hedefleme	
Murat Doğan	253
Mide Kanseri Tedavisinde Viral Vektörlerin Kullanılması ve Güncel Yaklaşımlar	
Murat Doğan	263
Kanser Tedavisi ve Hippoterapi	
Nazlı Ercan	275

YAZARLAR LİSTESİ

Uzm. Dr. Ebru Atasever Akkaş / ORCID ID: 0000-0003-4164-7196

S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Enes Gül / ORCID ID: 0000-0002-5562-2697

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Esra Uçar Sözmen / ORCID ID: 0000-0001-6327-4779

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sivas Teknik Bilimler M.Y.O. Bittkisel ve Hayvansal Üretim

Uzm. Dr. Fahrettin Duymuş / ORCID ID: 0000-0002-8130-9792

Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen Güçlü / ORCID ID: 0000-0002-3599-213X

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Sağlık Programları

Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk / ORCID ID: 0000-0003-2206-8148

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bölümü

Doç. Dr. Halef Okan Doğan / ORCID ID: 0000-0001-8738-0760

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hande Küçük Kurtulgan / ORCID ID: 0000-0001-9172-3244

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Uçar / ORCID ID: 0000-0002-3311-6152

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji

Doç. Dr. Malik Ejder Yıldırım / ORCID ID: 0000-0003-4386-1583

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet İbiş / ORCID ID: 0000-0002-5832-0125

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet Yıldız / ORCID ID: 0000-0002-8669-8782

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği

Uzm. Dr. Melih Şimşek / ORCID ID: 0000-0003-0633-8558

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bölümü

Uzm. Dr. Meriç Emre Bostancı / ORCID ID: 0000-0002-0429-9834

Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Merve İnanır / ORCID ID: 0000-0003-4661-8087

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç / ORCID ID: 0000-0002-9127-3201

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes Yılmaz / ORCID ID: 0000-0002-7927-8480

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Murat Doğan / ORCID ID: 0000-0003-2794-0177

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sivas Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa Ergin / ORCID ID: 0000-0002-9593-3705

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,

Doç. Dr. Nazlı Ercan / ORCID ID: 0000-0003-3542-3743

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Oktay Bulur / ORCID ID: 0000-0002-0332-3871

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Özlem Saygılı Yöner / ORCID ID: 0000-0002-6131-4543

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Serkan Bolat / ORCID ID: 0000-0002-8669-8782

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Süleyman Koç / ORCID ID: 0000-0001-7794-4518

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Dalı

Doç. Dr. Tuğba Demir / ORCID ID: 0000-0002-5195-9372

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Tülay Koç / ORCID ID: 0000-0001-8612-0238

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zekiye Hasbek / ORCID ID: 0000-0002-8119-3363

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

ÖN SÖZ

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 verilerine göre tüm dünyada 19 milyondan fazla kanser teşhisi konulmuştur. Her yıl 400 bin çocuğa da kanser teşhisi konularak tedavi edilmeye çalışılmıştır. Böyle ciddi bir küresel sorun olmaya devam eden kanserin etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için teşhis ve tedavi arayışları konusunda ciddi araştırmalar devam etmektedir.

Biz Sivas Cumhuriyet Üniversitesi akademisyenleri olarak kanseri anlama, erken tanı koyabilme ve tedavisi için etkin çözümler bulabilme konularında birçok çalışmayı yürütmekteyiz. Bu amaçla üniversitemiz bünyesinde Kanser Araştırma Merkezi'ni kurduk. Yaptığımız çalışmaların ışığında geleneksel hale gelen Uluslararası Kanser Günleri Kongrelerimizi yaptık. Tüm bu merkezler ve faaliyetler çerçevesinde hem bilimsel faaliyetler gerçekleştirmiş hem de bilim insanları arasında gönül bağları kurmuş olduk. Mide kanserinin tanı ve tedavisine yer verdiğimiz bu kitabın bilim dünyasına katkılar sağlayacağına yürekten inanmaktayım.

Başta Üniversitemizin bilimsel alt yapısının geliştirilmesinde desteklerini esirgemeyen Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Alim Yıldız olmak üzere, tüm bu çalışmalara emek veren, katkı sağlayan bilim insanlarına teşekkür ediyorum.

Prof. Dr. Hilmi Ataseven
Rektör Yardımcısı

TAKDİM

Tıp, bireyin bedensel, zihinsel ve ruhsal sağlığının tam olarak korunması ve daha da iyileştirilmesi için uğraşan bir bilim dalıdır. Pozitif bilim dallarından biri olan tıp, insan odaklı çalışın ve çalışmalarını bilimsel araştırmalara ve kanıtlara dayalı, kabul edilmiş, güncel tanı ve tedavi yöntemlerini kullanarak yapar.

Tıp, her bilim gibi; sürekli gelişmekte, genişlemekte ve ilerlemektedir. Buna bağlı olarak günümüz teknolojisinde ortaya çıkan yeniliklerin tıbbî gelişmelerdeki etkisini her geçen gün görmekteyiz. Bizler de bilimsel etik ve ilkelere bağlı kalarak yapılmış kaliteli bilimsel araştırmalarla ileriye yönelik tedavi planlamaları yapmakta ve mevcut tedavilerin alternatiflerini her geçen gün geliştirme hedefindeyiz. Bu amaçla Sivas Cumhuriyet Üniversitesi bünyesinde kurulan başta Kanser Araştırma Merkezi (KANAM) olmak üzere, bilimsel araştırma merkezleri ve laboratuvarları ile etkin çalışmalara imza atmaktayız. Üniversite olarak akademik personelimizi bilimsel çalışmalarında maddi ve manevi olarak her zaman desteklemekteyiz.

Mide kanserinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirildiği multidisipliner anlayışla kaleme alınan elinizdeki bu kitabın tıp dünyasına katkı sağlayacağı inancındayım. Sahaya böylesine faydalı bir eser kazandırarak bilim insanlarının istifadelerine sunan başta Prof. Dr. Hilmi Ataseven, Doç. Dr. Hüseyin Özden ve Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç Hocalarımız olmak üzere bu eserin meydana gelmesinde emekleri olan tüm hocalarımıza teşekkür ediyorum.

Prof. Dr. Alim Yıldız

Rektör

MİDE KANSERİ TANISINDA BİYOBELİRTEÇLER VE YENİ BİYOBELİRTEÇLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Biomarkers in the Diagnosis of Gastric Cancer and Development of New Biomarkers

Serkan Bolat

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
ORCID ID: 0000-0002-8669-8782

ÖZET

Tümör belirteçleri, kanser hastalarında, tümörün kendisi veya vücut tarafından üretilen ve tarama, tanı, prognoz, tedavi tahmini ve tedavi sonrası takibinde kullanılabilen maddelerdir. Ancak bu maddeler sadece tümörlerde değil, sağlıklı kişiler ve benign hastalıklarda da artabilir. Bu sebeple testler yorumlanırken, referans aralık içindeki bir sonucun maligniteyi dışlamayacağı ve sonucun, referans aralığın çok üzerinde olmadıkça tümör varlığını göstermeyeceği unutulmamalıdır. Mide kanseri ile ilişkili olduğu gösterilen belirteçlerden en önemlileri CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 testleridir. Bu testlerin tek başlarına duyarlılık ve özgüllükleri düşük olduğu için birlikte kullanımları tanısal hassasiyeti artırır, tedavi sonrası takip, metastaz, nüks ve sağkalım hakkında bilgi sağlayabilir. Ancak erken evre kanserlerde henüz seviyeleri artmadığından erken tanı ve tarama için kullanılamazlar. Ulusal kılavuzlar mide kanseri evreleme ve değerlendirilmesinde mevcut tümör belirteçlerinin kullanımını önermezler. Kanser erken tanısı ile artan sağkalım süresi, yeni belirteç keşif çalışmalarını hızlandırır. Araştırmalar proteinler, DNA, RNA, microRNA, dolaşan tümör hücreleri, genomik ve proteomik çalışmalar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar ile keşfedilen aday testleri, zorlu validasyon süreçleri beklemekte, duyarlı ve özgül yeni bir testin klinik kullanıma girmesi onlarca yılı bulabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: CA 19-9; CA 72-4; CEA; Mide kanseri; Tümör belirteçleri

ABSTRACT

Tumor markers are substances produced by the tumor itself or by the body and can be used in screening, diagnosis, prognosis, treatment response and post-treatment follow-up in cancer patients. However, these substances can increase not only in tumor tissues, but also in healthy people and benign diseases. Therefore, when interpreting tests, it should be kept in mind that a result within the reference

range will not exclude malignancy and the result will not indicate the presence of a tumor unless it is well above the reference range. The most important markers shown to be associated with gastric cancer are CEA, CA 19-9 and CA 72-4 tests. Since these tests alone have low sensitivity and specificity, their combined use increases the diagnostic sensitivity. Tumor markers can provide information on post-treatment follow-up, metastasis, recurrence, and survival. However, they cannot be used for early diagnosis and screening because their levels have not increased in early stage cancers. National guidelines do not recommend the use of existing tumor markers in gastric cancer staging and evaluation. The increased survival time with early diagnosis of cancer accelerates the new marker discovery studies. Research has focused on proteins, DNA, RNA, microRNA, circulating tumor cells, genomics and proteomics. Candidate markers discovered through these studies will face challenging validation processes and it will take decades for a sensitive and specific new test to enter clinical use.

Keyword: CA 19-9; CA 72-4; CEA; Gastric cancer; Tumor marker

GİRİŞ

Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri, kanser hastalarının kan gibi vücut sıvılarında veya dokularında, tümörün kendisi tarafından veya tümöre, vücut tarafından verilen yanıtı bağlı olarak üretilen maddelerdir. Kanser hastalarının tarama, tanı, prognoz, tedavi tahmini ve tedavi sonrası takibinde tümör belirteçleri kullanılabilir.

İdeal tümör belirteçinden beklenen özellik şunlardır; (a) sadece belirli bir malignitede saptanmalı, organa özgü olup sağlıklı kişilerde ve malign olmayan durumlarda tespit edilmemeli, (b) ucuz, basit, standardize yöntemlerle ve kolayca elde edilen numunelerde ölçülmeli, (c) konsantrasyonları tümör büyüklüğü ile orantılı ve (d) tedaviye yanıtın erken değerlendirilmesini sağlayacak kısa yarılanma ömrüne sahip olmalıdır. Klinik pratikte tüm bu özelliklere sahip ideal bir belirteç yoktur. Kullanımdaki tüm belirteçler, sağlıklı dokulardan da salgılanmakta ve yine, bazı benign hastalıklarda artabilmektedir. Ancak malign hastalıklarda, özellikle uzak metastaz varlığında, bu belirteçlerin konsantrasyonları benign hastalıklara kıyasla çok daha yüksek olur. Bununla birlikte, erken evre malignitelerde, serum tümör belirteçleri nadiren yükselir. Belirteçler genellikle belirli bir tümör tipine sahip hastaların yalnızca bir kısmında (en fazla %70-80) artar. Ayrıca, tümör belirteçlerinin sadece birkaçı, tek bir organ veya maligniteye özgü iken, aksine, pek çok belirteç farklı tümörler tarafından üretilir. Prostat Spesifik Antijen (PSA) dışında belirli bir organa özgü tümör belirteci yoktur.

Tümör belirteçleri kullanımında dikkat edilmesi gereken genel sınırlamalar vardır. Sonuçları yorumlanırken karşılaştırılan referans aralıklar veya eşik değerler, sağlıklı veya benign hastalığı olan popülasyon verilerinden elde edilir. Üst eşik değer bu verilerin %95 ve 97.5'inci değerleri alınarak oluşturulur ve referans aralığın doğası ge-

reği sağlıklı insanların bir kısmı (%2.5-5) referans aralığın dışında kalacaktır. Tümör tespit edildiğinde ise hastalık seyrinin takibinde referans aralığın önemi kalmayacaktır. En önemlisi de referans aralık içindeki bir sonuç, maligniteyi dışlamayacak ve sonuçlar, aralığın çok üzerinde olmadıkça tümör varlığını göstermeyecektir [1]. Farklı laboratuvarlardan elde edilen sonuçların karşılaştırılmasında dikkatli olunmalıdır. Kullanılan antikorlar, ölçüm yöntemleri ve üretici firmalara bağlı olarak sonuçlar değişkenlik gösterebilir. Dolayısıyla hasta takiplerinde sürekli aynı test kullanılmalıdır. Karsinoembriyonik Antijen (CEA) testi, sağlıklı kişilere kıyasla kanser hastalarında, fizyolojik olarak, 2 kattan fazla değişkenlik gösterir (birey içi varyasyon-CVi; %19.3 vs 8.4) [2]. Kanser hastasının önceki sonucu ile karşılaştırma yapılırken %20'ye kadar olan değişiklikler, hastalık aktivitesi dışında normal varyasyon olarak değerlendirilebilir. Yaşlanma, böbrek yetmezliği ve kolestaz tümör belirteçlerinde artışa neden olabilir. Sigara içimi ile CEA konsantrasyon yükseklikleri görülebilir [3].

Mide Kanseri Belirteçlerin Kullanımı

Birçok tümör belirtecinin mide kanseri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bunların en önemlileri, CEA, Karbonhidrat Antijeni 19-9 (CA 19-9) ve CA 72-4 gibi belirteçlerdir. Bununla birlikte, tümör yüküne bağlı olarak hastalık tespitinde değişen duyarlılık ve özgüllükleri, bu belirteçlerin yararlarının tartışılmasına ve erken tanı için kullanımında güçlükler neden olmaktadır. Bu sebeple, tümör belirteçleri tarama, prognoz veya uzun süreli takip için yaygın olarak kullanılmamıştır. Belirteç seviyelerindeki artış, kötüleşen hastalığı veya nüksü, benzer şekilde, tedavi sonrası düşüş ise tedavi yanıtını gösterebilir. Ancak klinik kararlar yalnızca tümör belirteçlerine dayanmamaktadır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzları (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), mide kanser hastalarının cerrahi öncesi değerlendirme ve evrelemesinde tümör belirteçleri kullanımını önermemektedir [4]. Yine de bu belirteçler cerrahi sonrası takip ve kanser tedavisine yanıtın takibinde daha faydalı olabilirler [5].

Karbonhidrat Antijeni 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9, gastrointestinal tümörleri olan hastalarda pankreas kanseri tanısı için en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ayrıca pankreas, hepatobilyer ve mide kanserleri tedavi takibinde kullanılır. Kolesistit, kolanjit, siroz, masif karaciğer nekrozunda artışlar görülebilir. Ek olarak, obstrüktif sarılıkta konsantrasyonları 1000 U/mL'nin üzerine çıkabilir [6].

Mide kanseri tanısında CA 19-9'un tümör evresine bağlı olarak tanısız duyarlılığı %26-60 arasında değişmektedir. CA 19-9 ve CEA'nın birlikte kullanılması ise tanısız duyarlılığı iki katına çıkarır, sağkalım için bağımsız prognostik değer sağlar ve invazyon derinliği, karaciğer metastazı ve peritoneal yayılım hakkında bilgi verir [7].

Pankreas, hepatobilyer, mide ve kolorektal kanserlerde CA 19-9 değerleri, genellikle cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi sonrası klinik seyir ile iyi korelasyon

gösterir [8]. CA 19-9'un mide kanseri seyrinde, değişiklikleri izlemedeki doğruluğu % 83 (duyarlılık %38-70, özgüllük %89-91) bulunmuştur [8]. Tedavi öncesi yüksek CA 19-9 seviyeleri kötü prognoza işaret eder. Cerrahi öncesi 1000 U/mL kesim sınırı, iyi ve kötü prognoz ayrımı için faydalıdır. Cerrahi sonrası belirteçteki düşüş, genel sağkalım için en uygun tahmin aracıdır.

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

CEA kolorektal (%70), akciğer (%45), mide (%50), meme (%40), pankreas (%55), over (%25) ve uterin (%40) karsinomlarda yükselir [9]. Kolorektal kanserlerin cerrahi sonrası progresyonu ve nüksün saptanmasında veya karaciğer tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılır. Yaşlanma ve sigara içimi CEA konsantrasyonlarını yükseltir. CEA artışları, inflamatuvar karaciğer hastalığı, alkole bağlı siroz, pankreatit, ülseratif kolit ve divertikülit gibi hastalıklarda da görülür. Malign hastalıklarda CEA'nın duyarlılığı, tümörün evresine ve yayılımına bağlı olup artış oranı tümör yükü ile birlikte artar. Mide kanserinde sadece ileri evrelerde CEA yükseklikleri görülür ve erken evre mide kanserlerinde tanısız değerleri düşüktür [10]. Benign hastalıklardaki artışlar ve tüm tümörlerin CEA üretmemesi nedeniyle, tarama için CEA testi kullanılmamalıdır [11].

Mevcut belirteçlerden CEA ve CA 19-9 en yaygın kullanılanlardır [12, 13]. Yapılan çalışmalar, CEA konsantrasyonu ile sağkalım ve hastalık evresi arasında korelasyon tespit etmiştir [14]. CEA düzeyleri, 10 ng/mL'den düşük hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu bulunmuştur. Serum CEA veya CA19-9 ölçümü, hastaların bir kısmında nüks için erken bir belirteç olabilir, ancak klinik sonucu iyileştirdiğine dair şu anda kanıt bulunmamaktadır. İleri evre hastaların %20-50'sinde CEA ve CA19-9'da, %20-25'inde ise AFP'de artışlar olmasına rağmen, erken evre hastaların %20'sinden azında bu testlerde yükseklikler görülür ve sonuç olarak bu belirteçler mide kanseri taraması veya teşhisi için kullanılamaz [15].

Karbonhidrat Antijeni 72-4 (CA 72-4)

Mide kanser hastalarının tedavisi ve hastalık seyrinin takibinde birinci basamak tümör belirteci olarak düşünülmektedir. Benign gastrointestinal hastalıklar varlığında tanısız özgüllüğü %95'in üzerindedir. Duyarlılık ise %28-80 arasında değişir ve bu oranlar CA 19-9 (%32) ve CEA'dan (%20-24) önemli ölçüde yüksektir [16]. CA 72-4, tanısız duyarlılığı ve özgüllüğü CEA ve CA 19-9'dan daha yüksek olduğu için izleme ve takip için kullanılabilir. Mide kanserinde pozitiflik oranları CA 72-4, CEA ve CA 19-9 için sırasıyla %30, 21 ve 28 bulunmuştur. CA 72-4'ün ileri evredeki pozitiflik oranı erken evrelere kıyasla daha yüksektir. En yüksek pozitiflik oranları ise nodal tutulumu ve serozal invazyonu olan hastalarda tespit edildiğinden ileri evre mide kanserinin tespiti için en faydalı belirteç olabilir [17]. CA 72-4 ile birlikte CEA veya CA 19-9'un da ölçümü, belirgin şekilde daha yüksek tanısız duyarlılık sağlar. Tanı anında CA 72-4 konsantrasyonu 6 µg/L'nin üzerinde olan hastaların, daha düşük değeri olanlara kıyasla ölüm riski

4.2 kat daha yüksektir. Hastalık nüüsü tahmininde, cerrahi öncesi CA 72-4 pozitifliğinin bağımsız prognostik önemi vardır [18]. CEA ile karşılaştırıldığında, CA 72-4'ün daha iyi duyarlılık ve doğruluğu olsa da mide kanseri tarama veya erken tespiti konusunda CA 72-4'ün önemini gösteren ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

AFP ve CA125 ise mide kanserinde, karaciğer ve peritoneal metastazları saptamak için kullanılabilir [19,20]. AFP pozitif mide kanserlerinde, hücre farklılaşması daha az, lenf nodu metastazı, lenfatik ve vasküler invazyon daha fazla görülmekte, dolayısıyla bu mide kanserleri daha agresif seyirli olup ileri evre olma ve karaciğer metastazı yapma eğilimindedir [19].

Mide kanserinde tümör belirteçleri kullanımının belirli hastalar için sınırlı bir faydası olabilir. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması tanı için kullanımını engeller. NCCN, mide kanserinin cerrahi öncesi değerlendirme ve evrelemede, herhangi bir tümör belirteci kullanımına yer vermemiştir. Tümör belirteçlerinin klinik faydasını değerlendiren prospektif çalışmalar tamamlanmamış olsa da güncel literatür verileri belirteçlerin tedavi sonrası takip, karaciğer ve peritoneal metastaz tespiti ve sağkalımı göstermek için kullanılabileceğini önermektedir.

Yeni Biyobelirteçlerin Geliştirilmesi

Kansere bağlı ölümler, artan tedavi protokollerine rağmen yeterince azaltılmamıştır. Kanserın erken tanısı ve etkili tedavi ile artan sağkalım süresi, duyarlı ve özgül kanser belirteçlerine olan ilgiyi artırmaktadır. Dolayısıyla, yeni ve geçerli tümör belirteçlerinin keşfi kanser araştırmalarının ana konularından biridir. Ancak; metodolojik, patofizyolojik ve klinik zorluklar nedeniyle elde edilmesi zor bir amaçtır. Sadece kanser değil pek çok hastalık için de bulunan yeni belirteçler, klinik validasyon şartlarını karşılayamadıklarından kullanıma girememektedirler.

2001 yılında, Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) Erken Tespit Araştırma Ağı (Early Detection Research Network), beş aşamadan oluşan belirteç geliştirme süreçlerine yönelik kılavuzunu yayınladı [21]. Bu aşamalar, Faz I; preklinik keşif çalışmaları, Faz II; test geliştirme, Faz III; retrospektif longitudinal çalışmalar, Faz IV; prospektif tarama çalışmaları ve Faz V; kanser kontrol çalışmalarından oluşmaktadır.

Faz I: Preklinik Keşif Çalışmaları

Biyobelirteç geliştirme sürecinin keşif fazı, kanser hastaları ve sağlıklı kişiler arasında ayırım yapabilen ve kanserın erken saptanması, izlenmesi veya tedavi yönetiminde faydalı olabilecek molekülleri tanımlamak için yapılan preklinik çalışmalardır. Buradaki yaklaşımlardan biri kanser biyolojisi hakkında artan bilgi birikimine bağlı olarak belirli moleküllerin değerlendirildiği hedefe dayalı yöntem iken diğeri ise omik teknolojilerinin kullanılıp sağlıklı ve hasta kişiler arasındaki farklardan yola çıkarak birden fazla aday belirteci tespit edebilecek, belirli bir hedefi olmayan keşfe dayalı yöntemdir [22]. Sonraki adım ise çalışmanın tasarımı hakkında; örneklem sayısı, dış-

lama kriterleri, numune toplama, analitik yöntemle ilgili sınırlamalar, verilerin istatistiksel analizi ve sonuçların validasyonu gibi konular belirlenmelidir.

Faz II: Test Geliştirme

Aday belirteç keşfedildikten sonra bu belirteci duyarlı ve özgül bir şekilde ölçebilecek doğru ve güvenilir bir test geliştirilmelidir. Bu aşama analitik-klinik validasyon ve klinik faydayı değerlendirecek süreçleri içermektedir. Analitik validasyon için doğruluk, gerçeklik, kesinlik, tekrarlanabilirlik, sağlamlık, doğrusallık, rapor edilebilen aralık, referans aralığı, interferans, analitik duyarlılık, özgüllük ve tespit sınırları mutlaka belirlenmelidir [23]. Testin analitik validasyonu sağlandıktan sonra klinik validasyon işlemlerine geçilebilir. Klinik validasyon, klinik duyarlılık ve özgüllük, ROC eğri analizi, pozitif prediktif değeri (PPV; testi pozitif olanların hasta olma oranı) ve negatif prediktif değerleri (NPV; testi negatif olanların sağlıklı olma oranı) belirlenir. Klinik fayda, testin klinik sonuçları iyileştirme yeteneği ve mevcut hasta yönetimi ile karşılaştırıldığında karar vermedeki yararı olarak tanımlanır. Klinik fayda için ideal olan prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile sağkalm veya progresyonsuz sağkalmın belirlenmesidir. Ancak bu çalışmalar her zaman mümkün olmadığından arşivlenmiş numuneler ile yapılan prospektif-retrospektif çalışmalar veya prospektif klinik çalışmalar ile klinik fayda gösterilebilir.

Faz III: Retrospektif Longitudinal Çalışmalar

Bu aşamada, aday testin, kohort çalışmalardan elde edilen kanserli ve sağlıklı kişilerin arşivlenmiş numunelerinde hastalıkları tespit etme veya sağlıklı ve hastayı ayırma kapasitesi değerlendirilir. Retrospektif longitudinal çalışmalar, kanserin evresi veya yapısını ortaya koyamazlar [24].

Faz IV: Prospektif Tarama Çalışmaları

Aday belirtecin kanseri erken aşamada tespit edip edemeyeceği veya yapması arzu edilen durumu yapıp yapamayacağını belirlemeyi amaçlar. Tespit oranı veya PPV ve yanlış pozitiflik oranları hesaplanarak belirteç ile yapılacak popülasyon taramalarının faydası tespit edilir. Arşivlenmiş örneklerin retrospektif analizi ile yürütülen Faz I, II ve III çalışmalarının aksine, dördüncü aşamadaki çalışmalar prospektif kohort tasarımında olup asemptomatik kişiler taranarak pozitif çıkanların kansere yakalanıp yakalanmayacakları izlenecektir.

Faz V: Kanser Kontrol Çalışmaları

Son aşamada geniş ölçekli popülasyon çalışmaları yapılarak belirtecin kansere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltma performansı değerlendirilir.

SONUÇ

Tümör belirteçleri çalışmaları, temel olarak proteinler, DNA, RNA, mikroRNA, dolaşan tümör hücreleri (CTC) ve baskılayıcı/promoter genler tarafından kodlanan ve tümör hücrelerin transformasyon/farklılaşma, proliferasyon ve metastazında önemli moleküller araştırmaya yöneliktir. Genomik, proteomik ve sıvı biyopsi denen CTC yaklaşımları, bu araştırma yöntemleri arasında giderek önem kazanmaktadır. Ancak bu çalışmalar ile keşfedilen aday testlerin çoğu, mevcut belirteçlerden daha duyarlı ve özgül olmadığından klinik kullanıma giremezken, bunu başarabilen çok az belirteç için ise tüm süreç onlarca yılı bulabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zhou, Q., H.-g. Hu, and L. Hou, Discover, Develop & Validate--Advance and Prospect of Tumor Biomarkers. *Clinical laboratory*, 2015. 61(11): p. 1589-1599.
2. Dittadi, R., L. Peloso, and M. Gion, Within-subject biological variation in disease: the case of tumour markers. *Annals of clinical biochemistry*, 2008. 45(2): p. 226-227.
3. Bjerner, J., et al., Reference intervals for carcinoembryonic antigen (CEA), CA125, MUC1, Alfa-foeto-protein (AFP), neuron-specific enolase (NSE) and CA19. 9 from the NORIP study. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 2008. 68(8): p. 703-713.
4. Strong, V.E., *Gastric cancer: Principles and practice*. 2015: Springer.
5. Sturgeon, C.M., et al., National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clinical chemistry*, 2010. 56(6): p. e1-e48.
6. Katsanos, K.H., et al., High CA 19-9 levels in benign biliary tract diseases: report of four cases and review of the literature. *European journal of internal medicine*, 2002. 13(2): p. 132-135.
7. Ikeda, Y., et al., Prognostic Value of Combination Assays for CEA and CA 19-9 in Gastric Cancer. *Oncology*, 1995. 52(6): p. 483-486.
8. Lamerz, R., CA 19-9, GICA (gastrointestinal cancer antigen), in *Serological cancer markers*. 1992, Springer. p. 309-339.
9. Burtis, C.A., E.R. Ashwood, and D.E. Bruns, *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. 2012: Elsevier Health Sciences.
10. Feng, F., et al., Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC cancer*, 2017. 17(1): p. 1-6.
11. Sell, S., *Serological cancer markers*. Vol. 11. 2012: Springer Science & Business Media.
12. Mattar, R., et al., Preoperative serum levels of CA 72-4, CEA, CA 19-9, and alpha-fetoprotein in patients with gastric cancer. *Revista do Hospital das Clínicas*, 2002. 57: p. 89-92.
13. Ucar, E., et al., Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer. *Advances in therapy*, 2008. 25(10): p. 1075-1084.

14. Van Cutsem, E., et al., The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Annals of oncology*, 2011. 22: p. v1-v9.
15. Rifai, N., *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-E-book*. Tietz, textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 2018.
16. Gaspar, M., et al., Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumor biology*, 2001. 22(5): p. 318-322.
17. Shimada, H., et al., Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric cancer*, 2014. 17(1): p. 26-33.
18. Aloe, S., et al., Prognostic value of serum and tumor tissue CA 72-4 content in gastric cancer. *The International journal of biological markers*, 2003. 18(1): p. 21-27.
19. Ishigami, S., et al., Biological aggressiveness of alpha-fetoprotein (AFP)-positive gastric cancer. *Hepato-gastroenterology*, 2006. 53(69): p. 338-341.
20. Polat, E., et al., Preoperative serum tumor marker levels in gastric cancer. *Pakistan journal of medical sciences*, 2014. 30(1): p. 145.
21. Pepe, M.S., et al., Phases of biomarker development for early detection of cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001. 93(14): p. 1054-1061.
22. Frangogiannis, N.G., Biomarkers: hopes and challenges in the path from discovery to clinical practice. *Translational Research*, 2012. 159(4): p. 197-204.
23. Behrens, T., et al., A practical guide to epidemiological practice and standards in the identification and validation of diagnostic markers using a bladder cancer example. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 2014. 1844(1): p. 145-155.
24. Scatena, R., *Advances in Cancer Biomarkers: From biochemistry to clinic for a critical revision*. Vol. 867. 2015: Springer.

MİDE KANSERİ VE OMİK TABANLI ANALİZLER

Stomach Cancer and Omic-Based Analyzes

Meriç Emre Bostancı

Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

ORCID ID: 0000-0002-0429-9834

Halef Okan Doğan

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-8738-0760

ÖZET

Çoğu normal doku hücresiyle karşılaştırıldığında kanser hücrelerinde belirgin olarak farklı metabolik yollarda değişiklikler görülür. Omik tabanlı veri entegrasyonu, mide kanseri araştırmalarında kapsamlı bir şekilde uygulanmıştır. Bu çalışmalar, mide kanseri heterojenliği ve evrelemesi ile bağlantılı çok sayıda mutasyon, gen ekspresyon farklılıkları, protein farklılıkları, epigenetik mutasyonlar ve metabolit konsantrasyon farklılıklarını başarıyla tanımlamıştır. Son zamanlarda, mide kanserinin genomik altyapısı kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve gözden geçirilmiştir. Kanser genom atlası ve Asya Araştırma Grubu verileri dahil olmak üzere tüm genomik verilerin kullanımı ile mide kanserine karşı klinik terapötiklere rehberlik edebilecek yeni ve sağlam moleküler sınıflandırıcıların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Proteomik, protein ekspresyonu ve translasyon sonrası modifikasyonlar hakkında ek bilgi sağlayarak genomik ve transkriptomik yaklaşımları tamamlar. Şimdiye kadar mide kanserindeki proteomik çalışmaların çoğu, plazma örneklerinden biyobelirteçlerin keşfine odaklanmıştır. Proteomik verilerinin diğer tipteki omik verileriyle entegrasyonu, somatik mutasyonlarla ilişkili sinyal yollarının aydınlatılmasına da olanak sağladı. Farklı transkriptomik alt tipleri ortaya çıkan mide kanserinin sınıflandırılması için gen ekspresyonu da uygulanmıştır. Hem popülasyon hem de tek hücre düzeyinde gen ekspresyonu profili, mide kanserinin heterojenliğini ve immün mikroçevre ile mide kanseri arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatır ve bu da doğru tanı ve kişiselleştirilmiş terapötik yaklaşımlar geliştirmek için değerli ipuçları sağlayabilir. Metabolomik çalışmalar ile plazma örneklerinden mide kanseri ile ilişkili biyobelirteçlerin keşfine odaklanıldı. Hedeflenen veya hedeflenmeyen metabolomik analizler kullanarak plazma, idrar, mide suyu ve karsinom dokularında çok sayıda metabolik değişiklik tanımlanmıştır. Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik araştırmalar hücreler dokular ve organlarla ilişkili çoklu hastalıklarda etiyolojik süreçlerin geniş ölçekli ke-

sitlerini elde etme imkanı sağlamaktadır. Bunlar, geleneksel yaklaşımların ötesine geçerek bazı spesifik bozuklukların kritik biyolojik proseslerini belirlenmesine de olanak sağlamaktadır. Omik özellikler ile mide kanseri gelişimi arasında güçlü ilişkiler ortaya koyan mide kanseri araştırmalarında Omik çalışmaları yaygın olarak uygulanmıştır. Genom, transkriptom, proteom ve metabolom düzeylerinden elde edilen omik verileri ile mide kanseri kapsamlı bir şekilde katmanlara ayrılmıştır ve ortaya çıkan alt tipler, terapötik sonuçlarla güçlü korelasyonlar göstermektedir. Çoklu omik verilerinin sistem biyolojisi tabanlı entegrasyonu, kanser teşhisi ve tedavisine ilişkin birçok öngörü sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Genomik; Metabolomik; Mide kanseri; Proteomik; Transkriptomik

ABSTRACT

Gastric cancer metabolism changes in significantly different metabolic pathways are observed in cancer cells compared to most normal tissue cells. Omic-based data integration has been extensively applied in gastric cancer research. These studies have successfully identified numerous mutations, gene expression differences, protein differences, epigenetic mutations, and metabolite concentration differences associated with gastric cancer heterogeneity and staging. Recently, the genomic landscapes of stomach cancer have been extensively investigated and reviewed. It has enabled the development of new and robust molecular classifiers that can guide clinical therapeutics against stomach cancer using all genomic data, including the cancer genome atlas and Asian Research Group data. It complements the genomic and transcriptomic approaches by providing additional information on proteomics, protein expression, and post-translational modifications. Until now, most proteomic studies in gastric cancer have focused on the discovery of biomarkers associated with gastric cancer from plasma samples. The integration of proteomic data with other types of omic data made it possible to elucidate the signaling pathways associated with somatic mutations. Gene expression has also been applied to classify gastric cancer with different transcriptomic subtypes. Gene expression profile at both population and single cell level, stomach cancer and immune microenvironment illuminates the complex relationship between the heterogeneity of gastric cancer, and this may provide valuable clues for developing accurate diagnosis and personalized therapeutic approaches. Metabolomic studies focused on the discovery of biomarkers associated with gastric cancer from plasma samples. A large number of metabolic changes in plasma, urine, gastric juice and carcinoma tissues have been identified using targeted or non-targeted metabolomic analyses. Genomic, transcriptomic, proteomic and metabolomic research provides the opportunity to obtain large-scale sections of etiological processes in multiple diseases associated with tissues and organs of cells. They also go beyond traditional approaches and allow to determine the critical biological processes of some specific disorders. Omic studies have been widely applied in stomach cancer research, which has revealed strong rela-

tionships between omic properties and the development of stomach cancer. With omic data obtained from the genome, transcriptome, proteome and metabolome levels, gastric cancer is extensively stratified, and the resulting subtypes show strong correlations with therapeutic outcomes. The system biology-based integration of multiple Omic data has provided many insights into the diagnosis and treatment of cancer.

Keyword: Gastric cancer; Genomics; Metabolomics Proteomics; Transcriptomics

GİRİŞ

Mide kanseri tüm kanserler içinde dünyada beşinci sıklıkta görülmekte ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada yer almaktadır [1]. Ülkemiz verilerine bakıldığında ise mide kanseri, kanser nedeni ölümler içinde bronş/akciğer ve lenfoid/hematolojik kanserlerden sonra 3. sırada yer almaktadır [2]. Mide kanseri genellikle ileri evrelerde tanı almaktadır ve tanı sonrası ortalama 5 yıldan daha kısa bir yaşam süresine sahiptir [3]. Tipik olarak 6. dekatta ortaya çıkmakla birlikte günümüzde 4. ve 5. dekatta tanı konan vakaların sayısında hızlı bir artış görülmektedir [4]. Histolojik alt tiplerine göre sınıflandırıldığında mide ile ilişkili kanserlerin %90'ı adenokanser olarak saptanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre mide adenokanseri; tübüller, papiller, müsinöz, miks ve zayıf koheziv olmak üzere 5 alt patolojik sınıfta incelenmektedir [5]. Klinik olarak hastalar tanı anından itibaren TNM evrelendirmesine göre sınıflandırılmaktadır. TNM evrelendirilmesinde hastalar tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastaz durumlarına göre sınıflandırılmaktadır. Bu hastalarda toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi gerek tanı anında ve gerek tedavi alan hastalarda tedaviye yanıtı göstermede sıklıkla kullanılmaktadır. Erken evrede ameliyat şansı bulunan hastalar için primer tedavi seçeneği cerrahi olmakla beraber, ileri evre metastatik hastalar platinüm ve fluoropirimidin bazlı konvansiyonel kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmektedir [6]. Her2 pozitifliği saptanan hastalarda trastuzumab sağkalım avantajı sağladığı için kullanılan bir diğer tedavi seçeneğidir [7].

Mide kanser hücresi normal bir dokudan farklı olarak hücre büyümesi ve proliferasyonunu arttıracak şekilde metabolizmasını değiştirir. Mide kanseri metabolizması, çoğu normal doku hücresiyle karşılaştırıldığında kanser hücrelerinde belirgin olarak farklı metabolik yollarda değişiklikler görülür. Aerobik glikoliz, oksidatif fosforilasyon, hücre büyümesi ve çoğalması için ihtiyaç duyulan biyosentetik ara maddelerin oluşumu artar. Buna ek olarak kanser hücrelerinin, hücre proliferasyonu ve yüksek enerji ihtiyacını karşılayabilmek için aerobik glikolitik yolak hızını artırır ve yüksek miktarda laktat ve pirüvat üretimi gerçekleştirilir [8,9]. Sağlıklı hücreler normal oksijen seviyelerinde glikozu tamamen tüketirken, kanser hücreleri düşük oksijen seviyelerinde bile glukozu kısmen parçalayabilirler. Bu nedenle normal hücreler oksijensiz ortamda fazla yasayamazken kanser hücreleri oksijensiz ortamda büyüyüp, gelişebilirler ve çoğalabilirler. Hatta kanser hücreleri düşük oksijen seviyelerinde bile daha fazla miktarda glukoz tüketme kabiliyetine sahiptir ve bu etki Warburg etkisi olarak bilinmektedir. Kanser hü-

resinin, oksijen bol miktarda olsa bile oksidatif fosforilasyondan kaçınması ve anaerobik glikolizi benimsemesi, sitozolde önemli ölçüde karbon iskeleti oluşumunu sağlar ve biyosentetik yolları verimli bir şekilde aktive edilebilmesine olanak verir [10]. Geleneksel olarak mide kanseri iki ana alt tipe ayrılabilir: Lauren kriterlerine göre bağırsak ve yaygın adenokarsinom tipleri [11]. Bununla birlikte, mide kanserinin heterojenliği ve potansiyel moleküler hedefleri belirlemedeki yetersizlikler nedeniyle bu sınıflandırmaların alt tipe özgü tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini teşvik etmedeki başarısı oldukça sınırlıdır. Yeni nesil teknolojilerin gelişmesiyle birlikte omiklerin mide kanserinin moleküler düzeyde incelenmesine olanak sağlanmıştır. Omik tabanlı veri entegrasyonu, mide kanseri araştırmalarında kapsamlı bir şekilde uygulanmıştır. Bu çalışmalar, mide kanseri heterojenliği ve evrelemesi ile bağlantılı çok sayıda mutasyon, gen ekspresyon farklılıkları, protein farklılıkları, epigenetik mutasyonlar ve metabolit konsantrasyon farklılıklarını başarıyla tanımlamıştır. Giderek daha fazla mevcut omik verisi ile sistem biyolojisi yaklaşımı ortaya çıkmış böylece mide kanseri araştırmalarında birçok yeni yöntem ve uygulama geliştirilmiştir. Bu derlemede, "omik" teknolojilerindeki son gelişmeleri ve mide kanseri araştırmalarındaki uygulamalarını kısaca özetleyeceğiz.

Omiks Analizleri

Teknolojik gelişmelerin ve temel bilimlerdeki kesiflerin klinik uygulamalara aktarılmasıyla birlikte sağlık bilimleri daha ileri düzeye taşınmaktadır. Günümüzdeki yenilikçi teknolojiler sayesinde genom, transkriptom, proteom, metabolom ve fluksom gibi karmaşık analizler yapılabilmektedir. "Omiks" (genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik) analizlerinden elde edilen detaylı bilgi; hastalıkların mekanizmasını anlamak, erken teşhisini kolaylaştırmak, bireysel tedavi stratejilerinin seçilmesi ve bunların etkinliğinin değerlendirilmesi için büyük bir potansiyele sahiptir [12,13].

Omiks kelimesi, biyolojik bilimlerde genomik, transkriptomik, proteomik veya metabolomik gibi -omik ile biten çalışma alanlarını ifade eder. Son -om eki, sırasıyla genom, proteom, transkriptom veya metabolom gibi bu tür alanlardaki çalışma nesnelere ele almak için kullanılır. Genel olarak, omik bilimlerinin amacı bir hücre, doku veya organizmanın yapısı, işlevi ve dinamiği ile ilgili tüm biyolojik molekülleri tanımlamak, karakterize etmek ve ölçmektir [14]. Bir hücrenin/organizmanın fenotipi ve fonksiyonu, bir arada olan ve etkileşen genler, transkriptler, proteinler ve metabolitler ile tanımlanır.

Mide Kanserinde Genomik

Genom; bir organizmanın kromozomlarında bulunan genetik bilginin tamamını simgeler. Genom terimi, ilk kez 1920 yılında Alman botanikçi Hans Winkler tarafından tanımlanmıştır [15].

Genomik; herhangi bir canlının bütün yapısal ve işlevsel fonksiyonlarını kodlayan tüm genlerini teker teker tanımlayarak bu genlerin birbirleri ve çevre ile etkileşim ve ilişkilerini, zaman, yer ve miktar olarak üretim ve aktivasyonlarının kontrolünü bütünsel

olarak inceleyen bir bilim dalıdır. Ortaya çıkan bilgiyi bilgisayar veri tabanlarında işleyen, anlamlandıran ve saklayan bilim dalı olarak tanımlanır [16]. Yapılan bazı çalışmalarda, mide kanserinin heterojenliği, geniş bir gen panelinin ekspresyonu ile karakterize edilmiştir [17,18]. Son zamanlarda, mide kanserinin genomik manzaraları kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve gözden geçirilmiştir [19,20,21]. Kanser genom atlası ve Asya Araştırma Grubu verileri dâhil olmak üzere tüm genomik verilerin kullanımı ile mide kanserine karşı klinik terapötiklere rehberlik edebilecek yeni ve sağlam moleküler sınıflandırıcıların geliştirilmesine olanak sağlamıştır [22,23]. Dizi tabanlı somatik kopya numarası analizi, dizi tabanlı DNA metilasyon profili oluşturma, tam ekzom dizilimi, mRNA dizilimi, miRNA dizilimi ve ters fazlı protein dizilimi dâhil olmak üzere moleküler verilerin işlenmesiyle [22], mide kanseri dört alt tipte sınıflandırılabilir; Epstein-Barr virüsü pozitif (%9), mikro uydu kararsızlığı (MSI, %22), genomik olarak kararlı (GS, %20) ve kromozomal kararsızlık (CIN, %50). Bu moleküler alt tiplerin klinik ve histolojik özelliklerinin daha fazla değerlendirilmesi ile genomik olarak kararlı alt tipte yaygın histolojik alt tipin çeşitlendiğini ortaya çıkarılmıştır [22]. Asya Kanser Araştırma Grubu çalışması, gen ekspresyonu mikrodizisi, genom çapında kopya sayısı mikrodizileri ve hedeflenen gen yeniden dizilimi ile ayrı bir 4 alt tip sınıflandırma sistemi geliştirirken [23]. Kanser Genom Atlası kohortunda gözlemlendiği gibi, gen mutasyon profilleri (örneğin, TP53) ve yapısal varyasyonlar mide kanserinde sıklıkla tanımlanmaktadır ve bu dört alt tip klinik fenotiplerle güçlü ilişkiler gösterir [23,24,25,26]. Çoklu omik veri setinin kullanımı ile mide kanseri sınıflandırmasının çeşitliliği artmakta, klinik-patolojik-omik alt tiplerin oluşumuna ve bireyselleştirilmiş kanser tedavisine olanak sağlanacaktır.

Mide Kanserinde Proteomik

Proteom; belli bir zaman ve ortamda bir organizmanın sahip olduğu ve ifade ettiği tüm proteinlerdir.

Proteomik; bu proteinleri biyokimyasal özellikleri ve fonksiyonel rolleri ile ve bunların miktarlarının, modifikasyonlarının ve yapılarının büyüme sırasında ve iç ve dış uyarılara cevap olarak nasıl değiştiğini inceleyen bilimdir [27]. Proteomik, protein ekspresyonu ve translasyon sonrası modifikasyonlar hakkında ek bilgi sağlayarak genomik ve transkriptomik yaklaşımları tamamlar. Şimdiye kadar mide kanserindeki proteomik çalışmaların çoğu, plazma örneklerinden mide kanseri ile ilişkili biyobelirteçlerin keşfine odaklanmıştır [28,29,30]. Yapılan bir çalışmada mide kanseri hastalarından ve sağlıklı deneklerden alınan serum numunelerinin glikoprotein profilleri araştırılmış ve on yedi önemli farklı şekilde eksprese edilmiş Concanavalin A'ya bağlı glikoprotein tanımlanmıştır [28]. Concanavalin A'ya bağlı LRG1 glikoproteini kullanan doğrulamalar, ROC analizine göre 0.65'lik bir AUC değeri ortaya çıkardı. Erken mide kanseri, ileri mide kanseri ve normal kontrol grupları arasında serum örnekleriyle bir başka karşılaştırmalı proteomik analizi yapıldı ve yüz adet protein biyobelirtecinin tanımlanmasını sağladı [30]. Clusterin izoformu 1 kullanıldığında, ileri veya erken mide kanserini normal kontrollerden ayırt et-

mek için en yüksek AUC değerleri sırasıyla 0.94 ve 0.88 olarak bulundu [30]. Ek olarak, mide kanseri alt tiplerini genomik veriler olarak sınıflandırmak için kapsamlı proteomik çalışmalar da kullanılmıştır [31,32,33]. Diffüz tip mide kanseri, sırasıyla proteom profiline göre üç veya dört farklı alt tipte sınıflandırılabilir [31,33]. Ayrıca, fosfoproteom verilerinin diğer tipteki omik verileriyle entegrasyonu, somatik mutasyonlarla ilişkili sinyallerin aydınlatılmasına olanak sağladı [33].

Mide Kanserinde Transkriptomik

Transkriptom; bir hücre, doku veya organizmada bulunan tüm haberci RNA moleküllerinin kümesidir. Moleküler kimliklere ek olarak her RNA molekülünün miktarını içerir. Transkriptom analizleri, araştırmacıların transkripsiyonel aktiviteyi (kodlama ve kodlama yapmayan) karakterize etmelerini, ilgili hedef genlerin ve transkriptlerin bir alt kümesine odaklanmalarını veya bir hücre fonksiyonunun bütüncül bir resmini oluşturmak için aynı anda binlerce genin profilini oluşturmalarına olanak sağlar. Gen ekspresyonu analizi çalışmaları, çeşitli koşullar altında aktif olarak eksprese edilen genlerin ve transkriptlerin anlık görüntüsünü sağlayabilir [34].

Transkriptomik; hücre genomundan transkripsiyonla oluşan mRNA transkriptlerinin eş zamanlı incelenmesidir. Bir örnekte bulunan RNA miktarına bağlı olarak, genlerin seçilmiş bir alt grubunun veya tamamının ekspresyon düzeyini ölçmeyi hedeflemektedir [35]. Transkriptomik, gen ekspresyonunun hastaların klinik bilgilerine göre dramatik bir şekilde değiştiğini göstermiş, bu da hasta grubunda yeni ekspresyon biyobelirteçlerinin tanımlanmasına olanak sağlamıştır [18,36]. Mikroarray veya yeni nesil sekaslamadan türetilen mide tümörlerinin ekspresyon bulguları, erken tanı ve prognoz tahminini iyileştirmek için kullanılmıştır [19]. Dokuz yüz yetmiş üç ve 1024 gen ekspresyon belirteçleri kullanılarak mide tümörleri, erken mide kanserinde yüksek hassasiyetle normal mide dokularından ayırt edilebilir [37]. Farklı transkriptomik alt tipleri ortaya çıkan mide kanserinin sınıflandırılması için gen ekspresyonu da uygulanmıştır [38]. Ayrıca, tek hücreli DNA/RNA dizilemesinin yakın zamanda ortaya çıkması, hücre tiplerinin ve durumunun tanımlanmasında bir fırsat sağlamıştır. Örneğin, son çalışmada gastrik premalign lezyonların ve erken mide kanserinin tek hücreli ekspresyon atlası çıkarılmıştır [39]. Tek hücre düzeyinde ekspresyon profilleri ile farklı lezyonlarda birden fazla hücre tipinin ekspresyon tipleri tanımlandı. Ayrıca, tek hücreli atlası, erken mide kanseri ile ilgili altı güvenilir belirteçten oluşan bir panel ortaya çıkarılmasına olanak sağlamıştır ve bu sayede mide kanserinin başlangıcını tanımak için erken teşhiste kullanılacak spesifik biyobelirteçler belirlenmesine olanak sağladı [39]. Tek hücreli RNA dizilimi, yakın zamanda mide kanserinin tümör mikroçevresini araştırmak için de uygulanmıştır [40]. Stromal hücreler, makrofajlar ve sitotoksik T hücreleri, çoklu immün kontrol noktası ve kostimülasyon moleküllerinin ekspresyonu ile tümör numunelerinde önemli ölçüde zenginleştirildi [40]. Hem popülasyon hem de tek hücre düzeyinde gen ekspresyonu profili, mide kanserinin heterojenliğini ve immün mikroçevre ile mide kanseri arasındaki karmaşık ilişkiyi

aydınlatır ve bu da doğru tanı ve kişiselleştirilmiş terapötik yaklaşımlar geliştirmek için değerli ipuçları sağlayabilir.

Mide Kanserinde Metabolomik

Metabolom; bir hücre veya canlıdaki metabolizmanın tümünü kapsayan tanımdır.

Diğer bir deyişle bir organizma içerisindeki küçük moleküllü metabolitlerin tamamını ifade eder. Metabolom, izole edilmiş bir organizmanın, hücre sisteminin, dokusunun veya biyolojik sıvının tüm metabolitlerinin kapsamlı analizi olarak tanımlanabilir. Bu yaklaşım biyolojik sistemin metabolik fenotipini sağlar. Metabolomik analiz, tüm metabolitlerin tanımlanmasını ve nitelendirilmesini sağlamalıdır. Daha spesifik olarak, metabolomik, belirli hücresel işlemlerin etkinlikleri sırasında oluşturdukları kimyasal parmak izlerinin incelenmesidir.

Metabolitler; biyokimyasal reaksiyonların ara ürünleridirler ve canlı hücre içerisinde gerçekleşen çok sayıda farklı metabolik kaskadlarda rol alan veya bu metabolik yolların işleyişi sırasında ortaya çıkan önemli kimyasal moleküllerdir. Molekül ağırlıkları 50-1500 Da arasındaki bu küçük moleküllerden bazıları, peptitler, oligonükleotidler, şekerler, nükleozidler, organik asitler, ketonlar, aldehitler, aminler, amino asitler, lipitler, steroidler, alkaloidlerdir [41].

Metabolomikler; dokularda, hücrelerde ve fizyolojik sıvılarda ortaya çıkan metabolom içindeki metabolitlerin miktar ve değişimlerinin spektroskopi, kromatografi gibi yüksek verimli teknolojilerle eş zamanlı, kapsamlı ve sistematik tespittir [42]. Geleneksel yöntemlerin aksine, metabolomik; bir biyolojik numune içindeki binlerce küçük molekülün ölçülebilmesini sağlayabilir. Bu analitik kapasitesi ile milyonlarca veri parçaları arasından bir molekül sinyali belirlenerek matematiksel bir hesap ile sayısal bir sonuca ulaşabilmektedir [43]. Metabolomik çalışmalarda amaç, karşılaştırma yapılacak iki veya daha fazla örnekteki metabolitlerin derişim farklılıklarını belirlemek olduğu için, bireysel numunelerin boyutları, ağırlıkları ve hacimleri göreceli ölçüm sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Numune boyutuna bağlı bu farklılıklar normalizasyonla ortadan kaldırılabilir. Metabolomik çalışmalar ile plazma örneklerinden mide kanseri ile ilişkili biyobelirteçlerin keşfine odaklanıldı [44]. Hedeflenen veya hedeflenmeyen metabolomik analizler kullanılarak plazma, idrar, mide suyu ve karsinom dokularında çok sayıda metabolik değişiklik tanımlanmıştır. Kişiselleştirilmiş mide kanseri tedavileri geliştirmesi, mide kanserinin teşhisi, prognozunun değerlendirmesi için etkili yollar sağlar [45].

Mide kanserinde metabolomik profillerinin çıkarılabilmesi için çok sayıdaki metabolitin aynı anda kapsamlı olarak analizlerinin yapılması gerekmektedir. Metabolitlerin fizikokimyasal çeşitliliğinden dolayı, günümüzdeki mevcut analitik platformların hiç biri komple bir metabolomik analizin tüm gereksinimleri karşılayamamaktadır. Bu nedenle, komple metabolomik analizler için farklı tamamlayıcı analitik tekniklerin uygulanması gerekmektedir [46,47,48]. Metabolomik analizlerin amacı; hastalık belirtisi olan veya te-

davinin aşamalarının denetlenmesini sağlayan metabolitlerin belirlenmesi olup bu analizler hastalıkların teşhisinde, tedaviye yanıtın incelenmesinde, biyobelirteçlerin keşfinde gittikçe artan uygulama alanı bulmuştur [49]. Metabolomik çalışmalar çok farklı biyolojik materyalde (kan, idrar, doku, tükürük, hücre vb.) gerçekleştirilebilir. Analiz yapılabilecek hedef metabolit tipine göre araştırma tekniği belirlenmektedir.

Her ne kadar metabolomun bir alt kesimi olsa da, lipid türlerinin karmaşıklığı, belirgin kimyasal özellikleri ve önemli biyolojik aktiviteleri, lipidomu önemli araştırmaların odağı haline getirmiştir. Lipidomikler, "lipid metabolizması ve fonksiyonunda yer alan lipid molekülerinin türlerinin ve biyolojik rollerinin tam karakterizasyonu" olarak tanımlanmıştır. Lipidomikler, bireysel lipid çalışmasından, global lipid metabolitlerinin sisteme entegre bir bağlamda incelenmesine ve patofizyolojik süreçlerdeki rollerini daha iyi anlaşılmasına olanak sağlarlar. Sistem biyolojisinde yeni bir alan olarak ortaya çıkmış lipidomiks çalışmalar, metabolomiks çalışmalara benzer şekilde mide kanseri teşhisi ve biyobelirteç keşfi, ilaç geliştirme, gıda ve beslenme çalışmalarında kullanılmaktadır. Lipidomiks yaklaşım, normal, patolojik veya tedaviye özgü olayların benzersiz metabolik özelliklerini ortaya çıkarabilir.

Genomik ve proteomik karşılaştırıldığında, metabolomiks için numune normalizasyonu, metabolit yapılarının çeşitliliğinin yüksek olması nedeniyle çok daha zordur. Bugüne kadar proteomiks için yaygın olarak kullanılan toplam protein ölçülmesi gibi doğrudan toplam metabolitlerin ölçülmesi için standart bir yöntem yoktur. Metabolomiks için bir numune normalizasyon yöntemi geliştirirken veya uygularken, yöntemin genel performansı genellikle aynı numune grubundaki varyasyonları en aza indirme yöntemiyle değerlendirilir. Varyasyonları değerlendirmenin en kolay ve en yaygın yolu, principal component analysis grafiğidir.

SONUÇ

Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik araştırmalar hücreler doku ve organlarla ilişkili çoklu hastalıklarda etiyolojik süreçlerin geniş ölçekli kesitlerini elde etme imkanı sağlamaktadır. Bunlar, geleneksel yaklaşımların ötesine geçerek bazı spesifik bozuklukların kritik biyolojik proseslerini belirlenmesine de olanak sağlamaktadır [50].

Omik teknolojilerindeki ilerlemeler, aynı anda milyonlarca biyomolekülün paralel ölçümünü mümkün kılmaktadır. Omik özellikler ile mide kanseri gelişimi arasında güçlü ilişkiler ortaya koyan mide kanseri araştırmalarında Omik çalışmaları yaygın olarak uygulanmıştır. Genom, transkriptom, proteom ve metabolom düzeylerinden elde edilen omik verileri ile mide kanseri kapsamlı bir şekilde katmanlara ayrılmıştır ve ortaya çıkan alt tipler, terapötik sonuçlarla güçlü korelasyonlar göstermektedir. Hem kanser genom atlası hem de Asya Araştırma Grubu sınıflandırmaları dört farklı mide kanseri alt tipinin ortaya çıkmasını sağlamıştır [23]. Çalışma tasarımlarındaki geniş çeşitlilik, çalışma gruplarındaki heterojenlik, özellikle veri işleme ve analiz yöntemlerinde veri analizi stratejisinin-

deki farklılıklar ile birlikte mide kanseri alt tiplere bulgularının kliniklerde uygulanmasını zorlaştırmaktadır [51]. Bu nedenle, sağlam istatistiksel yöntemler uygulamak ve çoklu multi-omik çalışmalardan elde edilen tahminleri bir araya toplayan meta-analizler gerçekleştirmek, mide kanserini çoklu kohortlarda araştırmak için güçlü bir yol sağlayabilir. Proteomik ve metabolomik verilerle, mide kanserinin erken evrelerde teşhisinin önünü açan çok sayıda mide kanserine özgü biyobelirteç tanımlanmıştır. Çoklu omik verilerinin sistem biyolojisi tabanlı entegrasyonu, kanser teşhisi ve tedavisine ilişkin birçok öngörü sağlamıştır. Ancak mide kanserinde bu tür yöntemlerin uygulanması halen geri planda kalmaktadır. Ayrıca, mide kanseri çalışmalarında büyük veri ve makine öğrenmesi yaklaşımının uygulanması hala sınırlıdır. Mide kanseri araştırma alanından artan omik verileriyle, sistem biyolojisi yaklaşımının uygulanması, gelecekte mide kanseri için sistematik bir senaryo sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. &, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: A. Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
2. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018. TÜİK Haber Bülteni. 2019 Apr 26 [cited 2019 Apr 26]; Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626>
3. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest. 2007;117(1):60-9.
4. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(1):16-27.
5. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
6. Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, et al. NCCN Gastric Cancer, Version 3.2016 Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN-Journal Natl Compr Cancer Netw. 2015;14(10):1286-312.
7. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97.
8. Warburg O. [Origin of cancer cells]. Oncologia. 1956;9(2):75-83.
9. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. Science (New York, NY). 1956;124(3215):269-70.
10. Dang CV. Links between metabolism and cancer. Genes & development. 2012;26(9):877-90.
11. Lauren, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 64, 31-49.
12. Nemetlu E, Zhang S, Juranic NO, Terzic A, Macura S, Dzeja P. 180-assisted dynamic metabolomics for individualized diagnostics and treatment of human diseases. Croatian medical journal. 2012;53(6):529-34.
13. Dzeja PP, Hoyer K, Tian R, Zhang S, Nemetlu E, Spindler M, et al. Rearrangement of energetic and substrate utilization networks compensate for chronic myocardial creatine kinase deficiency. J Physiol-London. 2011;589(21):5193-211.

14. Micheel CM, Nass SJ, Omenn GS. Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials; Board on Health Care Services; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine; Washington (DC): National Academies Press; 2012 Mar 23.
15. Başaran, E., Aras, S., Cansaran-Duman, D. (2010). Genomik, proteomik, metabolomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Turk Hij. Deney Biyol. Derg.* 67: 85-96
16. Siddik, Y. B., Gurkan, H., Guz, U., Aygun, B. (2003). "A new modeling method of the ECG signals based on the use of an optimized predefined functional database". *Acta Cardiologica. Int. J. Cardiol.* 58 (3): 59-61
17. Cho, J. Y., Lim, J. Y., Cheong, J. H., Park, Y.-Y., Yoon, S.-L., Kim, S. M., et al. (2011). Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer. *Clin. Cancer Res.* 17, 1850-1857.
18. Tan, I. B., Ivanova, T., Lim, K. H., C. W., Deng, N., Lee, J., et al. (2011). Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 141, 476-485.
19. Chia, N.-Y., and Tan, P. (2016). Molecular classification of gastric cancer. *Ann. Oncol.* 27, 763-769.
20. Katona, B. W., and Rustgi, A. K. (2017). Gastric cancer genomics: advances and future directions. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 211-217
21. Wang, Q., Liu, G., and Hu, C. (2019). Molecular classification of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol. Res.* 12, 275-282.
22. Bass, A. J., Thorsson, V., Shmulevich, I., Reynolds, S. M., Miller, M., Bernard, B., et al. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513, 202-209.
23. Cristescu R., Lee, J., Nebozhyn, Kim, K.-M., Ting J. C., Wong, S. S., et al. (2015). Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat. Med.* 21, 449-456.
24. Zhang, P., Yang, M., Zhang, Y., Xiao, S., Lai, X., Tan, A., et al. (2019). Dissecting the single-cell transcriptome network underlying gastric premalignant lesions and gastric cancer. *Cell Rep.* 27, 1934-1947.
25. Wang, K., Yuen, S. T., Xu, J., Lee, S. P., Yan, H, Shi, S. T., et al. (2014). Wholegenome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat. Genet.* 46, 573-582.
26. Hu, N., Kadota, M., Liu, H., Abnet, C. C., Su, H., Wu, H., et al. (2016). Genomic landscape of somatic alterations in esophageal squamous cell carcinoma and gastric cancer. *Cancer Res.* 76, 1714-1723.
27. De Hoog, C. L., Mann, M. (2004). Proteomics. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 5: 267-269
28. Uen, Y.-H., Lin, K.-Y., Sun, D.-P., Liao, C.-C., Hsieh, M.-S., Huang, Y.-K., et al. (2013). Comparative proteomics, network analysis and post-translational modification identification reveal differential profiles of plasma Con A-bound glycoprotein biomarkers in gastric cancer. *J. Proteom.* 83, 197-213.
29. Abramowicz, A., Wojakowska, A., Gdowicz-Klosok, A., Polanska, J., Rodziewicz, P., Polanski, P., et al. (2015). Identification of serum proteome signatures of locally advanced and metastatic gastric cancer: a pilot study. *J. Transl. Med.* 13:304.
30. Yoo, M., Park, J., Han, H., Yun, Y., Kang, J. W., Choi, D., et al. (2017). Discovery of gastric cancer specific biomarkers by the application of serum proteomics. *Proteomics* 17:1600332.

31. Ge, S., Xia, X., Ding, C., Zhen, B., Zhou, Q., Feng, J., et al. (2018). A proteomic landscape of diffuse-type gastric cancer. *Nat. Commun.* 2018, 1-16.
32. Wippel, H. H., Santos, M. D. M., Clasen, M. A., Kurt, L. U., Nogueira, F. C. S., Carvalho, C. E., et al. (2018). Comparing intestinal versus diffuse gastric cancer using a PEFf-oriented proteomic pipeline. *J. Proteom.* 171, 63-72.
33. Mun, D.-G., Bhin, J., Kim, S., Kim, H., Jung, J. H., Jung, Y., et al. (2019). Proteogenomic characterization of human early-onset gastric cancer. *Cancer Cell* 35, 111-124.
34. Anuj Srivastava, Joshy George, Radha K., M. Karuturi Transcriptome Analysis, *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology Volume 3*, 2019, Pages 792-805
35. Gündoğdu, A. K., Karahan, A. G. (2008). Nutrigenomik teknolojileri. *SDÜ Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 33 (4): 183-191
36. Lei, Z., Tan, I. B., Das, K., Deng, N., Zouridis, H., Pattison, S., et al. (2013). Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 145, 554-565.
37. Nam, S., Lee, J., Goh, S.-H., Hong, S.-H., Song, N., Jang, S.-G., et al. (2012). Differential gene expression pattern in early gastric cancer by an integrative systematic approach. *Int. J. Oncol.* 41, 1675-1682.
38. Shah, M. A., Khanin, R., Tang, L., Janjigian, Y. Y., Klimstra, D. S., Gerdes, H., et al. (2011). Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin. Cancer Res.* 17, 2693-2701.
39. Zhang, P., Yang, M., Zhang, Y., Xiao, S., Lai, X., Tan, A., et al. (2019). Dissecting the single-cell transcriptome network underlying gastric premalignant lesions and early gastric cancer. *Cell Rep.* 27, 1934-1947.
40. Sathe, A., Grimes, S. M., Lau, B. T., Chen, J., Suarez, C., Huang, R. J., et al. (2020). Single-Cell genomic characterization reveals the cellular reprogramming of the gastric tumor micro-environment. *Clin. Cancer Res.*
41. Griffiths, W. J., Karu, K., Hornshaw, M., Woffendin, G., Wang, Y. (2007). Metabolomics and metabolite profiling: past heroes and future developments. *Eur. J. Mass. Spectrom.* 13: 45-50
42. Klein, M. S., Buttchereit, N., Miemczyk, S. P., Immervoll, A. K., Louis, C., Wiedemann, S., Junge, W., et al. (2012). NMR metabolomic analysis of dairy cows reveals milk glycerophosphocholine to phosphocholine ratio as prognostic biomarker for risk of ketosis. *J. Proteome Res.* 11: 1373-1381
43. Sansone, S. A., Fan, T., Goodacre, R., et al. (2007). The metabolomics standards initiative. *Nat. Biotech.* 25:846-847
44. Abbassi-Ghadi, N., Kumar, S., Huang, J., Goldin, R., Takats, Z., and Hanna, G. B. (2013). Metabolomic profiling of oesophago-gastric cancer: a systematic review. *Eur. J. Cancer* 49, 3625-3637.
45. Jayavelu, N. D., and Bar, N. S. (2014). Metabolomic studies of human gastric cancer: review. *World J. Gastroenterol.* 20, 8092-8101.
46. Brown M, Dunn WB, Dobson P, Patel Y, Winder CL, Francis-McIntyre S, et al. Mass spectrometry tools and metabolite-specific databases for molecular identification in metabolomics. *Analyst.* 2009;134(7):1322-32.
47. Villas-Boas SG, Bruheim P. The potential of metabolomics tools in Bioremediation studies. *Omics-a Journal of Integrative Biology.* 2007;11(3):305-13.
48. Weckwerth W. *Metabolomics: methods and protocols*: Humana Pr Inc; 2007.

49. Nemetlu E, Zhang S, Juranic NO, Terzic A, Macura S, Dzeja P. 0-18-assisted dynamic metabolomics for individualized diagnostics and treatment of human diseases. *Croatian medical journal*. 2012;53(6):529-34.
50. Meng, Q., Mäkinen, V. P., Luk, H., Yang, X. (2013). Systems biology approaches and applications in obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. *Curr. Cardiovasc. Risk. Rep.* 7(1): 73-83
51. Van den Boorn, H. G., Engelhardt, E. G., van Kleef, J., Sprangers, M. A. G., van Oijen, M. G. H., Abu-Hanna, A., et al. (2018). Prediction models for patients with esophageal or gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 13:e0192310.

MİDE KANSERİ VE AMINLER

Gastric Cancer and Amines

Serkan Bolat

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-8669-8782

ÖZET

Aminler, aminoasitlerin dekarboksilasyonu ile oluşan bir veya daha fazla amino grubu içeren bileşiklerdir. İnsanlarda bağışıklık sistemi, sinirsel ileti, sindirim, büyüme, apoptoz ve üreme gibi önemli fonksiyonları vardır. Bu aminlerin, gastrointestinal sistemdeki etkileri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Histamin ve histamin üretebilen probiyotiklerin kronik bağırsak inflamasyonu ve kolorektal tümör oluşumunu azaltabildiği gösterilmiştir. Putresin, spermidin ve spermin gibi çoklu amino grubu içeren poliaminler, DNA ve RNA etkileşimleri ve protein sentezi üzerinden hücre büyümesi ve çoğalması için gerekli moleküllerdir. Poliamin düzeylerindeki anormallikler, kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Birinci dereceden karsinojen olarak tanımlanan H. Pylori de midede poliamin sentezini artırır ve tam eradikasyonu ile poliamin seviyeleri normale döner. Ayrıca H. Pylori'ye bağlı kronik inflamasyon sonucunda mide asit salgısının azalması ile midede aşırı bakteri çoğalması olur. Bu bakterilerin aktivitesi ile midede karsinojen N-nitrozo bileşikler oluşur. Nitrit ve N-nitrozo bileşikler açısından zengin, tütülenmiş, salamura edilmiş ve konserve gıdaların aşırı tüketimi de mide kanser riski ile ilişkili bulunmuştur. Mide ve kolon kanseri gelişimi için risk oluşturan heterosiklik aminler ve poliaminler ile H. Pylori kolonizasyonu, probiyotik bakteriler tarafından azaltılabilir. Ayrıca probiyotik bakteriler tarafından sentezlenen kısa zincirli yağ asitleri kanser hücre hatlarında apoptozu uyarak kanser gelişiminin önlenmesinde etkili olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Aminler; Mide kanseri; Nitrozo bileşikler; Probiyotikler

ABSTRACT

Amines are compounds containing one or more amino groups formed by the decarboxylation of amino acids. In humans, they have important functions such as immune system, neurotransmission, digestion, growth, apoptosis and reproduction. Effects of these amines on gastrointestinal tract are still not fully elucidated. It has been shown that histamine and histamine-producing probiotics can reduce chronic intestinal inflammation and colorectal tumorigenesis. Polyamines containing multiple amino groups such as putresin, spermidine and spermine are necessary molecules for cell growth

and proliferation through DNA and RNA interactions and protein synthesis. Abnormalities in polyamine levels have been associated with carcinogenesis. *H. pylori*, which is defined as a class I carcinogen, also increases polyamine synthesis in the stomach and it levels return to normal with treatment. In addition, as a result of chronic inflammation due to *H. Pylori*, there is a decrease in gastric acid secretion and excessive bacterial growth in stomach. With the activity of these bacteria, carcinogen N-nitroso compounds are formed. Excessive consumption of smoked, pickled and canned foods rich in nitrite and N-nitroso compounds have also been associated with gastric cancer risk. Probiotic bacteria can reduce heterocyclic amines and polyamines, which pose a risk for the development of gastric and colon cancer and *H. Pylori* colonization. In addition, short-chain fatty acids synthesized by probiotic bacteria may be effective in preventing cancer by stimulating apoptosis in cancer cell lines.

Keyword: Amines; Gastric cancer; Nitroso compounds; Probiotics

GİRİŞ

Biyogenik aminler olarak bahsedilen bir veya daha fazla amino grubu içeren bileşikler, aminoasitlerin dekarboksilasyonu ile sentezlenir. Sentezdeki farklı dekarboksilaz enzimlerinin ortak kofaktörü B6 vitamininden türeyen pirodoksal fosfattır. Biyogenik aminler insan vücudunda pek çok fizyolojik süreçte rol oynar: immün sistem, sinirsel ileti, sindirim, büyüme, apoptoz ve üreme gibi önemli fonksiyonlara katılırlar [1]. Bu aminlere örnek olarak histidin aminoasidinden türeyen histamin; arjinin veya ornitinden sentezlenen: putresin, agmatin, spermidin ve spermin gibi aminler verilebilir. Bunlara ek olarak serotonin ve katekolaminler de triptofan ve tirozin gibi aromatik aminoasitlerden çevrilir. Glutamattan gama-aminobütirik asit (GABA), lizinden kadaverin ve tirozinden tiramin sentezi diğer aminlere birer örnektir [2]. Biyogenik aminlerin yıkımında substrata özgü amino oksidaz enzimleri görev alır ve reaksiyon sonucu toksik olabilen aldehit ürünleri ile hidrojen peroksit açığa çıkar. Yüksek oksidaz aktivitesinin sonucu olarak toksik aldehit ve reaktif oksijen ürünlerinde artış olacaktır [3].

Biyogenik aminlerin gastrointestinal sistem üzerinde hala tam olarak aydınlatılmamış, sağlık ve hayat kalitesi üzerinde önemli kompleks fizyolojik etkileri vardır. Biyogenik aminler, insan hücrelerinde sentezlenmekle birlikte mikroorganizmalar tarafından da aminoasitlerin dekarboksilasyonları sonucu üretilir. Kontamine deniz ürünleri, fermente yiyecek ve içeceklerde mikrobiyal aktivite sonucu oluşan histamin gibi aminler zehirlenmelere neden olabilirken işlenmiş gıdalarda bulunan nitritler ise kanserojen nitrozaminlere dönüşebilir [4].

Mide asidi sekresyonu asetilkolin, histamin, gastrin ve inhibitör peptid olan somatostatin tarafından kontrol edilir. Mideden salgınan gastrin, enterokromafin benzeri hücrelerden histamin salınımını uyarır. Mide paryetal hücrelerine H^2 reseptörleri ile bağlanan histamin ise asit sentezini artırır [5]. Bu durum mide asit salgısının azaltılmasında H^2 reseptör antagonistleri kullanımını açıklar. Histaminin gastrointestinal

sistemdeki bir diğer önemli etkisi ise bağışıklık sistemi üzerindedir. Mast hücreleri, bazofiller, lenfosit, makrofaj ve fibroblast gibi hücreler; IgE, sitokinler, büyüme faktörleri, serbest radikal ve anafilotoksinlere yanıt olarak histamin üretirler. Gastrointestinal sistemde oluşan histamin, birçok sitokin ve kompleman sistemin aktivasyonunu düzenler [6]. Histamin sentezindeki histidin dekarboksilaz (HDC) enzim eksikliğine bağlı olarak inflamasyon aracılı kolorektal kanserlerin gelişebileceği gösterilmiştir. HDC-fare bağırsaklarına HDC+ Lactobacillus suşlarının uygulanması ile farelerde histamin sentezi artmış ve kolon tümörlerinde azalma sağlanmıştır [7]. Bu çalışma ile histamin ve probiyotiklerin, kronik bağırsak inflamasyonunu ve kolorektal tümör oluşumunu azaltabileceği desteklenmiştir.

Putresin, spermidin ve spermin gibi poliaminler, memeli hücreleri tarafından sentezlenen, çoklu amino grubu içeren polikasyonlardır ve yaşayan tüm canlı organizmalar için gereklidirler. Putresin, arjinin aminoasidinden oluşan ornitin'in dekarboksilasyonu ile sentezlenir. Spermidin ve spermindeki diğer aminopropil grupları, S-adenozil metyoninden sağlanır [8]. Agmatin ise bir diğer poliamin olup arjinin aminoasidinin dekarboksilasyonu ile oluşur. Bu dönüşümü sağlayan enzim, arjinin dekarboksilaz, insan hücrelerinde bulunmazken, insan mikrobiyotasındaki bakterilerde mevcuttur [9]. Dolayısıyla bakteriyel aktivite sonucu oluşan agmatin, bağırsak lümeninden absorbe edilir, dolaşıma geçer ve karaciğerin agmatinaz aktivitesi ile putresine çevrilebilir. Agmatin mitokondrial fonksiyonları korur, apoptoza direnç sağlar, karaciğer rejenerasyonu ve böbrek fonksiyonu gibi fizyolojik süreçlerde görev alır [10].

Poliaminler, sahip oldukları pozitif yükleri ile negatif yüklü nükleotidler, proteinler ve lipidler ile etkileşime girebilir, moleküler konformasyon ve yapısal değişiklikler üzerinden bunların fonksiyonlarını düzenler. DNA kondansasyonu, replikasyon doğruluğu, RNA stabilizasyonu, translyasyon başlatma, uzama ve doğruluğu, proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonu gibi hücre döngüsü ve gen ekspresyonu ile ilgili olaylara katılır [11]. Poliamin düzeylerindeki bozukluklar, anormal hücre büyüme ve farklılaşması sonucu kanser ile, gen ifadesi ve anormal protein katlanması neticesinde ise nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir [12]. İnsan bağırsağındaki bakterilerin aktivitesi sonucu oluşan poliaminler de özellikle kolonda olmak üzere hücre büyümesi ve doku yenilenmesine katkıda bulunurlar [13].

Helicobacter pylori, Dünya Sağlık örgütü tarafından sınıf I karsinogen olarak değerlendirilmekte ve mide kanseri riskini on kat artırabilmektedir [14]. Ek olarak, sigara içimi ve diyet gibi çevresel faktörlerinin de mide karsinogenezinde önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir [15]. *H. Pylori*'ye bağlı kronik inflamasyon, mukozal değişikliklere, mide bezleri hasarına, paryetal hücre kaybına, asit salgısı azalmasına, bağırsak metaplasisine ve son olarak mide kanserine neden olabilir. Mide asit salgısının azalması ülser ek olarak, C vitamini emilimi azalmasına, midede tükürük ve bağırsak bakterilerinin aşırı çoğalmasına ve bakteriler tarafından üretilen karsinogen N-nitroso bileşikleriyle mide kanserine yatkınlık oluştur [16]. C vitamini açısından zengin taze

meyve ve sebze tüketiminin mide kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu, aksine tuz, nitrit ve N-nitrozo bileşikleri açısından zengin, tütülenmiş, salamura edilmiş ve konserve gıdaların ise mide kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [17]. C vitamini, karsinojenik N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu engelleyerek ve nitrit düzeylerini önemli ölçüde azaltarak mide kanseri büyümesini önleyebilir [18]. Ülkeler arasında mide kanser sıklığı açısından görülen farklar, popülasyonlardaki diyet ve genetik değişimlerin kombine etkisine bağlanmaktadır [19].

Probiyotikler yeterli miktarda uygulandığında, konağa sağlık açısından yarar sağlayan tek bir tür veya kompleks mikroorganizma topluluğudur. Bu amaçla en yaygın kullanılanlar *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir. İrritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, antibiyotiklere bağlı diare gibi gastrointestinal hastalıklarda ve kolonda antikanser ajan olarak probiyotik kullanımına olan ilgi giderek artmaktadır [20]. Aside daha dirençli olabilen bu probiyotiklerin mide üzerine olan etkilerini değerlendiren çalışmalarda, daha sıklıkla *H. Pylori*'ye karşı mekanizmalara ulaşılmış olsa da tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir [21]. Probiyotiklerin mide kanserine karşı olası koruyucu etkileri, midenin bariyer fonksiyonu ve mukozal stabilizasyonu sağlaması, kolonizasyon için *H. Pylori* dahil patojen bakterilere karşı rekabetçi durum oluşturması, karsinojen moleküllerin yıkımı, antiinflamatuvar, antitümöral ve antimutajenik etkili bileşikler üretmesi, mukozal hücre çoğalması ve poliamin metabolizması üzerinden gerçekleşebilir [22].

Poliaminerler, hücre büyümesi ve çoğalması için gerekli olduklarından kanser hücreleri için elzemdir ve diğer kanserlerde olduğu gibi mide kanserinde de poliaminlerin konsantrasyonları artar [23]. Etlerin yüksek sıcaklıklarda pişirilmesi ile mutajen özellikte heterosiklik aminler ortaya çıkar. Mide ve kolon kanseri gelişimde rol alan bu aminlerin, probiyotik özellikteki *Lactobacillus* bakterileri tarafından inaktive edildiği *in vivo* ve hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir [24]. Bağırsaklardaki probiyotik bakterilerin metabolizması sonucu, kolon kanseri hücre hatlarında apoptozu uyarabilen propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri oluşmaktadır [25]. Benzer şekilde süt ürünlerinde bulunan *Propionibacterium* probiyotiklerin de sitotoksik özellikteki kısa zincirli yağ asitleri (propiyonat ve asetat) üreterek, kolorektal kanser hücre hatlarında apoptozu uyarabilmektedir [26]. Bu etkileşimler, mitokondrial membran potansiyel kaybı, reaktif oksijen ürünlerin üretimi, apoptotik caspazların aktivasyonu ve kromatin yoğunlaşmasına neden olur. Bu çalışmalar, probiyotiklerin kolon kanseri üzerindeki koruyucu etkilerini güçlendirmektedir.

Kanseröz ajan kabul edilen *H. Pylori* de midede poliamin sentezini artırır ve bakteri eradikasyonunun sağlanması ile poliamin seviyeleri normale döner [27]. Mide ve kolon kanser hücre hatlarına uygulanan probiyotik bakteriler tarafından poliamin seviyelerinin önemli derecede azaltıldığı da gösterilmiştir [28, 29]. Ayrıca hayvan çalışmalarında da probiyotikler, kolorektal mukozada poliamin sentezindeki ilk enzim olan ornitin dekarboksilaz aktivitesini azaltarak poliamin konsantrasyonlarında düşüş sağ-

lamıştır [30]. Benzer olarak insan deneylerinde de antiproliferatif biyokimyasal özellikler ve *H. Pylori* kolonizasyonu azalmasına bağlı poliamin sentezinde düşüş tespit edilmiştir [31].

SONUÇ

Farklı bakteriler mide asit salgısını azaltarak ve N-nitrozo gibi karsinojen amin ve poliamin üretimini de artırarak mide kanseri oluşumuna katkıda bulunurlar. Buna karşın, probiyotik bakteriler ise poliamin sentezini azaltır ve ek olarak apoptozu uyarıcı kısa zincirli yağ asitleri sentezini de artırır. Sonuç olarak probiyotikler, mide mukozasının neoplastik dönüşümüne karşı koruyucu etkiler gösterebilirler. Kolorektal kanserlerin önlenmesinde probiyotiklerin etkilerini gösteren çok sayıda çalışmaya rağmen mide kanseri üzerine yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yine de hücre büyümesi, DNA, RNA ve protein sentezi üzerinde etkili poliaminlerin sentezinin azaltılması, gastrointestinal sistem tümörleri için probiyotik temelli tedavi ve kanser önleyici yeni stratejiler ile sonuçlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Fernández-Reina, A., J.L. Urdiales, and F. Sánchez-Jiménez, What we know and what we need to know about aromatic and cationic biogenic amines in the gastrointestinal tract. *Foods*, 2018. 7(9): p. 145.
2. Sánchez-Jiménez, F., et al., Pharmacological potential of biogenic amine-polyamine interactions beyond neurotransmission. *British journal of pharmacology*, 2013. 170(1): p. 4-16.
3. Finney, J., et al., Human copper-dependent amine oxidases. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2014. 546: p. 19-32.
4. Naila, A., et al., Control of biogenic amines in food—existing and emerging approaches. *Journal of food science*, 2010. 75(7): p. R139-R150.
5. Chen, D., et al., Differentiation of the Gastric Mucosa I. Role of histamine in control of function and integrity of oxyntic mucosa: understanding gastric physiology through disruption of targeted genes. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2006. 291(4): p. G539-G544.
6. Gutzmer, R., et al., Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 2005. 174(9): p. 5224-5232.
7. Gao, C., et al., Gut microbe-mediated suppression of inflammation-associated colon carcinogenesis by luminal histamine production. *The American journal of pathology*, 2017. 187(10): p. 2323-2336.
8. Rodríguez-Caso, C., et al., Mathematical modeling of polyamine metabolism in mammals. *Journal of Biological Chemistry*, 2006. 281(31): p. 21799-21812.
9. López-Contreras, A.J., et al., Mouse ornithine decarboxylase-like gene encodes an antizyme inhibitor devoid of ornithine and arginine decarboxylating activity. *Journal of Biological Chemistry*, 2006. 281(41): p. 30896-30906.

10. Arndt, M.A., et al., The arginine metabolite agmatine protects mitochondrial function and confers resistance to cellular apoptosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2009. 296(6): p. C1411-C1419.
11. Igarashi, K. and K. Kashiwagi, Modulation of protein synthesis by polyamines. *IUBMB life*, 2015. 67(3): p. 160-169.
12. Ramani, D., J. De Bandt, and L. Cynober, Aliphatic polyamines in physiology and diseases. *Clinical nutrition*, 2014. 33(1): p. 14-22.
13. Sugiyama, Y., et al., Comprehensive analysis of polyamine transport and biosynthesis in the dominant human gut bacteria: Potential presence of novel polyamine metabolism and transport genes. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2017. 93: p. 52-61.
14. Kusters, J.G., A.H. Van Vliet, and E.J. Kuipers, Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical microbiology reviews*, 2006. 19(3): p. 449-490.
15. Shikata, K., et al., Population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *American journal of epidemiology*, 2008. 168(12): p. 1409-1415.
16. Calam, J. and J. Baron, ABC of the upper gastrointestinal tract: pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. *BMJ: British Medical Journal*, 2001. 323(7319): p. 980.
17. Palli, D., Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *Journal of gastroenterology*, 2000. 35.
18. You, W.-c., et al., Progression of precancerous gastric lesions. *The Lancet*, 1995. 345(8953): p. 866-867.
19. Gianfagna, F., et al., A systematic review of meta-analyses on gene polymorphisms and gastric cancer risk. *Current Genomics*, 2008. 9(6): p. 361-374.
20. Malaguarnera, G., et al., Probiotics in the gastrointestinal diseases of the elderly. *The journal of nutrition, health & aging*, 2012. 16(4): p. 402-410.
21. Uemura, N., et al., *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New England journal of medicine*, 2001. 345(11): p. 784-789.
22. Russo, F., M. Linsalata, and A. Orlando, Probiotics against neoplastic transformation of gastric mucosa: effects on cell proliferation and polyamine metabolism. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014. 20(37): p. 13258.
23. Linsalata, M., et al., Estrogen receptors and polyamine levels in human gastric carcinoma. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1994. 29(1): p. 67-70.
24. Nowak, A. and Z. Libudzisz, Ability of probiotic *Lactobacillus casei* DN 114001 to bind or/and metabolise heterocyclic aromatic amines in vitro. *European journal of nutrition*, 2009. 48(7): p. 419-427.
25. McBain, J.A., et al., Apoptotic death in adenocarcinoma cell lines induced by butyrate and other histone deacetylase inhibitors. *Biochemical pharmacology*, 1997. 53(9): p. 1357-1368.

26. Jan, G., et al., Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria. *Cell Death & Differentiation*, 2002. 9(2): p. 179-188.
27. Linsalata, M., et al., Polyamine profile in human gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori*. *Italian journal of gastroenterology and hepatology*, 1998. 30(5): p. 484-489.
28. Orlando, A., et al., Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG on proliferation and polyamine metabolism in HGC-27 human gastric and DLD-1 colonic cancer cell lines. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 2009. 31(1): p. 108-116.
29. Linsalata, M., et al., *Lactobacillus rhamnosus* GG influences polyamine metabolism in HGC-27 gastric cancer cell line: a strategy toward nutritional approach to chemoprevention of gastric cancer. *Current pharmaceutical design*, 2010. 16(7): p. 847-853.
30. Linsalata, M., et al., Effects of probiotic bacteria (VSL# 3) on the polyamine biosynthesis and cell proliferation of normal colonic mucosa of rats. *in vivo*, 2005. 19(6): p. 989-995.
31. Linsalata, M., et al., The influence of *Lactobacillus brevis* on ornithine decarboxylase activity and polyamine profiles in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Helicobacter*, 2004. 9(2): p. 165-172.

MİDE KANSERİNDE LİQİD BİYOPSİ

Liquid Biopsy in Stomach Cancer

Mehmet Yıldız

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-8669-8782

ÖZET

Sıvı (likit) biyopsi kan, tükürük, idrar ve BOS gibi biyolojik dokunun incelenmesidir. Sıvı biyopsisi ile dolaşımda bulunan tümör hücreleri (CTC), tümör DNA'sı (ctDNA), hücre dışı veziküller (EV) ve dolaşımda bulunan tümör RNA (ctRNA) tanımlanmaya çalışılır. Solid kanserler arasında sıvı biyopsi potansiyeli en çok meme kanseri, kolorektal kanser ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) incelenmiş olup mide kanserinde araştırma az sayıdadır. Bazı biyobelirteçler mide kanserinde prediktif veya prognostik değere sahiptir. Sıvı biyopsi ileriki zamanlarda erken tanıda önemli bir yer tutabilir. Sıvı biyopsi non-invaziv, uygun maliyetli ve zaman açısından avantaj sunan bir yöntemdir. İlerlemiş mide kanseri olan hastalarda sıvı biyopsileri değerlendiren ilk çalışmalar umut verici olsa da, hedefe yönelik tedavi ve bu tedavilere yönelik direncin moleküler mekanizmalarını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kanser; Likid biyopsi; Mide; Tümör DNA

ABSTRACT

Liquid (liquid) biopsy is the examination of biological tissue such as blood, saliva, urine and CSF. With liquid biopsy, circulating tumor cells (CTC), tumor DNA (ctDNA), extracellular vesicles (EV) and circulating tumor RNA (ctRNA) are tried to be identified. Among solid cancers, the potential for liquid biopsy has been most studied in breast cancer, colorectal cancer, and non-small cell lung cancer (NSCLC), and research in gastric cancer is scarce. Some biomarkers have predictive or prognostic value in gastric cancer. Liquid biopsy may play an important role in early diagnosis in the future. Liquid biopsy is a non-invasive, cost-effective and time-saving method. Although initial studies evaluating liquid biopsies in patients with advanced gastric cancer are promising, more studies are needed to understand the molecular mechanisms of targeted therapy and resistance to these therapies.

Keyword: Cancer; Liquid biopsy; Stomach; Tumor DNA

GİRİŞ

Sıvı (likit) biyopsi kan, tükürük, idrar ve BOS gibi biyolojik dokunun incelenmesidir [1]. Sıvı biyopsi ile ilgili çalışmaların çoğu kan kullanılarak yapılmıştır. Son yıllarda daha az invaziv ve bireyselleştirilmiş tedavi oluşturabilmek için sıvı biyopsi üzerine çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Dolaşımdaki biyobelirteçlerin sıvı biyopsisi ile tanımlanmaları ve değerlendirilmeleri, doku biyopsisi için tamamlayıcı olabilir ve/veya ilerde yerini alabilir. Sıvı biyopsi vücut sıvılarında kanser hücrelerinin saptanmasını sağlayan, geleceğe yönelik umut verici bir yaklaşımdır [2]. Sıvı biyopsisi ile dolaşımda bulunan tümör hücreleri (CTC), tümör DNA'sı (ctDNA), hücre dışı veziküller (EV) ve dolaşımda bulunan tümör RNA (ctRNA) tanımlanmaya çalışılır [3]. Kansere ait bu biyobelirteçlerden CTC ve ctDNA üzerinde en çok çalışılanlar olup klinik uygulamalarda da kendisine yer edinmeye başlamıştır. EV'ler ve ctRNA ile ilgili daha az çalışma olmakla beraber son zamanlarda yoğun ilgi gören ve geleceğe dair umut veren hedef moleküllerdir [2]. Sıvı biyopsisi gelişen teknoloji ile kansere ait bilgileri daha kısa sürede elde eder, böylece kanserin tanınması, tanısı ve takibinde ek avantajlar sağlar. Bazı araştırmacılar ve klinik dernekler tanı [4] ve tedavide [5] sıvı biyopsinin kullanılmasını önermiştir, bu alanda kullanılmak üzere farklı ticari kitlere onay verilmiştir. Yaygın standart prosedür olarak kullanılan solid organdan yapılan doku biyopsisi hem hasta için hem de klinisyen için zorluklar içermesi, sıvı biyopsisi gibi daha az invaziv olan yöntemleri ön plana taşımıştır [6]. Kanser dokusu heterojen bir yapıya sahip olup (farklı hücre klonlarına sahiptir) standart doku biyopsisi kanser dokusunun sadece sınırlı bir kısmını inceleme imkânı sunduğu için ilgili kanser dokusunun heterojenitesi hakkında detaylı bilgi veremez. Bu nedenle normal doku biyopsisi belirli hücre grupları hakkında bilgi imkânı sunarken, sıvı biyopsisi kanser dokusunun tamamını değerlendirme imkânı sunar. Sıvı biyopsi tanı koyma, hedefe yönelik bireyselleştirilmiş tedavi sunma, tedavi yanıtını ve tedaviye direnç gelişimini değerlendirme, tümör hücre yükünü değerlendirme, minimal rezidüel hastalığın tespiti ve tümör heterojenitesini değerlendirme gibi hastalığın farklı süreçlerinde kullanılabilir. Çoğu zaman dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) ve tümör DNA'sı (ctDNA) incelenerek sıvı biyopsisi yapılır. Ancak bunlara ilaveten eksozomlar, RNA'lar ve tümörle ilişkili başkaca hücre ve moleküller de incelenebilir.

Kanserde Sıvı Biyopsi

Kanser tümör içindeki genetik özelliklerin dinamik olarak değişip geliştiği heterojen yapıya sahip bir hastalıktır [7]. Tedavi öncesi ve sonrasında mutasyon çeşitliliğinin saptanıp tanımlanması, hem tedavi hem de prognoz takibi için yol gösterici olabilir [8]. Tedaviye yanıtı ve/veya varsa direnci tanımlamak için tekrarlayan incelemeler gereklidir. Bundan dolayı sıvı biyopsilerin kan, idrar, BOS ve malign efüzyonlar gibi vücut sıvılarından non-invaziv olarak yapılabilmesi, bu alanda alternatif bir yol olarak ortaya çıkmıştır [9]. Solid kanserler arasında sıvı biyopsi potansiyeli en çok meme kanseri, ko-

lorektal kanser ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) incelenmiş olup mide kanserinde araştırma az sayıdadır [10-12].

Mide kanseri artan bir eğilime sahip olup dünya genelinde en yaygın görülen beşinci kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır [13,14]. Dünya Sağlık Örgütü'nün Küresel Kanser Gözlemevi verilerine göre, 2020'de teşhis edilen vaka sayısı 1,09 milyon olup, mevcut artış hızı ile 2040 yılında insidansın 1,77 milyona yükselmesi öngörülmektedir [15]. Mide kanserinin yaklaşık %90'ı histolojik olarak adenokarsinomdur [16,17]. The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network'ün yaptığı moleküler sınıflamaya göre dört farklı alt gruba ayrılabilir; i) Kromozomal olarak kararsız, ii) Epstein-Barr virüsünün neden olduğu, iii) Genomik olarak kararlı ve iv) Mikrouydu kararsız grup [18].

Bazı biyobelirteçler mide kanserinde prediktif veya prognostik değere sahiptir. Saptanmaları hastalığın evresine göre değişebilir. Bazı bulgular çelişkili olmakla beraber programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) ve İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) pozitif olan kanserler, kötü hastalık seyri ve kısa hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir [10, 19-21]. Mide kanserinde lenf nodu metastazı, kanserin invazyonu ve mortalite riskinde artış mikrouydu kararsızlığı (MSI) ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda EBV pozitif mide kanserlerinde PD-L1 ekspresyonunun da arttığı ve bununda sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [22, 23]. Yüksek PD-L1 ekspresyonu ve mikro uydu kararsızlığı olan mide kanserlerinde immünoterapinin klinik etkinliği gösterilmiştir [24-26]. HER2 pozitifliği ile transtuzumab'a verilen klinik yanıt arasında da bir korelasyon görülmüştür [20]. ABD'de hazırlanan yeni klavuzlarda yeni tanı alan hastalarda MSI testi ve tüm metastatik hastalarda HER2 ve PD-L1 testi önerilmektedir [27]. Yüksek tümör mutasyonu ve pozitif EBV varlığı, mide kanserinde immünoterapi için öngörücü biyobelirteçlerdir [27-29].

Sıvı biyopside değerlendirilen biyobelirteçlere göz atacak olursak;

Hüresiz DNA (cfDNA)

Kanda nükleik asitlerin tespiti ilk defa 1948'te [30] yapılmış olup, bunların klinik önemi daha sonraları kanser hastalarında cfDNA'nın yüksek saptanması ile anlaşıldı [31], çalışmalar cfDNA'nın tümör hücresi ile aynı değişikliklere sahip olduğunu gösterdi [32]. Günümüze kadar birçok farklı araştırmacı cfDNA ile ilgili benzer sonuçlar veren çalışmalar açıkladı.

cfDNA dolaşımında lipitler ve histonlar gibi proteinlerle kompleks halde veya eksozomlar / virtozomlar, apoptotik cisimler gibi vezikül benzeri yapılarla ilişkili olarak dolaşır [33-35]. Virtozomlar sitoplazmada oluşturulan, aktif bir şekilde dolaşıma salınan RNA-DNA-Lipoprotein kompleksleridir. Eksozomlar multiveziküler cisimler içerirken virtozomlar sitoplazmik cisimler içerir, eksozomlar çok farklı moleküller taşır ve aynı zamanda hücre benzeri zara sahip olmaları ile de virtozomlardan ayrılırlar [36]. Dolaşımda bulunan cfDNA'nın çoğu boyut olarak 145-210 bp arasında olup kısa parçalardan oluşurlar [37]. Tümör dokusuna ait cfDNA'nın dolaşıma karışma yolları apoptoz ve nek-

rotik hücreler olup diğer bir yol ise tümör hücrelerinden kan dolaşımına aktif bir şekilde salınmalarıdır [38].

cfDNA dolaşımında çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve dolaşıma salındıktan sonra başta karaciğer, dalak ve böbrek olmak üzere dolaşımdan hızlıca uzaklaştırılır bundan dolayı dolaşımdaki cfDNA'nın yarı ömrü saatlerle sınırlıdır [39,40].

PCR ve yeni nesil dizileme (NGS) cfDNA'nın saptanmasında genel olarak kullanılan yöntemlerdir [41,42]. Kan örnekleri EDTA tüpüne alınabilir ancak cfDNA kısa yarı ömrü nedeniyle birkaç saat stabil kalabilir, bu süre içerisinde kan örnekleri buz üzerinde muhafaza edilmelidir. Son zamanlarda kan örneklerini 14 güne kadar koruyabilen ticari tüpler geliştirilmiştir [43]. Şuan kullanımda olan ticari kitlerin cfDNA saptama hassasiyetleri arasında önemli farklılıklar vardır, bu nedenle kullanılacak yöntem dikkatle seçilmelidir [44,45]. Son zamanlarda PCR analizinin hassasiyetini artırmak için damlacık dijital PCR (ddPCR), BEAMing, amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi (ARMS) PCR gibi teknolojiler geliştirilmiştir [46,47]. PCR analiz teknikleri hedefe yönelik tasarlandığı için sadece belirli mutasyon ve DNA dizilerini saptayabilir. Bilinmeyen mutasyonların saptanması bu yöntemle mümkün olmadığı için bu durum PCR tabanlı analiz için bir dezavantaj oluşturmaktadır. NGS ise PCR'dan farklı olarak bütün genomik bölgelerin bilgisini elde edebilir ve yeni mutasyonları saptayabilir [48]. NGS tümörde var olan anormallikler hakkında önceden bilgi sahibi olmadan tümör DNA'sındaki mutasyonları hızlı ve yüksek doğruluk ile saptayabilir. Ancak nispeten daha yüksek maliyeti, düşük duyarlılığı ve yaygın klinik uygulamayı sınırlayan tümöre özgü kromozomal sapmaları ayırt etmedeki yetersizliği dezavantaj oluşturmaktadır [49]. Tüm bunlara ilaveten analiz öncesi numune hazırlama ve ctDNA saflaştırma için standart protokollerin henüz var olmaması, ctDNA'nın yaygın klinik kullanımını sınırlamaktadır. Bu tür sınırlamaların yakın bir zamanda diğer tümör biyobelirteçlerinin saptanmasında artan bir ilgi olan çip tabanlı saptama ile çözülebileceği düşünülmektedir [50]. cfDNA'da saptanan mutasyonlar, tümör doku biyopsisi ile tam bir uyum içerisinde olmamasına rağmen korele görünmektedir [51,52]. Ayrıca ctDNA analizi tümör heterojenliği hakkında doku biyopsisinin sağlayamadığı bilgileri verebilir [51].

Mide Kanserinde cfDNA

cfDNA kısa yarı ömre sahip olmasına rağmen CTC ye göre kısmen daha uzun ömürlü olup bu durum tümör heterojenitesini değerlendirmede daha avantajlı olma imkânı sunar [53-55]. Hem genetik mutasyonlar gibi niteliksel bilgiler hem de miktar değişikliği gibi nicel bilgiler klinikte takipte ctDNA'nın izleme hedefleridir.

Yapısı ve miktarı ne olursa olsun ctDNA'daki değişimlerin mide kanseri olan hastaların prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, postoperatif dolaşımdaki ctDNA'yı izlemiş ve postoperatif ctDNA'nın varlığının, operasyondan sonraki bir yılda kanser nüksü ile önemli ölçüde uyumlu olduğunu göstermiştir [56]. Yine Kim ve arkadaşları ortalama plazma cfDNA seviyelerinin sağlık kontrollerde en düşük, ilerlemiş mide kanseri olan hastalarda ise en yüksek seviyede olduklarını göz-

termişlerdir [57]. ctDNA'da HER2 gen mutasyonunun saptanması, nüks riskinin öngörülmesine tedavinin etkinliğinin takibine yardımcı olabilir [58]. Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile ctDNA'nın kromozomal instabilitesi ile tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki terapötik cevap arasındaki ilişkiyi ortaya çıkardı. İlaç tedavisine duyarlı hastaların %93'ünde stabil kromozom olduğu, tedaviye refrakter hastaların %52'sinde stabil olmadığını bulmuşlardır. Bu durum ctDNA'nın kromozomal instabilitesinin saptanmasının mide kanseri hastalarında tedaviye yanıtı izlemede umut verici olabileceğini düşündürmektedir [59]. Dolaşımdaki tümör DNA'sı radyolojik olarak görüntülenebilir hastalık olmadan bir yıl öncesine kadar hasta plazmasında saptanabilir [60]. Nükseden veya tekrarlayan kanseri saptamanın yanında cfDNA'nın varlığı hastaya verilecek olan adjuvan kemoterapi kararını belirleyebilir [61,62]. Yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına göre gastrointestinal (GI) kaynaklı tümörlerdeki ctDNA seviyeleri, GI kaynaklı olmayan tümörlere göre önemli oranda daha yüksekti. Yine bu çalışmalarda tümörlerde saptanan değişikliklerin üçte biri doku biyopsisi ile değil sadece ctDNA ile saptandı [63].

Dolaşan Tümör Hücreleri (CTC)

CTC'ler ilk defa 1869 yılında Ashworth tarafından saptanmıştır [64]. CTC'ler yeni bir metastaza dönüşme potansiyeline sahip primer tümörün tohumu olarak tanımlanırlar. Primer tümör ve/veya metastatik odaktan dolaşıma tümör hücreleri (CTC) salınır, dolaşımdaki bu tümör hücreleri vasküler yapıları ve lenfatik sistemi invaze ederek yeni metastatik odaklar oluşturur. CTC'lerin dolaşımdaki ömrü saatlerle sınırlı olduğu için sadece küçük bir kısmı yeni odak (metastaz) oluşumuna neden olabilecektir [65]. Hedef noktaya ulaşan CTC'ler uygun koşulları bulduğunda yeni metastatik odakların oluşumuna neden olur. Başta meme kanseri olmak üzere bazı kanser çeşitlerinde dolaşımdaki CTC'lerin varlığı gösterilmiş ve klinik açıdan incelenmiştir [66]. CTC'lerin varlığı meme kanserinde artmış tümör yükü, yüksek metastatik eğilim ve daha kısa sürede nüks ile ilişkili bulunmuştur [67]. Tümör hücreleri heterojen bir yapıya sahip olduğundan CTC'ler de heterojen olabilirler. Kanda çok düşük miktarlarda bulunurlar. Her mililitre kan başına 0-10 CTC veya 106/107 mononükleer hücrede 1 CTC oranında saptanırlar [68]. Çapları da heterojen olup genel olarak beyaz kan hücrelerinden (8-10 µm) ve eritrositlerden (8 µm) daha büyüktürler (20-30 µm). Bu nedenle kılcal damar kalibresinden de büyük yapıda olduklarından heterojen CTC topluluğundan en esnek yapıya sahip olanlar dolaşıma devam edebilirler ve örnek için kan alma bölgesi toplanan CTC sayısını etkileyebilir.

Kanda çok az konsantrasyonda bulunmaları nedeniyle CTC'lerin izolasyonu zordur. Genellikle büyük miktarlarda kan gereklidir (flebotomi) [69]. CTC tespiti için farklı teknolojileri kullanan birkaç ticari kit vardır. Bu kitler CTC'leri fiziksel (diğer kan elemanlarından daha büyük, sert ve farklı elektriksel yüke sahip olmaları) ve fenotipik (immün komplekslerin, antikorların ve lökosit marker (CD45)) özelliklerine göre saptama yaparlar. Şu an FDA tarafından onay almış tek yöntem fenotipik saptama yapan CellSearch sistemidir [70]. CTC'leri saptamak için kullanılan yöntemlerin kendine özgü avataj ve de-

zavantajları göz önünde bulundurulduğunda, CTC saptama için farklı yöntemlerin kombinasyonu daha doğru bir sonuç verebilir.

CTC'ler sıvı biyopside en sık kullanılan tümör biyobelirteçlerinden biri olup esas olarak katkısı prognostik değerlendirmedir. Prognoz tahmininde kullanılan temel öge CTC'nin sayısıdır. Bunun yanında CTC'lerde oluşan gen mutasyonları ve protein ekspresyonu ile ilgili bilgiler, tümör taraması, tedaviye cevabı ve sağkalm tahmin etmede diğer belirteçlerdir [71-74].

Mide Kanserinde CTC

CTC'deki sayısal değişiklikler mide kanserinde erken tanı için umut veren bir biyobelirteç olabilir. 31 sağlıklı kontrol ve 116 hastayı kapsayan bir çalışmada elde edilen veriler; 7,5 ml kan başına ≥ 2 CTC düzeyi olan kişilerin %97,1'inde mide kanseri olduğunu göstermiştir. Kanser tanısı için duyarlılık %85,3 ve özgüllük ise %90,3 idi [75]. CTC'lerin fenotipi ve sayısı prognoz için bağımsız bir kriter olup aynı zamanda kanserin nüksü, metastaza eğilimi ve tedaviye cevabı değerlendirmek için de kullanılabilir. Postoperatif takipte dolaşımda 5/7,5 ml ve daha fazla CTC'si olan hastaların daha az olanlara göre genel sağkalm ile hastalısız sağkalmın belirgin şekilde daha kısa olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası izlemde CTC sayısındaki artış da erken nüks ile koreledir [76]. Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, mide kanserli hastalardan alınan CTC'lerde saptadığı PD-L1 ekspresyonunun %71 oranında pozitif olduğunu (50/70 hasta), tedaviye düşük yanıt ve kısa sağkalmı göstermiştir [77].

Dolaşan Tümör RNA'sı

Kanda çok sayıda RNA türü vardır. Dolaşımdaki kanser RNA'larının (ctRNA) kanda var olduğu ve tümör biyobelirteci olma potansiyeli olduğu saptanmıştır. Dolaşımdaki DNA'ya göre ctRNA kararsızdır ve ayrı ömrü daha kısadır, bu nedenle tespiti için miRNA ve mRNA fragmanları hedeflenmiştir. ctRNA'ya ek olarak dairesel RNA (circRNA), uzun kodlanmayan RNA (lncRNA) ve tRNA'dan türetilen fragmanların (tRF), tümör tanı ve tedavi takibinde yeni biyobelirteç olma potansiyeline sahip oldukları bulunmuştur [78-80]. ctRNA'nın saptanması qRT-PCR, ddPCR ve RNA dizilimi yöntemlerle yapılır. CtRNA'dan elde edilen nicel / nitel veriler potansiyel biyobelirteç olarak önerilmiştir [81-83]. Vücut sıvılarında var olan RNAazlar nedeniyle numune alındıktan sonra kısa sürede bozulabilir [84]. Bunu önlemek için RNA yı stabilize eden ticari kitler geliştirilmiştir [85].

Mide Kanserinde ctRNA

Iwasaki ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada mide kanseri olan hasta grubunda miR-6807-5p ve miR-6856-5p seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı şekilde mide kanseri olan hastalarda altı miRNA'nın (miR-10b-5p, miR-132-3p, miR-185-5p, miR-195-5p, miR-20a-3p ve miR-296-5p) kan düzeyinin arttığı saptanmıştır. Geleneksel olarak kullanılan tümör markerları CA19-9 ve CEA gibi biyobe-

lirteçlerle karşılaştırıldığında, artmış miR-21 düzeyinin %88,4 duyarlılık ve %79,6 özgüllük ile mide kanserinde daha yüksek bir hassasiyet ile umut verici bir tanı belirteci olduğu bulunmuştur [86]. Dolaşımdaki tümör RNA'sı mide kanseri için prognostik değere de sahiptir. Üç miRNA alt grubunun (miR-30a-5p, -659-3p ve -3917) peritoneal metastazı olan hastalarda, olmayanlara göre aşırı derecede eksprese edildiği gösterilmiştir [87]. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mide kanserli hastaların serumunda lncRNA UFC1'in aşırı ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir [88].

Eksozomlar

Eksozomlar hemen tüm canlı hücreler tarafından, ATP'ye bağlı bir mekanizma ile salınan, 50-150 nm arası boyutlara sahip küçük zarlı mikroveziküllerdir [89]. Eksozomlar kan, tükürük, idrar, BOS ve anne sütü gibi vücut sıvılarında yaygın olarak bulunur [90]. Eksozomlar nükleik asitler (DNA, miRNA, tek sarmallı RNA, lncRNA) proteinler ve lipitler dâhil olmak üzere çeşitli aktif moleküller içerir ve biyoaktif mesajların transferi yoluyla hücreler arası iletişimde önemli roller aldığı gösterilmiştir [89,91]. Tümör hücreleri de kanser yayılması sırasında plazmada tümör türevli eksozomları artan konsantrasyonlarda salgılamada aktiftir [92]. Tümör hücre kaynaklı eksozomlar, malign olmayan hücrelerce salınan dolaşımdaki diğer eksozomlardan ayırt edilebilecek moleküller bulundurulabilirler [93]. Dolaşımda bulunan eksozomlar hedef hücre tarafından alındıktan sonra, eksozomlarca taşınan RNA ve proteinlerin bir kısmı alıcı hücreye iletilerek etki oluşturur (angiogenez, immünomodülasyon...)[94,95].

Eksozom izolasyonu genel olarak fiziksel özelliklerine veya eksozomun bileşimine göre yapılır. Ultrasantrifüjleme (UC) eksozomların izolasyonu için kullanılan en yaygın yöntemdir [96]. Ancak bu yöntem oldukça zaman alması, yoğun emek gerektirmesi, sonuçların cihaz bağımlı olması ve diğer protein parçacıklarıyla birlikte çöktürülmesi nedeniyle düşük verimliliğe sahiptir [97-99]. Bu nedenle eksozomların izolasyonu için immünoafinite yakalama, mikrofiltrasyon, polimer çöktürme ve elektrohidrodinamik yöntemler gibi alternatif yöntemler önerilmiştir [100-103]. İzolasyon tekniklerinin çoğu erken aşamada olup halen detaylı analiz ve klinik doğrulamaya ihtiyaç vardır.

Eksozomlarda var olan nükleik asitler ve proteinler, eksozomların çift katlı zarlı yapısı tarafından muhafaza edildikleri için dolaşımda daha stabil haldedirler ve daha uzun yarı ömre sahiptirler [104-105]. Eksozomlar kan dolaşımına büyük miktarlarda salınırlar ve hemen tüm vücut sıvılarında bulunurlar. Eksozomların sayısı hastalığın ilerleme derecesinin gösterebilir [106]. Eksozomlardaki nükleik asitlerin mutasyonu ve protein ekspresyonundaki farklılıklar tümör tanısı ve takibi için kullanılabilir [107].

Mide Kanserinde Eksozomlar

Mide kanserinde yeni teşhis ve prognostik biyobelirteçler olarak çeşitli eksozomal RNA ve proteinler tanımlanmıştır. Bunlardan eksozomal lncUEGC1 ve lncUEGC2 düzeylerinin, mide kanseri erken evre olan hastalarda sağlıklı olan kontrollere göre daha yüksek

olduğu saptanmıştır [108]. LncEUGC1 erken evre mide kanserini sağlıklı kişilerden ve premalign kronik atrofik gastritli hastalardan ayırt etmede hassasiyeti CEA'dan daha yüksekti. İlaveten eksozomal BARHL2 geninin metilasyon seviyesi, mide kanserli hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada 0,923'lül bir AUC değeri gösterdi [109]. Mide kanserinin tüm evrelerinde, düşük eksozomal miR-23b seviyelerine sahip hastalar, yüksek seviyelere sahip olanlara göre daha kötü sağkalm gösterdi [110]. Eksozomal miRNA'ların incelenmesinde, mide kanseri metastazı için biyobelirteç olarak üç aday işaret edilmiştir bunlar lenf nodu metastazı için miR-10b5p, overyal metastaz için miR-101-3p ve karaciğer metastazı için miR-143-5p [111]. Başka bir çalışmada mide kanserinde miR-106a ile zenginleştirilmiş eksozomların varlığının peritoneal metastazı indükleyebileceği gösterilmiştir [112].

Mide kanserinde kullanılan bazı biyobelirteçler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Mide kanserinde sıvı biyopsi için biyobelirteçler.

Biyobelirteçler	Biyobelirteç Türü	İfade	Hastalar/ Sağlıklı Kontroller	Teknoloji	Klinik Değer
CTC seviyesi	Tanı	Yukarı	116/31	Santrifüj mikro-akışkan sistemi	Sn = %85,3; Sp = %90,3
CTC seviyesi	Prognostik	Yukarı	93	Hücre Arama	$P < 0,001$
CK + CD44 + CTC	Prognostik	Yukarı	228	Akış sitometrisi, immüno floresan çift boyama	$P = 0.006$
PD-L1 + CTC	Prognostik	Yukarı	70	immüno floresan	$P = 0.0031$
ctDNA seviyesi	Prognostik	Yukarı	25	WGS	$P = 0.029$
HER2 kopya numarası	Prognostik	Yukarı	60/30	ddPCR	Sn = 0.7333; Sp = 0.9333
Eksozomal lncRNA-UEGC1	Tanı	Yukarı	10/5	RNA dizilimi	EAA = 0.8760
Eksozomal miRNA-1246	Tanı	Yukarı	117/82	qRT-PCR	EAA = 0,843
miRNA-144	Prognostik	Aşağı	96	Gerçek zamanlı PCR	$P = 0,005$
miRNA-539	Prognostik	Aşağı	122	qRT-PCR	$P = 0,009$

ACU: Eğrinin altındaki alan; Sn: Hassasiyet; Sp: Özgüllük; MSP: Metilasyona özgü PCR; qRT-PCR: Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu; WGS: tüm genom dizilimi; ddPCR: dijital polimeraz zincir reaksiyonunu bırakın; NA: mevcut değil.

Not: Tablo 1 Chenxi Wu ve ark. kaynak alınarak hazırlanmıştır [2].

SONUÇ

Mide kanserinde metastatik olsun veya olmasın tümör heterojenitesini gösterebilen non-invaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç olduğu aşikârdır [113-116]. Mide kanserinde tanının invaziv bir yöntem olması ve hastalığın erken dönemlerinde hastaların çoğunun asemptomatik olması tanıyı zorlaştırmaktadır [117]. Sıvı biyopsi ileriki zamanlarda erken tanıda önemli bir yer tutabilir. Sıvı biyopsi non-invaziv, uygun maliyetli ve zaman açısından avantaj sunan bir yöntemdir. Doku biyopsisine bir alternatif olarak araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır. Sıvı biyopsi kişisel özelliklere dayalı, invaziv olmayan bir kanser saptama yöntemi olarak kişiselleştirilmiş tıpta önemli bir yer alır. Sıvı biyopsi ile biyobelirteçlerin tespitinde ddPCR, NGS ve proteomik gibi ileri düzey teknikler kullanılır. Bu alanda karmaşık bilgileri çözümlmek için yeni teknolojiler de geliştirilmektedir. Sıvı biyopsinin klinik kullanımını kısıtlayan zorluklar vardır. Yapılacak çalışmalarla bu zorluklar aşılsa klinik açıdan yeri ve rolü daha net olabilir. Klinik kullanımındaki zorlukların başlıca nedenleri, belli bir standardizasyonun olmaması, numunenin tipi, saklama koşulları, kullanılacak molekül ve bunun uygun tespit tekniklerindeki kısıtlamalardır. Bu alanda yeni geliştirilen çip tabanlı tespit yöntemleri geleceğe dair umut verici görünmektedir. Biyobelirteçlerin saptanması için özel ekipmanların gerekmesi de sıvı biyopsinin yaygın kullanımını zorlaştırmaktadır. Tetkik sürecinin nasıl basitleştirileceği ve maliyetin nasıl düşürüleceği gelecekte üzerinde durulması gereken önemli noktalar [2]. İlerlemiş mide kanseri olan hastalarda sıvı biyopsileri değerlendiren ilk çalışmalar umut verici olsa da, hedefe yönelik tedavi ve bu tedavilere yönelik direncin moleküler mekanizmalarını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al (2017). Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*, 17(4), 223-238.
2. Chenxi Wu, Jiayin Zhang, Haibo Li, Wenrong Xu, Xu Zhang, (2020). The potential of liquid biopsies in gastrointestinal cancer. *Clinical Biochemistry*, Vol.84, 1-12.
3. G. Siravegna, B. Mussolin, T. Venesio, S. Marsoni, J. Seoane, C. Dive, et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. *Ann. Oncol.*, 30 (10)(2019), pp. 1580-1590.
4. A.R. Gregg, B.G. Skotko, J.L. Benkendorf, K.G. Monaghan, K. Bajaj, R.G. Best, et al., Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, *Genet. Med.* 18 (2016) 1056-1065
5. G.R. Oxnard, K.S. Thress, R.S. Alden, R. Lawrance, C.P. Paweletz, M. Cantarini, et al., Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (azd9291) in advanced non-small-cell lung cancer, *J. Clin. Oncol.* 34 (2016) 3375-3382
6. Arancio W, Belmonte B, Castiglia M, Di Napoli A, & Tripodo C. (2017). Tissue Versus Liquid Biopsy: Opposite or Complementary ? In *Liquid Biopsy in Cancer Patients* (pp.41-49): Springer.
7. J. Foo, F. Michor, Evolution of acquired resistance to anti-cancer therapy, *J. Theor. Biol.* 355 (2014) 10-20

8. N.L. Syn, W.P. Yong, B.C. Goh, S.C. Lee, Evolving landscape of tumor molecular profiling for personalized cancer therapy: a comprehensive review, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 12 (2016) 911–922.
9. S. Chen, J. Zhao, L. Cui, Y. Liu, Urinary circulating DNA detection for dynamic tracking of EGFR mutations for NSCLC patients treated with EGFR-TKIs, *Clin. Transl. Oncol.* 19 (2017) 332–340.
10. Dasari A., Morris V.K., Allegra C.J., Atreya C., Benson A.B., 3rd, Boland P., Chung K., Copur M.S., Corcoran R.B., Deming D.A., et al. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: An NCI Colon and Rectal-Anal Task Forces whitepaper. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020;17:757–770.
11. Ignatiadis M., Sledge G.W., Jeffrey S.S. Liquid biopsy enters the clinic—Implementation issues and future challenges. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021
12. Rodríguez J., Avila J., Rolfo C., Ruiz-Patiño A., Russo A., Ricaurte L., Ordóñez-Reyes C., Arrieta O., Zatarain-Barrón Z.L., Recondo G., et al. When Tissue is an Issue the Liquid Biopsy is Nonissue: A Review. *Oncol. Ther.* 2021
13. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68:394–424.
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359–86.
15. World Health Organization Global Cancer Observatory. [(accessed on 14 February 2021)]; Availableonline: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=7&single_unit=50000.
16. Gobbi P.G., Bergonzi M., Pozzoli D., Villano L., Vanoli A., Corbella F., Dionigi P., Corazza G.R. Tumors of the gastroesophageal junction have intermediate prognosis compared to tumors of the esophagus and stomach, but share the same clinical determinants. *Oncol. Lett.* 2011;2:503–507.
17. Cellini F., Morganti A.G., Di Matteo F.M., Mattiucci G.C., Valentini V. Clinical management of gastroesophageal junction tumors: Past and recent evidences for the role of radiotherapy in the multidisciplinary approach. *Radiat. Oncol.* 2014;9:45.
18. Cancer Genome Atlas Research Network. Analysis Working Group: Asan University. BC Cancer Agency. Brigham and Women’s Hospital. Broad Institute. Brown University. Case Western Reserve University. Dana-Farber Cancer Institute. Duke University. Greater Poland Cancer Centre et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature.* 2017;541:169–175.
19. Kim J.W., Nam K.H., Ahn S.H., Park D.J., Kim H.H., Kim S.H., Chang H., Lee J.O., Kim Y.J., Lee H.S., et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016;19:42–52.
20. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687–697.
21. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2014;17:1–12.

22. Ma C., Patel K., Singhi A.D., Ren B., Zhu B., Shaikh F., Sun W. Programmed Death-Ligand 1 Expression Is Common in Gastric Cancer Associated With Epstein-Barr Virus or Microsatellite Instability. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016;40:1496-1506.
23. Derks S., Liao X., Chiaravalli A.M., Xu X., Camargo M.C., Solcia E., Sessa F., Fleitas T., Freeman G.J., Rodig S.J., et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget.* 2016;7:32925-32932.
24. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., Muro K., Satoh T., Machado M., Sun W., Jalal S.I., Shah M.A., Metges J.P., 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;4:e180013.
25. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.-J., Di Bartolomeo M., Mandalà M., Ryu M.H., Fornaro L., Olesinski T., Caglevic C., Chung H.C., et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:123-133.
26. Tabernero J., Cutsem E.V., Bang Y.-J., Fuchs C.S., Wyrwicz L., Lee K.W., Kudaba I., Garrido M., Chung H.C., Salguero H.R.C., et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J. Clin. Oncol.* 2019;37:LBA4007.
27. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.-J., Bartolomeo M.D., Mandalà M., Ryu M.-h., Vivaldi C., Olesinski T., Chung H.C., Muro K., et al. The association of tissue tumor mutational burden (tTMB) using the Foundation Medicine genomic platform with efficacy of pembrolizumab versus paclitaxel in patients (pts) with gastric cancer (GC) from KEYNOTE-061. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:4537.
28. Fuchs C.S., Özgüroğlu M., Bang Y.-J., Bartolomeo M.D., Mandalà M., Ryu M.-h., Fornaro L., Olesinski T., Caglevic C., Chung H.C., et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC): Update from the phase III KEYNOTE-061 trial. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:4503.
29. Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sher X., Jung H., Lee M., et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat. Med.* 2018;24:1449-1458.
30. P. Mandel, P. Metais, Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme, *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 142 (1948) 241-243.
31. S.A. Leon, B. Shapiro, D.M. Sklaroff, M.J. Yaros, Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy, *Cancer Res.* 37 (1977) 646-650.
32. M. Stroun, P. Anker, P. Maurice, J. Lyautey, C. Lederrey, M. Beljanski, Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients, *Oncology* 46 (1989) 318-322
33. D.L. Peters, P.J. Pretorius, Origin, translocation and destination of extracellular occurring DNA—a new paradigm in genetic behaviour, *Clin. Chim. Acta* 412 (2011) 806-811.
34. J. Aucamp, A.J. Bronkhorst, C.P.S. Badenhorst, P.J. Pretorius, A historical and evolutionary perspective on the biological significance of circulating DNA and extracellular vesicles, *Cell. Mol. Life Sci.* 73 (2016) 4355-4381.
35. A.R. Thierry, S. El Messaoudi, P.B. Gahan, P. Anker, M. Stroun, Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology, *Cancer Metastasis Rev.* 35 (2016) 347-376.
36. K.C. Chan, J. Zhang, A.B. Hui, N. Wong, T.K. Lau, T.N. Leung, et al., Size distributions of maternal and fetal DNA in maternal plasma, *Clin. Chem.* 50 (2004) 88-92.

37. F. Diehl, M. Li, D. Dressman, Y. He, D. Shen, S. Szabo, et al., Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102 (2005) 16368–16373.
38. A.J. Bronkhorst, J.F. Wentzel, J. Aucamp, E. van Dyk, L.d. Plessis, P.J. Pretorius, Characterization of the cell-free DNA released by cultured cancer cells, *Biochim. Biophys. Acta* 1863 (2016) 157–165
39. M. Jung, S. Klotzek, M. Lewandowski, M. Fleischhacker, K. Jung, Changes in concentration of DNA in serum and plasma during storage of blood samples, *Clin. Chem.* 49 (2003) 1028–1029
40. C. Alix-Panabieres, K. Pantel Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy *Cancer Discov.*, 6 (5)(2016), pp. 479–491
41. J.C.M. Wan, C. Massie, J.GarciaCorbacho, F. Mouliere, J.D. Brenton, C. Caldas, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA *Nat. Rev. Cancer*, 17 (4)(2017), pp. 223–238
42. J.S. Frenel, S. Carreira, J. Goodall, D. Roda, R. Perez-Lopez, N. Tunariu, et al. Serial next-generation sequencing of circulating cell-free DNA evaluating tumor clone response to molecularly targeted drug administration *Clin. Cancer Res.*, 21(20)(2015), pp. 4586–4596
43. L.T. Seeberg, C. Brunborg, A. Waage, H. Hugenschmidt, A. Renolen, I. Stav, et al., Survival impact of primary tumor lymph node status and circulating tumor cells in patients with colorectal liver metastases, *Ann. Surg. Oncol.* (2017) 1–9.
44. A.J. Bronkhorst, J. Aucamp, P.J. Pretorius, Cell-free DNA: preanalytical variables, *Clin. Chim. Acta* 450 (2015) 243–253
45. L. Sorber, K. Zwaenepoel, V. Deschoolmeester, G. Roeyen, F. Lardon, C. Rolfo, et al., A comparison of cell-free DNA isolation kits: isolation and quantification of cell-free DNA in plasma, *J. Mol. Diagn.* 19 (2017) 162–168
46. G. Herbreteau, A. Vallee, A.C. Knol, S. Theoleyre, G. Quereux, E. Varey, et al. Quantitative monitoring of circulating tumor DNA predicts response of cutaneous metastatic melanoma to anti-pd1 immunotherapy *Oncotarget*, 9 (38)(2018), pp. 25265–25276
47. J. Garcia-Foncillas, E. Alba, E. Aranda, E. Diaz-Rubio, R. Lopez-Lopez, J. Taberero, et al. Incorporating beaming technology as a liquid biopsy into clinical practice for the management of colorectal cancer patients: an expert taskforce review *Ann. Oncol.*, 28 (12)(2017), pp. 2943–2949
48. M. Le Gallo, F. Lozy, D.W. Bell Next-generation sequencing *Adv. Exp. Med. Biol.*, 943 (2017), pp. 119–148
49. W. Zhang, W. Xia, Z. Lv, C. Ni, Y. Xin, L. Yang Liquid biopsy for cancer: circulating tumor cells, circulating free DNA or exosomes? *Cell. Physiol. Biochem.*, 41 (2)(2017), pp. 755–768
50. Z. Wu, Y. Bai, Z. Cheng, F. Liu, P. Wang, D. Yang, et al. Absolute quantification of DNA methylation using microfluidic chip-based digital pcr *Biosens. Bioelectron.*, 96 (2017), pp. 339–344
51. E. Alegre, J.P. Fusco, P. Restituto, D. Salas-Benito, M.E. Rodriguez-Ruiz, M.P. Andueza, et al., Total and mutated EGFR quantification in cell-free DNA from non-small cell lung cancer patients detects tumor heterogeneity and presents prognostic value, *Tumour Biol.* 37 (2016) 13687–13694.
52. M.J. Higgins, D. Jelovac, E. Barnathan, B. Blair, S. Slater, P. Powers, et al., Detection of tumor PIK3CA status in metastatic breast cancer using peripheral blood, *Clin. Cancer Res.* 18 (2012) 3462–3469.

53. Y. Gao, K. Zhang, H. Xi, A. Cai, X. Wu, J. Cui, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating tumor DNA in gastric cancer: a meta-analysis *Oncotarget*, 8(4)(2017), pp. 6330-6340
54. Y.-W. Kim, Y.-H. Kim, Y. Song, H.-S. Kim, H.W. Sim, S. Poojan, et al. Monitoring circulating tumor DNA by analyzing personalized cancer-specific rearrangements to detect recurrence in gastric cancer *Exp. Mol. Med.*, 51(2019)
55. K.M. Rau, C.T. Liu, Y.C. Hsiao, K.Y. Hsiao, T.M. Wang, W.S. Hung, et al., Sequential circulating tumor cell counts in patients with locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma: monitoring the treatment response, *J. Clin. Med.* 9(1)(2020).
56. Y.W. Kim, Y.H. Kim, Y. Song, H.S. Kim, H.W. Sim, S. Poojan, et al. Monitoring circulating tumor DNA by analyzing personalized cancer-specific rearrangements to detect recurrence in gastric cancer *Exp. Mol. Med.*, 51(8)(2019), p. 93
57. Kim K., Shin D.G., Park M.K., Baik S.H., Kim T.H., Kim S., Lee S. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: Diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2014;86:136-142.
58. K. Shoda, D. Ichikawa, Y. Fujita, K. Masuda, H. Hiramoto, J. Hamada, et al. Monitoring the her2 copy number status in circulating tumor DNA by droplet digital pcr in patients with gastric cancer
59. Z. Chen, C. Zhang, M. Zhang, B. Li, Y. Niu, L. Chen, et al. Chromosomal instability of circulating tumor DNA reflect therapeutic responses in advanced gastric cancer *Cell Death Dis.*, 10(10)(2019), p. 697
60. Olsson E., Winter C., George A., Chen Y., Howlin J., Tang M.H., Dahlgren M., Schulz R., Grabau D., van Westen D., et al. Serial monitoring of circulating tumor DNA in patients with primary breast cancer for detection of occult metastatic disease. *EMBO Mol. Med.* 2015;7:1034-1047.
61. Reinert T., Schøler L.V., Thomsen R., Tobiasen H., Vang S., Nordentoft I., Lamy P., Kannerup A.S., Mortensen F.V., Stribolt K., et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery. *Gut.* 2016;65:625-634.
62. Tie J., Cohen J.D., Wang Y., Christie M., Simons K., Lee M., Wong R., Kosmider S., Ananda S., McKendrick J., et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:1710-1717.
63. Nakamura Y., Fujisawa T., Kadowaki S., Takahashi N., Goto M., Yoshida K., Kawakami T., Esaki T., Oki E., Nishida N., et al. Characteristics of genomic alterations in circulating tumor DNA (ctDNA) in patients (Pts) with advanced gastrointestinal (GI) cancers in nationwide large-scale ctDNA screening:SCRUM-Japan Monstar-Screen. *J. Clin. Oncol.* 2021;39:106.
64. T.R. Ashworth, A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death, *Australas. Med. J.* 14 (1869) 146-149.
65. J. Hou, K. Zou, C. Yang, X. Leng, Y. Xu Clinicopathological and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with esophageal cancer: a meta-analysis *Onco Targets Ther.*, 11(2018), pp. 8053-8061
66. V. Plaks, C.D. Koopman, Z. Werb, Cancer. Circulating tumor cells, *Science* 341 (2013) 1186-1188.
67. C.L. Chaffer, R.A. Weinberg, A perspective on cancer cell metastasis, *Science* 331 (2011) 1559-1564.
68. Castro-Giner F, Gkountela S, Donato C, Alborelli I, Quagliata L, Ng CKY, et al. (2018). Cancer Diagnosis Using a Liquid Biopsy: Challenges and Expectations. *Diagnostics (Basel)*, 8(2).

69. E.S. Lianidou, A. Markou, Circulating tumor cells in breast cancer: detection systems, molecular characterization, and future challenges, *Clin. Chem.* 57(2011)1242-1255
70. Riethdorf S, Fritsche H, Muller V, Rau T, Schindlbeck C, Rack B, et al. (2007). Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer : a validation study of the CellSearch system. *Clin Cancer Res*, 13(3), 920-928.
71. T. Reinert, L.V. Scholer, R. Thomsen, H. Tobiasen, S.R. Vang, I. Nordentoft, et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery *Gut*, 65(4)(2016), pp. 625-634
72. Z. Wang, L. Luo, Y. Cheng, G. He, B. Peng, Y. Gao, et al. Correlation between postoperative early recurrence of hepatocellular carcinoma and mesenchymal circulating tumor cells in peripheral blood *J. Gastrointest. Surg.*, 22(4)(2018), pp. 633-639
73. T.T. Li, H. Liu, J. Yu, G.Y. Shi, L.Y. Zhao, G.X. Li Prognostic and predictive blood biomarkers in gastric cancer and the potential application of circulating tumor cells *World J. Gastroenterol.*, 24(21)(2018), pp. 2236-2246
74. G. Gemenetzi, V.P. Groot, J. Yu, D. Ding, J.A. Teinor, A.A. Javed, et al. Circulating tumor cells dynamics in pancreatic adenocarcinoma correlate with disease status: Results of the prospective cluster study *Ann. Surg.*, 268(3)(2018), pp. 408-420
75. H.M. Kang, G.H. Kim, H.K. Jeon, D.H. Kim, T.Y. Jeon, D.Y. Park, et al. Circulating tumor cells detected by lab-on-a-disc: Role in early diagnosis of gastric cancer *PLoS One*, 12(6)(2017), Article e0180251
76. Q. Zhang, F. Shan, Z. Li, J. Gao, Y. Li, L. Shen, et al. A prospective study on the changes and clinical significance of pre-operative and post-operative circulating tumor cells in resectable gastric cancer *J. Transl. Med.*, 16(1)(2018), p. 171
77. M. Liu, R. Wang, X. Sun, Y. Liu, Z. Wang, J. Yan, et al., Prognostic significance of pd-11 expression on cell-surface vimentin-positive circulating tumor cells in gastric cancer patients, *Mol. Oncol.* (2020).
78. P. Zhu, J. Yu, P. Zhou Role of trna-derived fragments in cancer: novel diagnostic and therapeutic targets *trfs in cancer Am. J. Cancer Res.*, 10(2)(2020), pp. 393-402
79. B. Chen, S. Huang Circular rna: an emerging non-coding rna as a regulator and biomarker in cancer *Cancer Lett.*, 418(2018), pp. 41-50
80. F. Oehme, S. Krahl, B. Gyorffy, B. Muesle, V. Rao, H. Greif, et al. Low level of exosomal long non-coding rna hottip is a prognostic biomarker in colorectal cancer *RNA Biol.*, 16(10)(2019), pp. 1339-1345
81. C. Shan, Y. Zhang, X. Hao, J. Gao, X. Chen, K. Wang Biogenesis, functions and clinical significance of circrnas in gastric cancer *Mol. Cancer*, 18(1)(2019), p. 136
82. W. Qin, P. Kang, Y. Xu, K. Leng, Z. Li, L. Huang, et al. Long non-coding rna hotair promotes tumorigenesis and forecasts a poor prognosis in cholangiocarcinoma *Sci. Rep.*, 8(1)(2018), p. 12176
83. B. Pardini, A.A. Sabo, G. Birolo, G.A. Calin Noncoding rnas in extracellular fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies *Cancers (Basel)*, 11(2019), p. (8)
84. N.B. Tsui, E.K. Ng, Y.M. Lo, Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma, *Clin. Chem.* 48(2002)1647-1653.
85. M. H€antzsch, A. Tolios, F. Beutner, D. Nagel, J. Thiery, D. Teupser, et al., Comparison of whole blood RNA preservation tubes and novel generation RNA extraction kits for analysis of mRNA and MiRNA profiles, *PLoS One* 9(2014) e113298.

86. J. Wu, G. Li, Z. Wang, Y. Yao, R. Chen, X. Pu, et al. Circulating microRNA-21 is a potential diagnostic biomarker in gastric cancer *Dis. Markers*, 2015 (2015), Article 435656
87. T. Shimura, S. Toden, R. Kandimalla, Y. Toiyama, Y. Okugawa, M. Kanda, et al., Genomewide expression profiling identifies a novel miRNA-based signature for the detection of peritoneal metastasis in patients with gastric cancer, *Ann. Surg.* (2019).
88. X. Zhang, W. Liang, J. Liu, X. Zang, J. Gu, L. Pan, et al. Long non-coding rna ufc1 promotes gastric cancer progression by regulating mir-498/lin28b *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 37(1)(2018), p. 134
89. L. Urbanelli, A. Magini, S. Buratta, A. Brozzi, K. Sagini, A. Polchi, et al., Signaling pathways in exosomes biogenesis, secretion and fate, *Genes (Basel)* 4 (2013) 152-170.
90. G. van Niel, G. D'Angelo, G. Raposo Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 19(4)(2018), pp. 213-228
91. J. Zhang, S. Li, L. Li, M. Li, C. Guo, J. Yao, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function *Genomics Proteomics Bioinf.*, 13(1)(2015), pp. 17-24
92. M.J. Szczepanski, M. Szajnik, A. Welsh, T.L. Whiteside, M. Boyiadzis, Blast-derived microvesicles in sera from patients with acute myeloid leukemia suppress natural killer cell function via membrane-associated transforming growth factor-beta1, *Haematologica* 96 (2011) 1302-1309.
93. E. Wieckowski, T.L. Whiteside, Human tumor-derived vs dendritic cell-derived exosomes have distinct biologic roles and molecular profiles, *Immunol. Res.* 36 (2006) 247-254.
94. L. Zhang, X. Wu, C. Luo, X. Chen, L. Yang, J. Tao, et al., The 786-0 renal cancer cell-derived exosomes promote angiogenesis by downregulating the expression of hepatocyte cell adhesion molecule, *Mol. Med. Rep.* 8 (2013) 272-276.
95. M. Tkach, C. Thery, Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go, *Cell* 164 (2016) 1226-1232.
96. Y. Liu, Y. Gu, Y. Han, Q. Zhang, Z. Jiang, X. Zhang, et al. Tumor exosomal RNAs promote lung pre-metastatic niche formation by activating alveolar epithelial TLR3 to recruit neutrophils *Cancer Cell*, 30(2)(2016), pp. 243-256
97. J. Van Deun, P. Mestdagh, R. Sormunen, V. Cocquyt, K. Vermaelen, J. Vandesompele, et al., The impact of disparate isolation methods for extracellular vesicles on downstream RNA profiling, *J. Extracell. Vesicles* 3(2014).
98. J. Webber, A. Clayton, How pure are your vesicles? *J. Extracell. Vesicles* 2(2013).
99. H. Shao, H. Im, C.M. Castro, X. Breakefield, R. Weissleder, H. Lee New technologies for analysis of extracellular vesicles *Chem. Rev.*, 118(4)(2018), pp. 1917-1950
100. V.I. Butvilovskaya, A.A. Tikhonov, E.N. Savvateeva, A.A. Ragimov, E.L. Salimov, S.A. Voloshin, et al. hydrogel microchip as a tool for studying exosomes in human serum *Mol. Biol. (Mosk.)*, 51(5)(2017), pp. 817-823
101. H.K. Woo, V. Sunkara, J. Park, T.H. Kim, J.R. Han, C.J. Kim, et al. Exodisc for rapid, size-selective, and efficient isolation and analysis of nanoscale extracellular vesicles from biological samples *ACS Nano*, 11(2)(2017), pp. 1360-1370
102. W. Wang, J. Luo, S. Wang Recent progress in isolation and detection of extracellular vesicles for cancer diagnostics *Adv. Healthcare Mater.*, 7(20)(2018), Article e1800484
103. R. Vaidyanathan, M. Naghibosadat, S. Rauf, D. Korbie, L.G. Carrascosa, M.J. Shiddiky, et al. Detecting exosomes specifically: a multiplexed device based on alternating current electrohydrodynamic induced nanoshearing *Anal. Chem.*, 86(22)(2014), pp. 11125-11132

104. Z. Zhao, J. Fan, Y.S. Hsu, C.J. Lyon, B. Ning, T.Y. Hu Extracellular vesicles as cancer liquid biopsies: from discovery, validation, to clinical application *Lab. Chip.*, 19(7)(2019), pp. 1114-1140
105. N. Garcia-Romero, S. Esteban-Rubio, G. Rackov, J. Carrion-Navarro, C. Belda-Iniesta, A. Ayuso-Sacido Extracellular vesicles compartment in liquid biopsies: clinical application *Mol. Aspects Med.*, 60(2018), pp. 27-37
106. Y. Yoshioka, T. Katsuda, T. Ochiya Extracellular vesicles and encapsulated mirnas as emerging cancer biomarkers for novel liquid biopsy *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 48(10)(2018), pp. 869-876
107. Y. Wu, Y. Wang, M. Wei, X. Han, T. Xu, M. Cui Advances in the study of exosomal lncrnas in tumors and the selection of research methods *Biomed. Pharmacother.*, 123(2019), Article 109716
108. L.Y. Lin, L. Yang, Q. Zeng, L. Wang, M.L. Chen, Z.H. Zhao, et al. Tumor-originated exosomal Incueg1 as a circulating biomarker for early-stage gastric cancer *Mol. Cancer*, 17(1)(2018), p. 84
109. H. Yamamoto, Y. Watanabe, R. Oikawa, R. Morita, Y. Yoshida, T. Maehata, et al., Barhl2 methylation using gastric wash DNA or gastric juice exosomal DNA is a useful marker for early detection of gastric cancer in an h. Pylori-independent manner, *Clin. Transl. Gastroenterol.* 7(7)(2016) e184.
110. Y. Kumata, H. Iinuma, Y. Suzuki, D. Tsukahara, H. Midorikawa, Y. Igarashi, et al. Exosome-encapsulated microrna23b as a minimally invasive liquid biomarker for the prediction of recurrence and prognosis of gastric cancer patients in each tumor stage *Oncol. Rep.*, 40(1)(2018), pp. 319-330
111. Zhang Y., Han T., Feng D., Li J., Wu M., Peng X., Wang B., Zhan X., Fu P. Screening of non-invasive miRNA biomarker candidates for metastasis of gastric cancer by small RNA sequencing of plasma exosomes. *Carcinogenesis*. 2020;41:582-590.
112. Zhu M., Zhang N., He S., Lu X. Exosomal miR-106a derived from gastric cancer promotes peritoneal metastasis via direct regulation of Smad7. *Cell Cycle*. 2020;19:1200-1221.
113. Ye M., Huang D., Zhang Q., Weng W., Tan C., Qin G., Jiang W., Sheng W., Wang L. Heterogeneous programmed death-ligand 1 expression in gastric cancer: Comparison of tissue microarrays and whole sections. *Cancer Cell Int*. 2020;20:186.
114. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A., Kinzler K.W. Cancer Genome Landscapes. *Science*. 2013;339:1546.
115. Uchôa Guimarães C.T., Ferreira Martins N.N., Cristina da Silva Oliveira K., Almeida C.M., Pinheiro T.M., Gígek C.O., Roberto de Araújo Cavallero S., Assumpção P.P., Cardoso Smith M.A., Burbano R.R., et al. Liquid biopsy provides new insights into gastric cancer. *Oncotarget*. 2018;9:15144-15156.
116. Crowley E., Di Nicolantonio F., Loupakis F., Bardelli A. Liquid biopsy: Monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2013;10:472-484.
117. Necula L., Matei L., Dragu D., Neagu A.I., Mambet C., Nedeianu S., Bleotu C., Diaconu C.C., Chivu-Economescu M. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J. Gastroenterol*. 2019;25:2029-2044.

MİDE KANSERİNDE KÖK HÜCRE VE TANIDA KULLANIMI

Stem Cells in Gastric Cancer and Use in Diagnosis

Fahrettin Duymuş

Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

ORCID ID: 0000-0002-8130-9792

ÖZET

Mide kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir ve buna kötü bir prognoz eşlik eder. Mide kök hücreleri doku homeostazından, yara iyileşmesinden ve hatta mide kanseri gelişiminden sorumludur. Mide kanserine neden olan çeşitli çevresel ve genetik faktörler vardır. Mide kanseri kök hücreleri sınırsız kendini yenileme, farklılaşma ve tümör yenileme özellikleriyle mide kanserinin kliniğinin oluşmasında oldukça etkin role sahiptirler. Bu hücreler mide dokusunun kök hücrelerinden, farklılaşmamış epitel hücrelerinden veya kemik iliği kaynaklı mezenkimal hücrelerden köken alabilirler. Mide kanseri kök hücreleri mide kanserinin tanısı, evrelendirilmesi, ilaç direnci, nüks ve metastazında görevli önemli bir hücre topluluğudur. Bu yazıda, normal mide kök hücrelerinin ve mide kanseri kök hücrelerinin tanımlanması ve karakterizasyonundaki son gelişmelere ilişkin bilgiler sunulmuş ve mide kanseri tanısındaki kullanımı tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri; Mide Kanseri kök hücreleri; Mide kök hücreleri

ABSTRACT

Gastric cancer is a major cause of cancer-related death worldwide and is accompanied by a poor prognosis. Gastric stem cells are responsible for tissue homeostasis, wound healing and even gastric cancer development. There are various environmental and genetic factors that cause gastric cancer. Gastric cancer stem cells have a very active role in the formation of the clinic of gastric cancer with their unlimited self-renewal, differentiation and tumor regeneration properties. These cells may originate from stem cells of gastric tissue, undifferentiated epithelial cells, or mesenchymal cells derived from bone marrow. Gastric cancer stem cells are an important group of cells involved in the diagnosis, staging, drug resistance, recurrence and metastasis of gastric cancer. In this article, the latest developments in the identification and characterization of normal gastric stem cells and gastric cancer stem cells are presented and their use in the diagnosis of gastric cancer is discussed.

Keyword: Gastric cancer; Gastric cancer stem cells; Gastric stem cells

GİRİŞ

Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir ve dünya çapında en sık görülen beşinci kanserdir [1]. Tüm mide kanseri vakalarının yaklaşık %70'i Doğu Asya, Orta ve Doğu Avrupa, Güney Afrika ve Orta ve Güney Amerika'da meydana gelmektedir [2]. Mide kanseri, etyolojisinde somatik gen mutasyonları, somatik kopya sayısı değişiklikleri, epigenetik değişiklikler beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöriyel bir hastalık olarak değerlendirilir [3, 4]. Çevresel faktörler içinden Helikobakter pilori enfeksiyonu, tip 1 kanserojen olarak tanımlanmıştır [5]. Epstein-Barr Virüsü, obezite, kırmızı et ve salamura gıda tüketimi, nitrozaminler, sigara kullanımı mide kanseri gelişimine katkı sağlayan diğer faktörlerdendir [6]. Son yıllarda cerrahi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi uygulamaları ile mide kanserinden ölüm oranı azalmış olsa da, sık relaps, metastaz, ilaç direnci, yüksek oranda ileri evre tanı, uygun öngörücü biyobelirteçlerin eksikliği nedeniyle hastalığın prognozu kötü seyretmektedir; ilerlemiş mide kanserli hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %25'tir ve yılda yaklaşık 800.000 mide kanserine bağlı ölümün meydana geldiği bildirilmektedir [7, 8]. Bu nedenle, metastaz, tümör nüksü ve ilaç direncinin mekanizmaları hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Kök hücreler sürekli kendini yenileme ve belirli hücre tiplerine farklılaşma yeteneği olan özel hücre gruplarıdır. Kanser kök hücreleri ise kendi kendini yenileme ve farklılaşma potansiyellerine sahip olan, tümör başlangıcını yönlendirebilen ve nükslere neden olabilen tümör hücrelerinin bir alt popülasyonudur [9]. Bu hücreleri karakterize eden biyobelirteçlerin klinik kullanımı kanser hastalarında risk değerlendirmesi, tarama, ayırıcı tanı, prognozun belirlenmesi, tedaviye yanıtın tahmini ve hastalığın ilerlemesinin izlenmesi dâhil olmak üzere birçok potansiyel fayda sağlamaktadır.

MİDE

Mide Epiteli Genel Özellikleri

Fizyolojik koşullar altında mide gastrik epiteli, 3-7 günlük bir döngü ile olarak kendini yenileyen bir dokudur [10, 11]. Embriyolojik olarak endodermal kökenli insan mide mukozası anatomik olarak üç temel bölgeye ayrılır: kardiya, korpus ve antrum [10, 12]. Milyonlarca gastrik üniteye sahip glandüler bir epitelden oluşan mide mukozasında her gastrik ünite foveol ve istmus, boyun ve taban bölgelerine ayrılır [10]. Midenin korpus ve antrum bölgeleri morfolojileri ve sahip oldukları hücre tipleri açısından farklıdır. Mide korpusunda gastrik üniteler uzundur ve yüzey mukus hücreleri, sindirimle ilgili şef hücreler, asit üretimi için gerekli olan parietal hücreler, mukus boyun hücreleri, hormon salgılayan endokrin hücrelerden (gastrin ve somatostatin) oluşur [10, 12, 13]. Antrumda ise gastrik üniteler daha basittir, daha az sayıda parietal, şef ve endokrin hücre bulunur [10, 12, 13].

Mide Kök Hücreleri

Kök hücreler hem embriyolarda hem de yetişkin hücrelerde bulunabilen sürekli kendini yenileme ve belirli hücre tiplerine farklılaşma yeteneği olan eşsiz özelliklere sa-

hip fonksiyonel büyüme birimleridir [14]. Kök hücreler niş adı verilen, kök hücrelerin farklılaşmamış ve kendi kendini yenileyebilen bir durumda bulunduğu belirli bir mikro-çevre sağlayan özel bir doku alanında yer alırlar. Mide dokusunda yerleşik yetişkin kök hücreler, küçük bir kök hücre popülasyonudur. Midenin korpus ve antrum bölgelerinde farklı mide kök hücreleri mevcuttur ve çok yönlü farklılaşma yetenekleri göz önüne alındığında, dokuda yerleşik kök hücreler doku homeostazından, yara iyileşmesinden ve hatta kanser gelişiminden sorumludur [15, 16]. Midedeki yetişkin kök hücrelerin midedeki yerinin anlaşılması, işlevlerini keşfetmek için önemlidir. İşaretlenmiş nükleotid birleştirme deneyleri, morfolojik ve ultrastrüktürel analizler kullanılarak yapılan önceki çalışmalar, memeli midesindeki morfolojik olarak olgunlaşmamış, granül içermeyen isthmus hücrelerinin bir kök hücre bölgesi olabileceğini göstermiştir [17-19]. Bununla birlikte, soy izleme yöntemlerini kullanan birkaç çalışma, mide kök hücrelerinin gastrik ünitelerin farklı kısımlarında da bulunabileceğini göstermiş ve kök hücre popülasyonunu karakterize etmek için bir dizi biyobelirteç önerilmiştir [12, 20].

Mide Kanseri Kök Hücreleri

Mide kök hücrelerindeki anormal genetik ve epigenetik mutasyonlar, çevresel aktive edici faktörlerle birlikte mide kanser kök hücrelerinin oluşumuna neden olabilir. Kök hücreler, sınırsız kendini yenileme yeteneğine ve birkaç özel hücre tipine farklılaşma kapasitesine sahip olup niş adı verilen koruyucu bir mikro-ortamda bulunurlar. Kanser kök hücreleri sınırsız kendini yenileme, çoğalma ve çok soylu farklılaşma dahil olmak üzere normal kök hücrelere benzer özelliklere sahiptirler ve normal kök hücrelerle aynı nişi işgal ettiği varsayılmaktadır [21]. Kanser kök hücrelerinin varlığı için ilk kesin kanıt hematopoietik malignitelerden akut miyeloid lösemide kanser kök hücrelerinin fenotipi araştırılırken elde edilmiştir [22]. Burada akış sitometrisi kullanılarak tanımlanan ilk kanser kök hücresi olan CD34+CD38- lösemi hücreleri, immunsuprese farelere seri transplantasyondan sonra insan akut miyeloid lösemisini başlatma kapasitesi göstermiştir [22]. Soy izleme yöntemleri kanser kök hücrelerinin varlığı için daha doğrudan, işlevsel kanıtlar sağlamıştır [23]. Mide kanseri kök hücrelerinin ortaya çıkma mekanizması hala tam olarak belirlenememiştir. Mevcut kanıtlar, mide kanser kök hücrelerinin muhtemelen mide kök hücrelerinden, farklılaşmamış epitel hücrelerinden veya kemik iliği kaynaklı hücreler dahil olmak üzere çoklu hücre tiplerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir [6, 12, 19, 24-30]. Mide kanseri kök hücrelerini tanımak tanı koymada, tedavi rejimlerini düzenlemede, tedaviye direnç mekanizmalarını anlayabilmekte, prognozu öngörmekte önemli klinisyene önemli faydalar sağlamaktadır.

Mide Kök Hücreleri ve Mide Kanseri Kök Hücreleri Belirteçleri

Villin

Mide mukozasında soy izleme yöntemleri ile tespit edilen gastrik kök hücrelerin ilk belirteci Villin'dir [31]. Villin aktin bağlayıcı bir proteindir ve Ca²⁺a bağlı olarak aktinleri

demetler. Antrum bölgesindeki oldukça sessiz villin+ hücre rezidüleri normal mide bezi homeostazında yer almazlar ve sadece interferon tarafından uyarıldığında belirgin hale gelirler. İnflamatuar durumlarda aktif hale gelen bu hücreler mide bezlerinin tüm özelleşmiş hücrelerini oluşturmak için isthmustan gastrik ünitenin tabanına doğru hareket ettirilebilir [31]. Villin+ hücrelerinde mide kanseri baskılayıcı Kruppel benzeri faktör 4'ün (Klf4) silinmesi, gastrik mukoza transformasyonunu artırmış ve spontan gastrik adenom oluşumun neden olmuştur [32].

LGR5

Gastrointestinal sistemdeki kök hücrelerin yaygın olarak kabul edilen bir biyobelirteci olan lōsin açısından zengin, tekrar içeren G-protein kenetli reseptör 5'in (Lgr5), pilorik bölgedeki gastrik ünitelerin tabanında eksprese edildiği gösterilmiştir [12]. Soy izleme yöntemleri, Lgr5+ hücrelerinin kendi kendini yenileme kapasitesine sahip multipotent kök hücreler olduğunu göstermiştir [12]. Mide epitelinin uzun süreli yenilenmesinden sorumlu kök hücreler olan Lgr5+ hücreleri, aynı zamanda yüzey mukus hücrelerine, enteroendokrin hücrelere ve parietal hücrelere farklılaşabilirler. Yapılan araştırmalarda antrum tabanında, Lgr5+ hücrelerine yol açabilen Axin2 + / Lgr5- kök hücrelerde tespit edilmiştir [33]. İnsan mide mukozasındaki Lgr5 + kök hücrelerinin sayısını ve bununla ilişkili DNA hasarını incelendiği bir çalışmada gastrik antrum ve gastroözofageal bileşkedeki bağırsak adenokarsinomlarında Lgr5'in genişlemesinin eşlik ettiğini ortaya koymuştur [34]. 2010 yılında yapılan başka bir çalışmada ise bir fare modelinde Lgr5+ kök hücrelerinde APC geninin silinmesi, kök hücre bölmesinin genişlemesi nedeniyle adenomların hızlı gelişmesine yol açmıştır [12]. Ayrıca Lgr5'in, mide kanserinde kanser kök hücre belirteçleri CD26, CD44, ALDH1 ve CD133 ile birlikte lokalizasyonu da gösterilmiştir, bu da fonksiyonel olarak ilişkili olabileceklerini düşündürmektedir [35]. Farklı çalışmalarda, mide kanserli hastalardan alınan mide dokularında Lgr5 mRNA ve protein seviyelerinin artışı gösterilmiştir [36, 37]. Lgr5+ kök hücrelerinin gastrik karsinogenezdeki rolünü aydınlatmak için gastrik Lgr5+ kök hücrelerinde SMAD4 ve PTEN'in silinmesi gastrik kanser oluşumuyla sonuçlanmıştır [38]. Daha yüksek Lgr5 seviyeleri, mide kanserli bireylerde olumsuz klinikopatolojik özellikler ve kötü prognostik sonuç ile ilişkilidir [36, 39-41].

SOX2

Yapılan bir çalışmada ise hem korpusta hemde antrumda bulunan, isthmus boyunca ve gastrik ünitenin tabanında dağılmış uzun ömürlü kök hücreleri temsil edebileceğini öne süren Sox2+ hücreler tanımlanmıştır ve Sox2+ hücrelerin seçici inhibisyonunun gastrik epitelin yenilenme sürecinin bozunmasına yol açtığı gösterilmiştir [42]. Sox2 ekspresyonunun mide kanserinin patogenezi sırasında değiştiği bulunmuştur [43]. Ayrıca Sox2 eksprese eden antral kök hücreler, APC geninin delesyonu durumunda mide kanseri gelişimine katkıda bulunabilir [44].

TFF2

Soy izleme yöntemleri, spazmolitik polipeptit olarak da bilinen trefoil faktör ailesi 2 (TFF2+) hücrelerinin mukus salgılayan pit hücrelerinin ve enteroendokrin hücrelerin değil mukus boyun, parietal ve şef hücreler için progenitörler olduğunu göstermiştir [25]. Gastrik tümör gelişimine yol açabilen H. Pylori enfeksiyonunun Tff2 metilasyonuna ve susturulmasına yol açtığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [45].

CCK2R

Kolesistokinin tip B reseptörü (CCK2R), antral mide ünitelerinde Lgr5+ antral hücrelere yol açma potansiyeline sahip bir kök hücrenin bir belirteci olarak tanımlanmıştır ve mide kanseri tedavisi için potansiyel bir hedef olabileceği düşünülmektedir [46]. Normal koşullar altında CCK2R gastrinin reseptörüdür ve CCK2R+ hücreler potansiyel olarak mide kanseri ilerlemesi üzerindeki gastrin aracılı etkileri açıklar [46].

TROY

TNF reseptörü üst aile üyesi 19'un (Troy), mide korpusunun bezlerinin tabanında bulunan şef hücrelerini işaretler. Bir hücresel plastisite örneği olarak, bu şef hücreler, özellikle hasar durumunda, in vivo olarak multipotent epitel kök hücreleri olarak kendiliğinden farklılaşırlar [47].

MIST1

Temel sarmal-ilmek-sarmal transkripsiyon faktörü olan Mist1, gastrik ünite tanımlanmış bir şef hücre belirteci olup mide korpusundaki istmusta bulunan kök hücrelerin biyobelirteçidir ve korpusta Lgr5'ten bağımsız bir şekilde organoidler oluşturabilir [23]. Ayrıca Helicobacter türleri enfeksiyonu ile birlikte Mist1 hücrelerinde Cdh1 geninin nakavt edilmesi, yaygın tip mide kanseri oluşturabilir [23]. Soy izleme yöntemleri, Mist1+ hücrelerinin spazmolitik polipeptit ifade eden metaplazi (SPEM) üretebileceğini düşündürmektedir [48]. Mist1 eksprese eden antrumdaki kök hücrelerde, APC gen kaybı mide kanseri gelişimine katkıda bulunabilir [49].

eR1

Başka bir kök hücre belirteci olan Runx1 güçlendirici elementin (eR1) korpusun istmusunda ve pilor bezinin tabanında terminal olarak farklılaşmış şef hücreyi işaretlediği rapor edilmiştir [23, 50]. Bu hücreler yüksek Ki-67 ekspresyon değerlerine sahip olup hızla bölünen hücrelerdir.

LRIg1

Lrig1 hem antrum hem de korpusta bulunan gastrik kök hücreler için bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır ve Lrig1+ hücrelerin mide hasarı sonrası onarımda önemli rolü olduğu düşünülmektedir [51]. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, H. pylori tarafından in-

düklenen kronik inflamasyon sırasında, Lrig1 ekspresyonunun arttığını ve Lrig1+ hücrelerin SPEM gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir [52].

AQP5

Daha yakın zamanlarda, AQP5 membran proteininin pilorik bezinin tabanındaki Lgr5+ kök hücrelerle örtüştüğü tanımlanmıştır [53]. Bu çalışmada aynı zamanda AQP5+ kök hücreleri, Wnt güdümlü mide kanseri kaynağı olarak tanımlanmıştır.

Bmi-1

Antrum ve korpusta yakın zamanda tanımlanan bir diğer isthmus kök hücre biyobelirteci olan Bmi1 hem fizyolojik koşullar altında hem de gastrik mukozal hasarlanmadan sonra rejenerasyonda görev almaktadır [54]. Aynı zamanda Bmi-1, mikro RNA'ları modüle ederek mide kanseri hücrelerinin kök hücre benzeri özelliklerini düzenler [55].

CD44

CD44 bir transmembran glikoproteini olup hücre göçü, sinyal iletimi veya lenfosit aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik rollere sahiptir [56]. CD44, meme, kolorektal ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi birçok kanser türünde bir kanser kök hücre belirteci olarak tanımlanmıştır ve mide kanseri hücrelerinde tanımlanan ilk mide kanseri kök hücre yüzey belirtecidir [57]. 20 ekzondan oluşan CD44 geni tarafından kodlanır [58]. CD44'ün genomik yapısı alternatif eklemeye tabi olan değişken bir bölge içerir. Böylelikle çok çeşitli CD44 izoformlarının oluşması mümkündür. CD44v olarak adlandırılan CD44 varyantları daha spesifik bir kanser kök hücre belirtecidir ve tümör hücrelerinin metastatik potansiyeli ile ilişkilidir [59]. Yapılan çalışmalarda CD44+ hücrelerinin yüksek oranda kendi kendini yenileyen sferoit koloniler oluşturabildiği, tümorojenik potansiyel sergilediği, tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlara ve radyasyona dirençli olduğu gösterilmiştir [60]. Yüksek CD44 ekspresyonları aynı zamanda lenf nodu invazyonu ve tümör nüksü ve metastatik potansiyel ile de ilişkili olup bu sonuçlarda mide kanserinde kötü prognoz ile doğrudan ilişkilidir [61-64]. CD44 ve varyantları tanısal terapötik ve prognostik bir belirteç olarak mide kanserinde kullanılmaktadır [65-67].

CD133

CD133 prominin-1 olarak adlandırılır. Embriyonik epitel yapıları ve hematopoietik kök hücreler üzerinde bulunan pentaspan transmembran bir glikoproteindir [68]. Mide epitelinin kök hücre bölgesinde CD133+ hücreleri tanımlanmıştır [35]. CD133 ekspresyonu özellikle kemoterapi cevabı ile ilgilidir. Yapılan çalışmalarda farklı kemoterapötik ajanlara dirençli olan mide kanseri olgularında yüksek oranda CD133 ekspresyonu gözlenmiştir [69]. Ayrıca CD133'ün tümör dokusunda yüksek oranda eksprese edilmesi, tümör invazyonu, uzak organlarda metastaz varlığı ve kötü prognostik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir [63, 64, 69]. CD44 gibi CD133 te tanısal terapötik ve prognostik bir belirteç olarak mide kanserinde kullanılmaktadır [67].

ALDH1

Aldehit dehidrojenaz 1 (ALDH1) hücre içi aktif aldehitlerin oksidasyonunu katalize eden ve hücre sel detoksifikasyonda aktif görev alan aldehit dehidrojenaz enzim ailesinin bir üyesidir [70]. Yüksek ALDH1 düzeylerinin, daha yüksek tümörjenik kapasite, heterojenik hücre popülasyonu oluşturma ve kemoterapötik ajanlara dirençle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [71]. Tıpkı CD133 gibi ALDH1'in de tümör dokusunda yüksek oranda eksprese edilmesi, tümör invazyonu, uzak organlarda metastaz varlığı ve kötü prognostik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir [64]. ALDH1'e yönelik tedavi modalitelerinin oluşturulması mide kanserli olgulardaki tedaviye direnç problemini aşmakta önemli bir noktadır.

Diğer Potansiyel Mide Kanseri Kök Hücre Belirteçleri

Potansiyel mide kök hücre belirteçleri olarak çok sayıda başka molekül tanımlanmıştır. Bunlardan başlıcaları CD24, CD49f, EpCAM, CD54, CD90, CD71, Oct3/4, Nanog, C-X-C kemokin reseptörü tip 4, ABCB1/MDR1, ABCG2'dir. Bununla birlikte, biyobelirteç olarak bu moleküller için kanıtların sınırlı düzeydedir.

SONUÇ

Midede normal ve mide kanseri kök hücrelerinin tanımlanması mide kanserinin moleküler ve hücre sel etiyolojisi hakkında kritik bilgiler sağlamıştır. Ancak, mide kanseri kök hücreleri hakkındaki bilgimiz hala yetersizdir. Mide normal kök hücreleri, mide mukozal epitelinin homeostazında anahtar rol oynar. Mide kanseri kök hücrelerinin ise dikkate değer klinik sonuçları vardır. Elde edilen kanıtlar, mide kanseri kök hücrelerinin ilaç direnci, metastaz ve nükste etkili olduğunu göstermiştir. Mide kanserinde spesifik kanser kök hücre belirteçlerinin klinikte kullanılması ise mide kanserli hastaların erken teşhisi için oldukça önemlidir. Son yıllarda, soy izleme yöntemleri ve moleküler belirteç etiketlemesi, mide kök hücrelerinin fizyolojik özelliklerinin anlaşılmasını sağlayan önemli adımlardandır. Ayrıca her geçen gün mide kök hücre nişlerinde çok sayıda molekül, potansiyel belirteç aday olarak tanımlanmakla beraber bunların mide kanseri kök hücre popülasyonunun belirteçleri olarak değerlendirilmesi için daha fazla derinlemesine araştırma gereklidir. Bu belirteçlerin daha iyi anlaşılması yakın gelecekte daha etkili tanı ve tedavi stratejileri geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Guggenheim, D.E. and M.A.J.J.o.s.o. Shah, Gastric cancer epidemiology and risk factors. 2013. 107(3): p. 230-236.

3. Sitarz, R., et al., Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. 2018. 10: p. 239.
4. Tan, P. and K.-G.J.G. Yeoh, Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. 2015. 149(5): p. 1153-1162. e3.
5. Forman, D., et al., Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. 1991. 302(6788): p. 1302-1305.
6. Bessede, E., et al., *Helicobacter pylori* infection and stem cells at the origin of gastric cancer. 2015. 34(20): p. 2547-2555.
7. Petrillo, A., et al., Perioperative treatment in resectable gastric cancer: current perspectives and future directions. 2019. 11(3): p. 399.
8. Fujita, R., H. Takahashi, and J. Fujisaki, Gastric cancer, in *Early Cancer of the Gastrointestinal Tract*. 2006, Springer. p. 159-164.
9. Shibata, M. and M.O.J.C. Hoque, Targeting cancer stem cells: a strategy for effective eradication of cancer. 2019. 11(5): p. 732.
10. Hoffmann, W.J.C.m.c., Stem cells, self-renewal and cancer of the gastric epithelium. 2012. 19(35): p. 5975-5983.
11. Karam, S.M. and C.P.J.T.A.R. Leblond, Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. II. Outward migration of pit cells. 1993. 236(2): p. 280-296.
12. Barker, N., et al., Lgr5+ ve stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. 2010. 6(1): p. 25-36.
13. Lee, E. and C.J.A.j.o.a. Leblond, Dynamic histology of the antral epithelium in the mouse stomach: IV. Ultrastructure and renewal of gland cells. 1985. 172(3): p. 241-259.
14. Zakrzewski, W., et al., Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*, 2019. 10(1): p. 68.
15. Hoffmann, W.J.C.m.c., Regeneration of the gastric mucosa and its glands from stem cells. 2008. 15(29): p. 3133-3144.
16. Mills, J.C. and R.A.J.G. Shivdasani, Gastric epithelial stem cells. 2011. 140(2): p. 412-424.
17. Leblond, C.P., C.E. Stevens, and R. Bogoroch, Histological Localization of Newly-formed Desoxyribonucleic Acid. *Science*, 1948. 108(2811): p. 531-3.
18. Corpron, R.E., The ultrastructure of the gastric mucosa in normal and hypophysectomized rats. *Am J Anat*, 1966. 118(1): p. 53-90.
19. Karam, S.M. and C.P. Leblond, Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. I. Identification of proliferative cell types and pinpointing of the stem cell. *Anat Rec*, 1993. 236(2): p. 259-79.
20. Koo, B.-K. and H.J.G. Clevers, Stem cells marked by the R-spondin receptor LGR5. 2014. 147(2): p. 289-302.
21. Borovski, T., et al., Cancer stem cell niche: the place to be. 2011. 71(3): p. 634-639.
22. Bonnet, D. and J.E.J.N.m. Dick, Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. 1997. 3(7): p. 730-737.

23. Hayakawa, Y., et al., Mist1 Expressing Gastric Stem Cells Maintain the Normal and Neoplastic Gastric Epithelium and Are Supported by a Perivascular Stem Cell Niche. *Cancer Cell*, 2015. 28(6): p. 800-814.
24. Houghton, J., et al., Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science*, 2004. 306(5701): p. 1568-71.
25. Quante, M., et al., TFF2 mRNA transcript expression marks a gland progenitor cell of the gastric oxyntic mucosa. 2010. 139(6): p. 2018-2027. e2.
26. McDonald, S.A., et al., Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. 2008. 134(2): p. 500-510.
27. Kirchner, T., et al., Metaplasia, intraepithelial neoplasia and early cancer of the stomach are related to dedifferentiated epithelial cells defined by cytokeratin-7 expression in gastritis. 2001. 439(4): p. 512-522.
28. Aoi, T., et al., Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. 2008. 321(5889): p. 699-702.
29. Quante, M., et al., Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. 2011. 19(2): p. 257-272.
30. Varon, C., et al., Helicobacter pylori infection recruits bone marrow- derived cells that participate in gastric preneoplasia in mice. 2012. 142(2): p. 281-291.
31. Qiao, X.T., et al., Prospective identification of a multilineage progenitor in murine stomach epithelium. *Gastroenterology*, 2007. 133(6): p. 1989-98.
32. Li, Q., et al., Disruption of Klf4 in villin-positive gastric progenitor cells promotes formation and progression of tumors of the antrum in mice. 2012. 142(3): p. 531-542.
33. Sigal, M., et al., Stromal R-spondin orchestrates gastric epithelial stem cells and gland homeostasis. 2017. 548(7668): p. 451-455.
34. Uehara, T., et al., H. pylori infection is associated with DNA damage of Lgr5-positive epithelial stem cells in the stomach of patients with gastric cancer. 2013. 58(1): p. 140-149.
35. Wu, C., et al., Lgr5 expression as stem cell marker in human gastric gland and its relatedness with other putative cancer stem cell markers. 2013. 525(1): p. 18-25.
36. Yamanoi, K., et al., Overexpression of leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 in gastric cancer. 2013. 63(1): p. 13-19.
37. Zheng, Z.-X., et al., Intestinal stem cell marker LGR5 expression during gastric carcinogenesis. 2013. 19(46): p. 8714.
38. Li, X.-B., et al., Gastric Lgr5+ stem cells are the cellular origin of invasive intestinal-type gastric cancer in mice. *Cell Research*, 2016. 26(7): p. 838-849.
39. Xi, H.Q., et al., Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 is associated with invasion, metastasis, and could be a potential therapeutic target in human gastric cancer. *British Journal of Cancer*, 2014. 110(8): p. 2011-2020.
40. Ehara, T., et al., LGR5 expression is associated with prognosis in poorly differentiated gastric adenocarcinoma. 2021. 21(1): p. 1-6.
41. Simon, E., et al., The spatial distribution of LGR5+ cells correlates with gastric cancer progression. 2012. 7(4): p. e35486.

42. Arnold, K., et al., Sox2+ adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice. 2011. 9(4): p. 317-329.
43. Li, X.-L., et al., Expression of the SRY-related HMG box protein SOX2 in human gastric carcinoma. 2004. 24(2): p. 257-263.
44. Sarkar, A., et al., Sox2 suppresses gastric tumorigenesis in mice. 2016. 16(7): p. 1929-1941.
45. Peterson, A.J., et al., Helicobacter pylori infection promotes methylation and silencing of trefoil factor 2, leading to gastric tumor development in mice and humans. Gastroenterology, 2010. 139(6): p. 2005-2017.
46. Hayakawa, Y., et al., CCK2R identifies and regulates gastric antral stem cell states and carcinogenesis. Gut, 2015. 64(4): p. 544-553.
47. Stange, D.E., et al., Differentiated Troy+ chief cells act as reserve stem cells to generate all lineages of the stomach epithelium. Cell, 2013. 155(2): p. 357-68.
48. Nam, K.T., et al., Mature chief cells are cryptic progenitors for metaplasia in the stomach. 2010. 139(6): p. 2028-2037. e9.
49. Sakitani, K., et al., CXCR4-expressing Mist1+ progenitors in the gastric antrum contribute to gastric cancer development. 2017. 8(67): p. 111012.
50. Matsuo, J., et al., Identification of Stem Cells in the Epithelium of the Stomach Corpus and Antrum of Mice. Gastroenterology, 2017. 152(1): p. 218-231.e14.
51. Choi, E., et al., Lrig1+ gastric isthmal progenitor cells restore normal gastric lineage cells during damage recovery in adult mouse stomach. 2018. 67(9): p. 1595-1605.
52. Wroblewski, L.E., et al., Targeted mobilization of Lrig1+ gastric epithelial stem cell populations by a carcinogenic Helicobacter pylori type IV secretion system. 2019. 116(39): p. 19652-19658.
53. Tan, S.H., et al., AQP5 enriches for stem cells and cancer origins in the distal stomach. 2020. 578(7795): p. 437-443.
54. Yoshioka, T., et al., Bmi1 marks gastric stem cells located in the isthmus in mice. 2019. 248(2): p. 179-190.
55. Wang, X., et al., Bmi-1 regulates stem cell-like properties of gastric cancer cells via modulating miRNAs. Journal of Hematology & Oncology, 2016. 9(1): p. 90.
56. Ponta, H., L. Sherman, and P.A.J.N.r.M.c.b. Herrlich, CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. 2003. 4(1): p. 33-45.
57. Gallatin, W.M., I.L. Weissman, and E.C.J.N. Butcher, A cell-surface molecule involved in organ-specific homing of lymphocytes. 1983. 304(5921): p. 30-34.
58. Lau, W.M., et al., CD44v8-10 is a cancer-specific marker for gastric cancer stem cells. 2014. 74(9): p. 2630-2641.
59. Günthert, U., et al., A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. 1991. 65(1): p. 13-24.
60. Yoon, C., et al., CD44 expression denotes a subpopulation of gastric cancer cells in which Hedgehog signaling promotes chemotherapy resistance. 2014. 20(15): p. 3974-3988.

61. Ishimoto, T., et al., CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc⁻ and thereby promotes tumor growth. 2011. 19(3): p. 387-400.
62. Zhu, L., et al., Involvement of Polo-like kinase 1 (Plk1) in quiescence regulation of cancer stem-like cells of the gastric cancer cell lines. 2017. 8(23): p. 37633.
63. Chen, S., et al., Clinicopathologic significance of putative stem cell marker, CD44 and CD133, in human gastric carcinoma. 2013. 107(8): p. 799-806.
64. Wakamatsu, Y., et al., Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer. 2012. 62(2): p. 112-119.
65. Watanabe, T., et al., Circulating tumor cells expressing cancer stem cell marker CD44 as a diagnostic biomarker in patients with gastric cancer. 2017. 13(1): p. 281-288.
66. Shu, X., et al., Distinct biological characterization of the CD44 and CD90 phenotypes of cancer stem cells in gastric cancer cell lines. 2019. 459(1): p. 35-47.
67. Li, K., Z. Dan, and Y.-Q.J.W.J.o.G.W. Nie, Gastric cancer stem cells in gastric carcinogenesis, progression, prevention and treatment. 2014. 20(18): p. 5420.
68. Barzegar Behrooz, A., A. Syahir, and S.J.J.o.d.t. Ahmad, CD133: beyond a cancer stem cell biomarker. 2019. 27(3): p. 257-269.
69. Liu, W.T., et al., Expression of ALDH1A1 and CD133 is associated with the prognosis and effect of different chemotherapeutic regimens in gastric cancer. 2019. 18(5): p. 4573-4582.
70. Vasiliou, V., et al., Aldehyde dehydrogenases: from eye crystallins to metabolic disease and cancer stem cells. 2013. 202(1-3): p. 2-10.
71. Nishikawa, S., et al., Aldehyde dehydrogenasehigh gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy. 2013. 42(4): p. 1437-1442.

MİDE KANSERİ TANISINDA ENDOSKOPIK (Konvansiyonel ve İleri Endoskopi) YÖNTEMLER

Endoscopic Methods (Conventional and Advanced Methods) in the Diagnosis of Gastric Cancer

Oktaç Bulur

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji
Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-0332-3871

Özlem Saygılı Yöner

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji
Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-6131-4543

ÖZET

Gastrik kanser tüm dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Gastrointestinal endoskopik yöntemler daha az girişimsel olmaları ve gelişen teknolojik alt yapıları sayesinde genel anlamda gastrointestinal tümörlerin özel anlamda ise gastrik tümörlerin tanı, evreleme, tedavisinde gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır. Hala ülkemizde ve dünyada birçok ülkede endoskopik yöntemlerle gastrik kanser taraması programlı hale gelememiştir.

Bu yazıda gastrik kanser taraması, tanısı, evrelemesi ve tedavisi amacıyla kullanılan endoskopik yöntemler detaya girmeden temel özellikleri ile izah edilmeye çalışılacaktır. Endoskopik tanı yöntemleri konvansiyonel beyaz ışık endoskopisi ve ileri görüntüleme özeliğine sahip yöntemler olarak iki kısma ayrılır. İleri görüntüleme özeliğine sahip yöntemler sınırlı sayıda merkezlerde olması sebebiyle yüksek riskli lezyonlara sahip hastaların vakit kaybetmeden bu merkezlere yönlendirilmesi hasta prognozuna olumlu katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Beyaz ışık endoskopi; Endoskopik yöntemler; İleri Endoskopik Görüntüleme; Mide kanseri

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the most common types of cancer worldwide. Gastrointestinal endoscopic methods are gaining more and more importance day by day in the diagnosis, staging and treatment of gastrointestinal tumors especially in gastric tumors ,due to their less invasiveness and developing technological infrastructure. Gastric cancer screening programmes with endoscopic methods have still not been programmed in our country as in many countries around the world .

In this review, endoscopic methods used for gastric cancer screening, diagnosis, staging, and treatment will be explained with their basic features. Endoscopic diagnostic methods are divided into conventional white-light endoscopy and methods with advanced imaging features. Since methods with advanced imaging are available in several centers, referring patients with high-risk lesions to these centers will contribute positively to the prognosis of the patient.

Keyword: Advanced Endoscopic Imaging; Cancer; Endoscopic methods; White Light Endoscopy

GİRİŞ

Gastrik kanser tüm dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre sıklık ve kansere bağlı mortalite açısından tüm kanserler arasında ilk sıralarda yer almaktadır [1].

Gastrik kanser karsinogenezi kronik aktif gastrit, kronik atrofik gastrit, gastrik intestinal metaplazi, displazi, ve nihayet karsinom gelişimi ile sonlanan aşamaları içerir [2].

Günümüzde teknolojinin gelişim hızına paralel olarak endoskopik cihazlarda da gerek görüntüleme özellikleri, gerek ileri endoskopik tekniklere olanak vermede gelişmeler kaydedilmiştir. Teknolojik ilerlemenin yanı sıra klinisyenlerin endoskopik eğitim-tecrübe süreçlerinin artması ve ulusal seviyede düzenli tarama protokollerin oluşturulması mide kanserinde erken tanı olasılığını arttırmaktadır. Karsinogenenin ilk basamaklarında tanı konması tedavi başarısını ve hastanın beklenen yaşam süresini arttırmaktadır.

Bu yazıda gastrik kanser taraması, tanısı, evrelemesi ve tedavisi amacıyla kullanılan endoskopik yöntemler açıklanacaktır.

Mide kanserinde endoskopik yöntemlerin kullanım amaçları

1.Tarama: Gastrik kanser taramasında radyolojik yöntemlerle birlikte kullanılan iki yöntemden konvansiyonel endoskopi günümüzde altın standart olarak kullanılan yöntemdir. Gastrik kanser tarama stratejisi gastrik kanser insidansının sıklığına göre toplumdan topluma göre değişmektedir. Japonya ve Güney Kore gibi gastrik kanser insidansının yüksek olduğu toplumlarda 45-50 yaşından itibaren 2 yılda bir konvansiyonel endoskopi ile tarama önerilirken; batı toplumlarında tarama stratejisi ve sıklığı kişiye ve taşıdığı risk faktörlerine göre düzenlenmektedir [3-5].

2016 yılında Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu derlemede Amerikan gastrointestinal endoskopi derneği gastrik kanser taramasının yüksek riskli bölgelerden göç eden 1. ve 2. kuşak göçmenler için 50 yaşından itibaren başlanmasını önermektedir. Ailede gastrik kanser öyküsü olan bireylerde ise, kanser tanısı almış aile bireylerinin tanı aldığı yaşdan 10 yıl öncesinden taramaya başlanması önerilmektedir.

Tablo-1: Gastrik Kanser Tarama Klavuzlarının Karşılaştırılması

Klavuz	Yıl	Öneriler
Japonya [3]	2018	50 yaş ve üstü normal kişilerde 2-3 yılda bir Radyolojik veya Endoskopik olarak gastrik kanser taraması önerilmekte
Kore [4]	2015	40 yaş-75 yaş arası normal kişilerde 2 yılda bir Endoskopik olarak gastrik kanser taraması önerilmekte
Amerika [5]	2016	Gastrik kanser insidansı yüksek bölgede yaşayan normal kişilerde 40 yaş ve üstü kişilerde 1-2 yılda bir Gastrik kanser insidansı düşük bölgede yaşayan normal kişilerde 50 yaş ve üstü kişilerde 2 yılda bir.

Ayrıca tarama esnasında yenilenmiş Sydney sistemine göre tarama yapılacak bireylerde hedeflenmemiş biyopsiler alınması önerilmekte [Antrum (küçük ve büyük kurvatur kısmı), insisura angularis, korpus (küçük ve büyük kurvatur kısmı)] ve inceleme süresinin minimum 7 dakika olması gerektiğini ifade etmişlerdir [5]. Bununla birlikte İngiliz gastroenteroloji derneği beyaz ışık endoskopisinin atrofik gastrit ve intestinal metaplazi alanlarını saptamada yeterli olmadığını ve ileri görüntüleme özelliği olan endoskopi cihazlarının kullanılmasını önermektedir [6]. Şekil 1'de Sydney sistemine göre midede biyopsi alınması gereken bölgeler gösterilmiştir.



Şekil-1: 1-2: Antrum (küçük ve büyük kurvatur kısmı), 3: İnsisura angularis, 4-5: Korpus (küçük ve büyük kurvatur kısmı)

Tanı

a-Konvansiyonel endoskopi (Beyaz ışık endoskopi)

Mide kanseri tanısında ilk tercih tanı yöntemidir. Kör noktalardan kaçınmak amacıyla Japon gastrointestinal kanser tarama derneğinin yayınladığı mide için sistemik tarama protokolünün (*systematic screening protocol for the stomach (SSS)*) kullanılması önerilmektedir. Bu protokole mide mukozası köpük ve mukolitik ajanlarla temizlenip, motilite engelleyici ajanlar kullanıldıktan sonra mide lümeninin yeterince şişirilmesini takiben anterograd bakıda 3 bölgede 12 kadrant, retroflexionda 3 bölgede 10 kadrant incelenmesi önerilmektedir. Konvansiyonel endoskop ile şüpheli lezyonun kenarları ve taba-

nından en az 6-8 biyopsi alınması mide kanseri tanısında altın standart yöntemdir. Amerikan gastroenteroloji derneğinin yayınlamış olduğu klavuzda 55 yaş üstü olup yeni dispepsi şikayeti gelişen veya 55 yaş altında olup kilo kaybı, disfaji, anemi, rekürren kusma gibi alarm semptomlara sahip kişilerde ve standart asid supresyon tedavisine veya helikobakter pilori tedavisine rağmen devam eden dispeptik şikayetleri olan hastalarda endoskopik inceleme önerilmektedir [7].

b) Geliştirilmiş Görüntüleme Özellikli Endoskopi (Image Enhanced Endoscopy)

Boya bazlı (Kromoendoskopi) ve Cihaz bazlı (Dar band görüntüleme, Flexible Spectral Imaging Color Enhancement (FICE), spektral değerlendirme, yüzey görüntüsünün iyileştirilmesi, Konfokal Lazer Endomikroskopi vb.) olmak üzere iki kısma ayrılır [8].

Kromoendoskopi

Beyaz ışık endoskopisi ile saptanamayan yüzeysel lezyonların tanınmasında kullanılan endoskopik tanı yöntemidir. Indigo karmin (en çok kullanılan), lugol solüsyonu, kristal viyole veya metilen mavisi gibi absorptif ve vital boyalar şüphelenilen mukozaya üzerine uygulanır. Tatbik edilen mukozanın boyanma paternine göre değerlendirme yapılır. Belirgin mukozal düzensizlik ve bozulmuş vasküler patern, displazi ve karsinom düşündürülen bulgulardır [9]. Kromoendoskopi işlemi öncesinde mukolitik ve köpük önleyici maddeler ile mide mukozası hazırlanır [10]. İşlemden 30 dakika öncesinde 100 ml su içinde 20000 ünite pronase, 1 gram sodyum bikarbonat ve 10 ml dimethylpolysiloxane karışımı verilerek mukolitik ve köpük önleyici hazırlık yapılırken ,pronase bulunmayan ülkelerde alternatif karışım olan 100 ml su içine 2 ml asetilsistein ve 0,5 ml simetikon kullanılır [11]. Asetik asidin indigo karmin ile birlikte kullanılması gastrik kanserin erken dönemde tanınmasında fayda sağlar. Malign özellik gösteren mukozada indigo karmin daha erken temizlenirken normal mukozada boya daha uzun süre mukozada kalır [12].

Dar band görüntüleme (Narrow band imaging-NBI)

Dar band görüntüleme (NBI) temelde cihazdan kaynaklı 3 (kırmızı/yeşil/mavi) veya 2 (yeşil/mavi) dalga boyundaki ışık dalgalarının incelenen mukozadan yansımalarıyla elde edilen görüntü ile oluşur. Kullanılan ışık dalgaları hemoglobinin ışık emilimine göre optimize edilmiştir. Işık dalga boylarının kısa olması süperfisiyal, mukozal ve submukozal mikrovasküler yapıların incelenmesine olanak verir. NBI mukozadaki mikrovasküler yapılarındaki anormallikleri patern ve boyutu hakkında bilgi vererek dokuda meydana gelen displastik veya malign dönüşüm hakkında bilgi verir. Standart büyütmede displastik ve kanseröz dokuda damarsal yapılar kahverenginde görüntülenir. Yüksek büyütmede, skuamöz mukozada epitelyum içi kolumnar mukozada ise bez yapısını çevreleyen mikrodamar yapısının ayrıntılı incelenmesine olanak verir. NBI kullanılarak görselleştirilmesi skuamöz mukozanın epitel içi papiller kılcak halkalarının ve kolumnar mukozanın bezle-

rini çevreleyen mikrodamar ağının ayrıntılı çalışmalarına izin verir. Bunların konfigürasyonu, yoğunluğu ve boyutu displastik ve neoplastik değişimlerde değişiklik gösterir [8].

Kromoendoskopi ve NBI tekniklerinin büyüteç endoskopi (magnifying endoscopy) tekniği ile birlikte kullanılması ile mukozanın mikrovasküler ve mikroyüzey yapısının incelenmesi mümkün olmuştur (Tablo 2-3). Yao ve arkadaşları bu yöntemle yeni bir sınıflama (VS sınıflaması) ortaya koymuşlardır. V (vascular) vasküler yapıyı ifade ederken; S (surface) ise yüzey yapısını ifade eder. VS sınıflamasına göre normal mukoza ile kanseröz mukoza arasında belirgin sınır olması ve bu sınırlar içinde düzensiz mikrovasküler ve düzensiz mikroyüzey özelliklerinin olması erken gastrik kanser için karakteristik bulgulardır [11].

Tablo 2: Mikroyüzey Patern

Regüler Mikroyüzey patern	<ul style="list-style-type: none"> • Marjinal kript epitelinin şekli Tek formda lineer/kıvrık/oval/dairesel • Homojen Morfoloji • Simetrik Dağılım • Düzenli dağılım • Düzenli Beyaz opak madde varlığı
İrregüler Mikroyüzey patern	<ul style="list-style-type: none"> • Marjinal kript epitelinin şekli düzensiz formda lineer/ kıvrık/ oval/ daireesel • Heterojen Morfoloji • Asimetrik Dağılım • Düzensiz dağılım • Düzensiz Beyaz opak madde varlığı
Mikroyüzey Patern yok	<ul style="list-style-type: none"> • Marjinal kript epitelinde silinme • Beyaz opak maddede silinme

Tablo-3: Mikrovasküler Patern

Regüler Mikrovasküler patern	<ul style="list-style-type: none"> • Tek formda Kapalı veya açık kıvrımlar • Homojen Morfoloji • Simetrik Dağılım • Düzenli dağılım
İrregüler Mikrovasküler patern patern	<ul style="list-style-type: none"> • Farklı formlarda kıvrımların bir arada bulunması (açık, kapalı, dallı, tortiyoze) • Heterojen Morfoloji • Asimetrik Dağılım • Düzensiz dağılım
Mikrovasküler Patern yok	<ul style="list-style-type: none"> • Subepitel mikrovasküler yapıda silinme • Beyaz opak madde varlığı

Flexible Spectral Imaging Color Enhancement (FICE)

Tıpkı NBI gibi bu teknikde de kırmızı, yeşil ve mavi dalga boyları kullanılarak görüntü oluşturulur. NBI den farkı 400 ile 700 nm dalga boylarında görüntü almasıdır. Jung ve arkadaşlarının FICE metodunun non neoplastik ve neo plastik lezyonlar arasında ayrım yapmadaki yerini araştırdıkları çalışmada hem adenom hem kanser hem de non neoplastik lezyonların ayırımında FICE metodunun faydalı olduğu sonucuna varmışlardır [13].

Konfokal Lazer Endomikroskopi

Gastrointestinal mukoza yüzeyini 1000 kat kadar büyüterek gerçek zamanlı histolojik kesitsel görüntü alınmasına olanak sağlayan endoskopik yöntemdir. Histolojik örneklem alınmasına gerek kalmadan malign lezyonların benign lezyonlardan ayırımının yapılmasına olanak sağlar [14]. Li ve arkadaşlarının konfokal lazer endomikroskopinin (KLE) gastrik kanser tanısındaki değer ve güvenilirliğini araştırdıkları çalışmada KLE nin erken gastrik kanser tanısı koymada sensitivitesi (88.1%), spesifitesini (98.6%) olarak bulmuşlardır [15].

KLE işleminde görüntüleme için intravenöz veya topikal floresesans madde (acriflavine veya fluorescein) kullanımı gereklidir [16]. Az sayıda merkezde ve pahalı olması bu yöntemin en büyük dezavantajıdır

Spektral değerlendirme, Otoflorasans inceleme ve yüzey görüntüsünün iyileştirilmesi:

Klinik kullanım ile ilgili çalışmalar az olup rutin pratikte kullanılmayan yöntemlerdir.

Mavi lazer görüntüleme (Blue laser imaging):

Son dönemde kullanıma giren diğer bir endoskopik yöntemdir. KFE gibi ışık kaynağı olarak lazer kullanılmaktadır. Hem konvansiyonel beyaz ışık endoskopisinin özellikleri hem de yüksek kontrast mod NBI özelliklerini bir arada sunmaktadır. Bu teknikle ilgili çalışmalar kısıtlı olup rutin pratikte kullanılmamaktadır [17].

Yapay zekâ tabanlı endoskopik yöntemler (Cad eye):

Son yıllarda geliştirilen yapay zekâ tabanlı bu yöntem gastrointestinal kanalda lezyonu bulma ve lezyonun karakteristiğinin belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. Firma tarafından yapılmış birkaç vaka sunumu dışında henüz bu teknik üzerine yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

c) Endoskopik Ultrasonografi:

Erken gastrik kanser tanısında faydalı bir ek görüntüleme yöntemidir. Ayrıca tümör evrelemesinde tutulum derinliği ve nodal tutulum hakkında bilgi vererek seçilecek tedavi yönteminin belirlenmesinde klinisyene yardımcı olur.

Evreleme

Endoskopik Ultrasonografi (EUS):

Endoskopik ultrasonografi gastrik kanser tanısında, tümörün lokorejyonel yayılımının belirlenmesinde, TNM evrelemesinde ve tedavi metodunun belirlenmesinde (Endoskopik diseksiyon veya konvansiyonel cerrahi) faydalı bir yöntemdir. Ayrıca gastrik kanserin erken dönemde tanısına olanak vermesinden dolayı hastaların prognozuna da olumlu katkı sağlar.

Gastrik kanser tanısında hem lineer hem radial problar kullanılmaktadır. Gastrik kanser evrelemesi ise radial problar ile yapılmaktadır. EUS görüntülemesinde gastrik kanser irregüler hipoekoik alan olarak görünür. Radial prob ile mide duvarı 5 tabaka olarak görüntülenir. Mukoza ve submukozaya sınırlı lezyonlar erken evre gastrik kanser olarak tanımlanır. Bu lezyonlar endoskopik diseksiyon yöntemleri ile tedavi edilebilmektedir. Transduserin lezyona 90 derecelik açı ile konumlandırılması antrum ve fundus tümörlerinde anatomik olarak zorluk oluşturabilir ve bu tümörlerin tanısında zorluk oluşturabilir. Bu durumda miniprobalar kullanılabilir.

EUS gastrik kanserin (**T**) evrelemesinde en güvenilir (%70-92 arasında) ve en sık kullanılan yöntemdir.

EUS malign lenf nodlarının belirlenmesinde Bilgisayarlı tomografiden daha kesin bilgi vermektedir. EUS'da lenf noduna ait malignite özellikleri şunlardır: hipoekojen olması, yuvarlak olması, düzgün sınırlı ve sınırlarının çevre dokudan ayrı olması, boyutunun 1 cm den büyük olmasıdır.

Gastrik kanserlerin (**M**) evrelemesinde ise bilgisayarlı tomografi ve MR EUS'dan üstündür. Periton tutulumu, asit ve karaciğer metastazı varsa sensitivitesi düşer.

Gastrik kanser evrelemesinde EUS'un bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlar aşırı evreleme veya eksik evrelemedir. Lezyon ülsera ise, fibrosiz varsa, küçük kurvatur veya posterior duvar yerleşimli ise, gastrokolik ve gastrohepatik ligamentlere yakın ise, tümör 3 cm den büyükse fazla evreleme riskioluşur. Eğer tümör az diferansiye ise eksik evreleme olabilir [18-20].

Tedavi

Erken evre gastrointestinal tümörlerde endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) yapılabilir. Konu başlığının dışında olması sebebiyle detaya girilmemiştir.

SONUÇ

Gastrointestinal endoskopik yöntemler daha az girişimsel olmaları ve gelişen teknolojik alt yapıları sayesinde genel anlamda gastrointestinal tümörlerin özel anlamda ise gastrik tümörlerin tanı, evreleme, tedavisinde gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır. Bu yöntemler erken tanı olanağı sağlayarak mortalite oranlarını düşürmektedir. Bu yöntemlerle ilgili en önemli kısıtlılık ileri endoskopik görüntüleme yöntemlerinin az sayıda merkezde olması, tecrübeli personel eksikliği, bu yöntemlerle ilgili randomize kontrollü çalışmanın az olması ve bu yöntemlerin tarama programlarında yerini alamamış olmasıdır. Ülkemizde de tüm Dünyada olduğu gibi ileri görüntüleme yöntemleri sadece üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında ve kısıtlı sayıda merkezlerde yapılabilmektedir. Yaygın olarak beyaz ışık endoskopik görüntüleme kullanılması prekanseröz lezyonların erken dönemde tanınma ihtimalini düşürebilmektedir. Bu nedenle risk faktörü olan veya kuvvetli malign şüphe düşündüren lezyonlara sahip hastaların ileri endoskopik görüntüleme yöntemi olan merkezlere yönlendirilmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Organisation WH. Globocan 2020. 2020.
2. Canakis A, Kim R. Endoscopic Advances for Gastric Neoplasia Detection. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2021;31(3):543-61.
3. Hamashima C KY, Choi KS Comparison of guidelines and management for gastric cancer screening between Korea and Japan *Value Health*. 2015;18.
4. Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. *Clinical endoscopy*. 2014;47(6):497-503.
5. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;84(1):18-28.
6. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545-75.
7. Talley NJ, American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1753-5.
8. Kaltenbach T, Sano Y, Friedland S, Soetikno R, American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technology assessment on image-enhanced endoscopy. *Gastroenterology*. 2008;134(1):327-40.
9. Singh R, Chiam KH, Leiria F, Pu L, Choi KC, Militz M. Chromoendoscopy: role in modern endoscopic imaging. *Translational gastroenterology and hepatology*. 2020;5:39.
10. Uedo N, Yao K. Endoluminal Diagnosis of Early Gastric Cancer and Its Precursors: Bridging the Gap Between Endoscopy and Pathology. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016;908:293-316.
11. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Annals of gastroenterology*. 2013;26(1):11-22.
12. Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2017;20(Suppl 1):20-7.
13. Jung SW, Lim KS, Lim JU, Jeon JW, Shin HP, Kim SH, et al. Flexible spectral imaging color enhancement (FICE) is useful to discriminate among non-neoplastic lesion, adenoma, and cancer of stomach. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(10):2879-86.
14. Committee AT. Confocal laser endomicroscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2014;80(6):928-38.
15. Li WB, Zuo XL, Li CQ, Zuo F, Gu XM, Yu T, et al. Diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric superficial cancerous lesions. *Gut*. 2011;60(3):299-306.
16. Kiesslich R, Goetz M, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy for gastrointestinal diseases. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2008;18(3):451-66.
17. Zhenming Y, Lei S. Diagnostic value of blue laser imaging combined with magnifying endoscopy for precancerous and early gastric cancer lesions. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2019;30(6):549-56.
18. Dişibeyaz S. Mide ve Duodenum Kanserlerinde Endosonografi. Dilek O, Oruç N, Çiçek B, editör *Endoskopik Ultrasonografi* Baskı Ankara TGV Sağlık Malz Ltd Şti. 2014:171-82.
19. Kazuya Akahoshi AB. *Practical Handbook of Endoscopic Ultrasonography*. 2012.
20. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(suppl 5):v38-v49.

MİDE KANSERİ TANISINDA RADYOLOJİ

The Role Of Radiology In The Diagnosis Of Gastric Cancer

Enes Gül

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-5562-2697

ÖZET

Mide kanseri, dünya genelinde en sık görülen malignitelerden biri olup, kanserden ölümlerde üçüncü sırada yer alır. Bu nedenle erken evrede, tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Erken tanıda ise radyoloji önemli bir rol oynamaktadır. Bu bölümde güncel bilgiler ışığında mide kanserinin tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi; Manyetik rezonans görüntüleme; Mide kanseri; Ultrasonografi; Yapay zekâ

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the most common cancers and it is the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. Therefore, early diagnosis and treatment of gastric cancer becomes more of an issue. Radiology plays an important role in the early diagnosis of gastric cancer. In the current chapter, radiological imaging methods used in the diagnosis of gastric cancer are explained in respect of the recent studies.

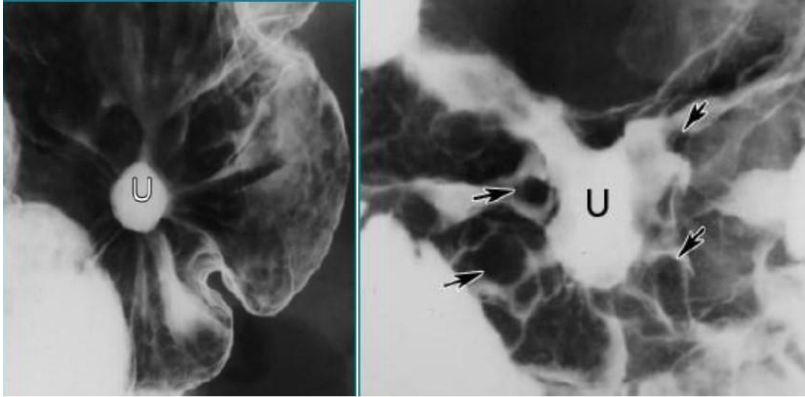
Keyword: Artificial intelligence; Gastric cancer; Magnetic Resonance Imaging; Multidetector Computed Tomography; Ultrasonography

GİRİŞ

Mide kanseri, dünyada en sık tanı alan beşinci kanser olup, kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır [1]. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin sıklığı her geçen gün artmakta olup, bu yöntemlerin erken tanı ve tedaviye olanak sağlaması sağkalımı artırmaktadır. Erken evredeki radyolojik bulguların iyi bilinmesi, erken tanı oranının artmasına katkı sağlamaktadır. Bu amaçla kullanılan radyolojik yöntemler çift kontrastlı baryumlu radyografi, ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Günümüzde hızla gelişmekte olan yapay zekâ uygulamaları da mide kanserinde kullanılmaktadır.

Çift Kontrastlı Mide-Duodenum Grafisi

Çift kontrastlı mide-duodenum grafisi, mide ve duodenumu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu tetkik ile mide ve duodenum mukozasının ince bir baryum tabakası ile iyice sıvanması ve lümenin gazla distansiyonu sağlanmaktadır. Daha sonra hastaya manevralar yaptırılarak floroskopi eşliğinde görüntüler alınmaktadır. Bu tetkikte 6 saatlik açlık sonrasında mukozal sıvama için Baryum Sülfat, gaz distansiyonu için efervesan tablet kullanılmaktadır. Bu tetkikte optimal değerlendirme yapabilmek için farklı pozisyonlarda görüntüler alınmaktadır. Görüntülerde tespit edilen lezyonun yalancı bir imaj olmadığını anlamak için farklı eksenlerde sebat ettiğini görmek gerekmektedir. Ayrıca bu görüntüleme yöntemi uygulayıcı bağımlı bir yöntemdir. Çift kontrastlı mide-duodenum grafisinde mide kanserinin başlıca bulguları, lümeninde daralma, duvar kalınlaşması, kontur düzensizliği, mukozal defektlerdir [2]. Erken evre mide kanserleri polipoid, yüzeysel ya da kaviter lezyon şeklinde görülebilir. İleri evrede ise ülser ve infiltratif vasıfta olabilmektedir. Ülserlerin mide kanserleri ile olan ilişkileri önemli olup benign ve malign ülserleri birbirinden ayırt etmek gerekir. Malign ülserler tümör kitlesi içerisindeki çöküntüye karşılık gelirler. Ayrıca malign ülserlerde düzensiz mukozal katlantılar, nodülarite, kenar düzensizlikleri görülmektedir (Resim 1). Çift kontrast baryumlu grafi lezyonun gösterilmesinde işe yaramakla beraber, tümör invazyonu ve metastazın gösterilmesinde yeterli olmamaktadır [3]. Bu tetkikte görülen lezyonların biyopsi ile korelasyonu gerekmektedir. Günümüzde ciddi ilerleme gösteren kesitsel görüntülemeler, bu tetkikin yerini almış olup kullanımı belirgin azalmıştır.

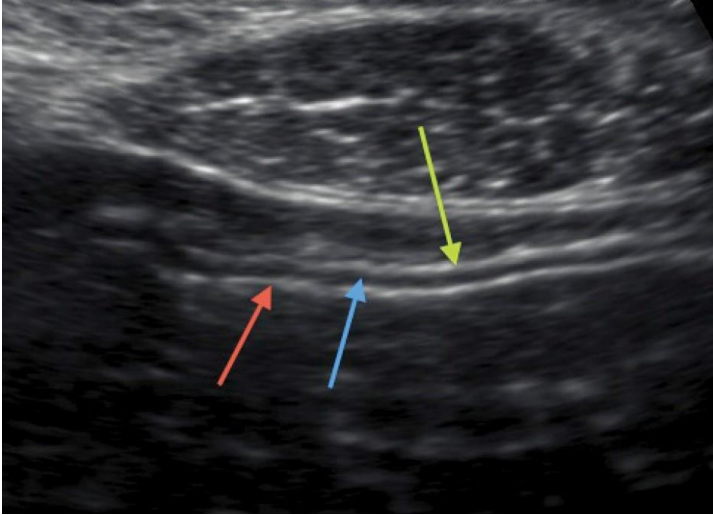


Resim 1 (3): A: Düzgün kenarlı, oval şekilli benign ülser (U) **B:** Büyük tümör lobülleri (oklar), merkezdeki düzensiz sınırlı baryumla dolu ülseri (U) çevrelemektedir.

Ultrasonografi

Ultrasonografi (US) kullanımı çoğunlukla endoskopik US şeklindedir. Bu tetkik genelde gastroenterologlar tarafından yapılmakta olup bu bölümde transabdominal US'yi tartışacağız.

Transabdominal US, mide kanserinde yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, mide transabdominal US ile kolaylıkla görüntülenebilir. Anahi ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların hepsinde antrumu görüntüleyebilmişlerdir. Mide korpus ve bulbusu ise daha az görüntüleyebilmişlerdir [4]. Midenin ultrasonografik değerlendirmesi öncesi en az 6 saatlik açlık gerekir. İşlemin hemen öncesinde de 400 mililitre (ml) su içirilerek hava artefaktının en aza indirgenmesi sağlanır. Mide duvarının iç mukozası ve serozası hiperekoik bir çizgi şeklinde görülür. Bunların arasındaki hipoekoik yapı ise submukozadır (Resim 2). Midenin normal duvar kalınlığı korpus ve bulbusta 5 mm, antrumda 7 mm'nin altında olmalıdır. Mide duvar Doppler değerlendirmesi ise peristaltizmin neden olduğu renk artefaktı nedeniyle zordur. Rapaccini ve ark. neoplastik deneklerde ortalama antrum kalınlığını 15,9 mm (\pm 4,4 mm) olarak bildirmiştir [5]. 10 mm'nin üzerindeki antrum kalınlıkları malignite açısından dikkate alınmalıdır.



Resim 2: Hiperekoik iç mukoza (kırmızı ok), hipoekoik submukoza (mavi ok) ve hiperekoik seroza (yeşil ok) görülmektedir [5].

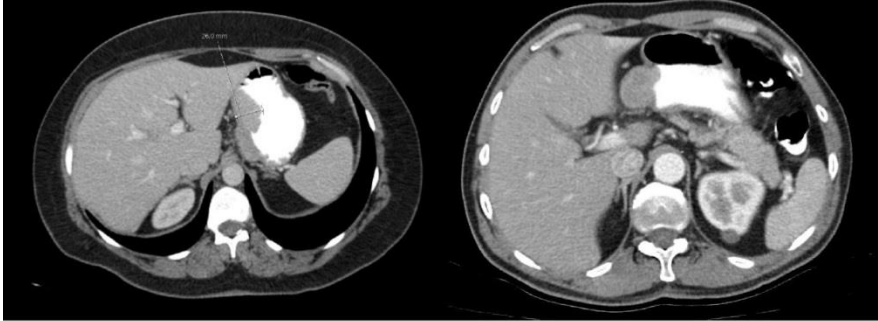
Son zamanlarda kullanımı artan oral kontrastlı transabdominal US incelemelerinin duyarlılığı artırdığı belirtilmiştir [6,7]. Yapılan bir çalışmada oral kontrastlı ultrasonografinin, mide lezyonlarının yerlerini, boyutlarını, sayılarını ve yaygınlığını saptamadaki sensitiviteleri, spesifiteleri, pozitif ve negatif öngörü değerleri üst gastrointestinal endoskopi ile benzer bulunmuştur [7].

Bilgisayarlı Tomografi

Eskiden tek dedektörlü bilgisayarlı tomografiler (BT) kullanılmakta olup, uzun nefes tutma sürelerine ihtiyaç vardı. Bu nedenle hareket artefaktları sık görülmekte olup, çözünürlük düşüktü. Fakat multidedektör BT (MDBT)ler ile bu süre azaldı ve çözünürlük arttı. MDBT, tümörün lokal yayılımını, lenf nodu tutulumunu ve metastazları

noninvazif bir şekilde değerlendirme yeteneği ile mide kanseri evrelemesi için en iyi modalite olarak kabul edilir. Midenin görüntülenmesi istenen kişilerde, BT protokolünün mideye yönelik planlanması gerekir. Midenin görüntülenmesine yönelik BT protokolünde, 4-6 saat açlık sonrası gastrik distansiyon için negatif oral kontrast madde kullanılır. Negatif oral kontrast maddeler su (500-750 ml) ya da gaz oluşturan efervesan tabletlerdir. Hava ile mide distansiyonu, hastanın konforunu azaltmaktadır. Skopolamin-N-bütıl bromür veya glukagon ile mide duvarı hipotonisi indüklenerek distansiyon daha da arttırılabilir. Mide tümörlerini, büzüşmüş normal mide mukozasından ayırt etmek için iyi bir mide distansiyonu gereklidir [8]. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası 40 (geç arteryal faz), 70 (portal faz) 240. saniyede (geç faz) görüntüler alınarak multifazik çekim yapılır. Mide kanserlerinin ve histolojik tipleri arasındaki BT kontrastlanma farklılıkları nedeniyle multifazik çekim yapılması önerilmektedir [9]. Ayrıca BT ile multiplanar reformat (MPR) görüntüler oluşturularak çok planlı değerlendirme yapılabilmektedir. BT, perigastrik doku invazyonunu, lenf nodu ve uzak organ metastazını ve neoadjuvan tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılır [8].

Gastrik karsinomların %90-95'ini mide adenokarsinomları oluşturur. İyi distandü olmuş bir midenin, BT'de 10 mm'den fazla duvar kalınlaşması göstermesi, malignite açısından yüksek duyarlılığa fakat düşük özgüllüğe sahiptir. Ayrıca gastrik karsinom polipoid ya da ülser kitle şeklinde de görülebilir. Diğer bulgular ise normal mide duvar katmanlarının kaybı, perigastrik yağlı dokuda kirlenme ve lenfadenopati varlığıdır (Resim 3) [10].



Resim 3: A: Mide fundus kesimi küçük kurvaturda normal mide duvar katmanlarını bozan fokal duvar kalınlaşması **B:** Mide antrumda lümende daralmaya neden olan konsantrik duvar kalınlaşması izlenmektedir. Her iki olgunun da patolojisi mide adenokarsinom ile uyumlu geldi.

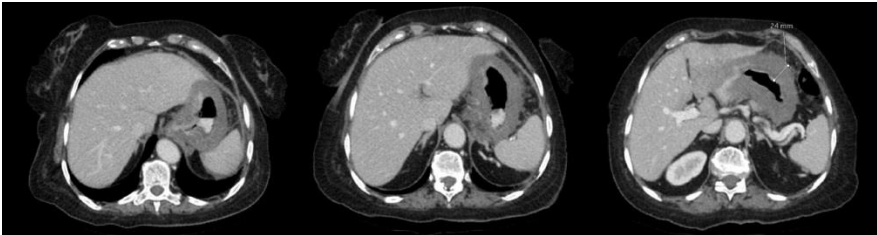
Gastrik lenfomalar mide kanserlerinin %5'lik kısmını oluşturur. Bunlardan da en sık görüleni MALT lenfomadır. BT'de lenfomayı düşündürülen bulgular, birden fazla bölgede belirgin duvar kalınlaşması olması, mide dışına kitle uzanımı olmaması ve konglomerasyon gösteren büyük sistemik lenfadenopatilerin varlığıdır. Gastrointestinal stromal tümör (GIST) mide kanserlerini %2-3 kadarını oluşturur. Radyolojik bulguları

tümörün büyüklüğü ve morfolojisine göre değişir. İntramural GİST genellikle düzgün ve iyi sınırlı submukozal kitle şeklinde görülür (Resim 4). Büyük ve ekzofitik GİST'lerin içerisinde nekroz ya da kanama alanları görülür [10].



Resim 4: Aksiyel kontrastlı BT'de mide fundusta, yaklaşık 5 cm çapta, lümen uzanan submukozal kitle (GİST) görülüyor.

Karsinoid tümörler mideyi nadir tutan bir nöroendokrin tümör olup tüm mide kanserlerini %1,8'ini oluştururlar. Radyolojik bulguları tümör tiplerine göre değişmekte olup, polipoid bir lezyondan, geniş ülserle bir lezyona kadar farklı şekilde görünebilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomların mideyi diffüz etkilemesi sonucu linitis plastika patterni görülür (Resim 5) [10].



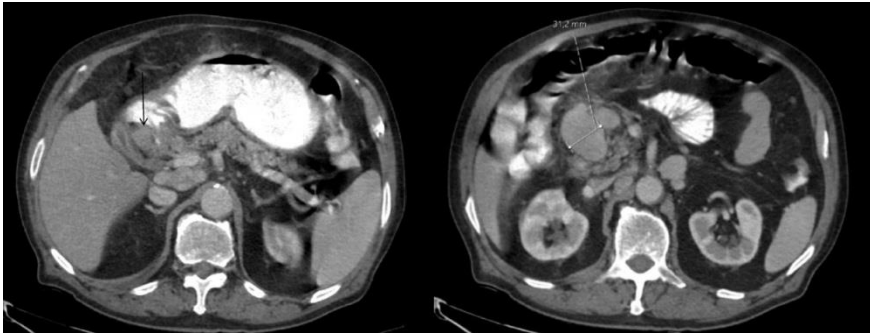
Resim 5: Aksiyel kontrastlı BT'de 3 farklı seviyeden alınan görüntülerde mide duvarında diffüz kalınlaşma (Linitis plastika) görülüyor.

BT'nin başlıca amacı T ve N evreleme yapmaktır. Tümörün mural invazyonunu T evresi belirlemektedir (Tablo 1).

Tablo 1 (11): Mural invazyonu tanımlayan T evrelemesi

Evre	Histolojik Görünüm	BT Görünümü
T1a	Lamina propria ya da muscularis mukoza invazyonu	Tümör BT ile saptanamaz
T1b	Submukoza invazyonu	Mukozal kalınlaşma ve kontrastlanma
T2	Muscularis propria invazyonu	Submukozal hipodens çizginin kaybı
T3	Subserozal konnektif doku invazyonu	Korunmuş gastrik dış kontur Gastrik dış kontur keskinliğinde hafif azalma ve perigastrik hafif kirlenme Perigastrik ligamanlar boyunca nodüler yumuşak doku kalınlaşması
T4a	Serozal yüzeyin (visseral periton) tutulumu	Serozal yüzeylerde nodüler ve irregüler kalınlaşma ve peritoneal yağ doku invazyonu
T4b	Komşu organ uzanımı	Komşu organlara yayılım

Bölgesel lenf nodu tutulumuna göre yapılan N evrelemesinde, N1'de 1-2 lenf nodu, N2'de 3-6 lenf nodu, N3a'da 7-15 lenf nodu, N3b'de 16'dan fazla lenf nodu tutulmuştur. Hepatoduodenal lenf nodu tutulumu güncel sınıflamada bölgesel lenf nodu kabul edilmiştir. BT'de lenf nodu metastazlarının tanısında boyut, şekil ve kontrastlanma paterni dikkate alınmaktadır [11]. Kısa aksı 8-10 mm'nin üzerinde, yuvarlak, santral nekrozu olan, belirgin ya da heterojen kontrast tutan lenf nodları malign olarak kabul edilmektedir (Resim 6) [12]. Mide kanserleri raporlanırken lezyonun tutulum yeri (üst-orta-alt 1/3), karakteri (tıkayıcı ya da ülser), perigastrik organların tutulumu ve vasküler yapılar ile ilişkisi belirtilmelidir [11].



Resim 6: Mide antrumunda fokal duvar kalınlaşması (siyah ok) ve inferior komşuluğunda kısa aksı artmış yuvarlak şekilli lenfadenopatiler izlenmektedir. Ayrıca bu alanda perigastrik yağ dokuda kirlenme mevcuttur.

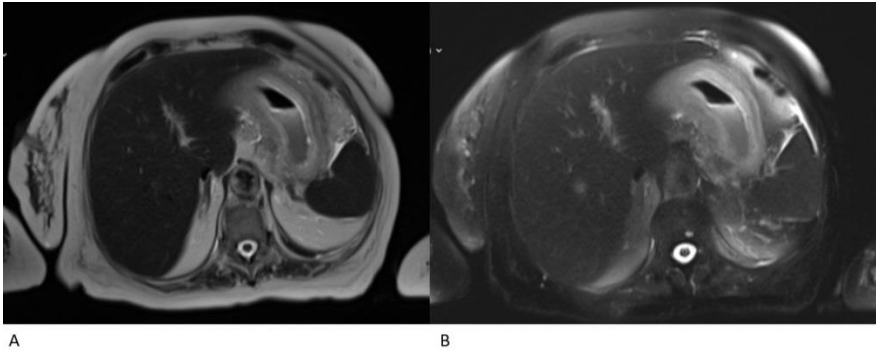
Sanal Gastroskopi

Sanal gastroskopi (SG) 3 boyutlu endolüminal görüntülerin, endoskopiye benzer şekilde simüle edilmesi ile oluşur. SG hava ile şişirilmiş mideden alınan görüntülerin, iş istasyonlarında işlenmesi sonucu oluşturulur. SG, aksiyel ve MPR görüntülerle karşılaştırıldığında, erken mide kanseri tespitinde daha yüksek doğruluk oranına sahiptir [8]. SG'nin avantajı, non invaziv olması ve endoskopi ile gösterilmesi zor olan bölgelerin görüntülenmesidir. Dezavantajları ise radyasyon maruziyeti ve histolojik örnekleme yapılamamasıdır.

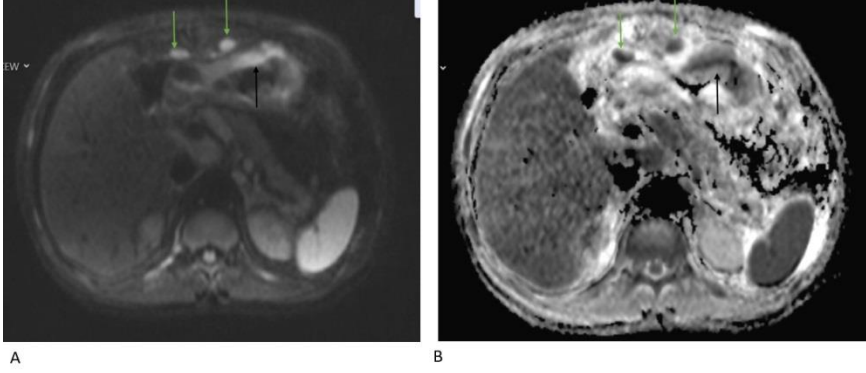
Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, BT'den daha iyi yumuşak doku kontrastı sağlar. Fakat hareket artefaktlarından etkilenmesi (solunum, peristaltizm) ve uzun süre nefes tutmayı gerektirmesi nedeniyle, ince bağırsak dışında gastrointestinal sistem görüntüleme için kullanımı sınırlı olmuştur. Daha az nefes tutmayı gerektiren hızlı sekansların geliştirilmesi ve intravenöz kontrast maddelerin kullanımı gibi gelişmeler, MRG ile abdominal organların görüntülenmesini mümkün kılmıştır. MRG çekiminde, gastrik peristaltizmi azaltmak için skopolamin verilir. Ayrıca mide havasına ve hasta solunum hareketine bağlı artefaktları azaltmak için de mide boşluğunu içme suyu ve oral kontrast madde (800-1000 mL) ile doldurarak hızlı sekanslar alınır. MRG'nin mide duvar katmanlarını daha iyi göstermesi, mide kanserinin T evrelemesi açısından umut vadetmektedir [8].

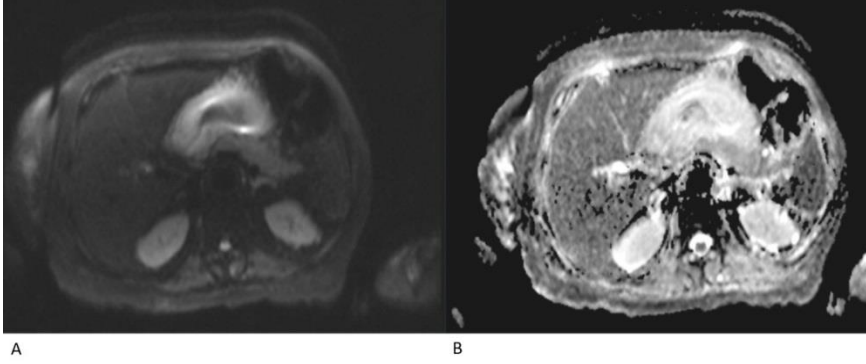
Mide kanseri için temel MRG sekansları T1 ve T2 ağırlıklı hızlı spin eko sekanslarıdır (Resim 7). Bununla birlikte difüzyon ağırlıklı görüntüler ve dinamik kontrastlı seriler alınır. Difüzyon görüntülerinde $b=0$ ile $b=1000$ arasında b değerleri alınır. b değeri arttıkça, patolojik dokuların difüzyon kısıtlama oranları artar ve normal dokudan ayrımı kolaylaşır (Resim 8,9) [13].



Resim 7: Diffüz mide duvar kalınlığı olan (Linitis plastika) T1A (A) ve T2A (B) görüntüler



Resim 8: b 800 değerinde difüzyon görüntüleme (A) ve ADC haritasında (B) mide korpusdaki duvar kalınlaşmasında (siyah ok) ve komşuluğundaki lenf nodlarında (kırmızı ok) kısıtlanmış difüzyonu göstermektedir.



Resim 8: b 800 değerinde difüzyon görüntüleme (A) ve ADC haritasında (B) diffüz kalınlaşmış mide duvarında difüzyon kısıtlaması izlenmemektedir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda MRG'nin preoperatif evrelemede, T evreleme için %71,4-88, nodal tutulum için %52-55 arasında değişen bir doğruluğa sahip olduğu görülmüştür [13]. Bir çalışmada MRG'nin lenf nodu tutulumunu, MDT'den daha iyi tespit ettiği gösterilmiştir [14]. Ayrıca yapılan 2 çalışmada T1 ve T2A görüntülerine, difüzyon ağırlıklı görüntüler eklenerek yapılan kombine değerlendirilmede, T evrelemede birinde %5, diğerinde %7 oranında doğruluk payının arttığı gösterilmiştir. N evrelemede ise birinde %6, diğerinde %13 oranında doğruluk payı artışı olmuştur [15,16]. Bu sonuçlardan anlaşılacağı üzere difüzyon görüntüleme nodal evrelemede doğruluğu artıran önemli bir sekanstir.

Yapay Zeka

Derin öğrenme ve radyomiks kullanılarak yapılan yapay zeka, son yıllarda çığır açan bir gelişme olmuştur. Radyomiks, tıbbi görüntülerden kantitatif özellikleri çıkarmayı sağlayan, gelişmekte olan non invaziv bir tekniktir. Bu uygulama ile kanser

hastalarında, histolojik sınıflandırmanın tahmini, lenf nodu metastazı, tedavi yanıtı ve prognoz tayininde büyük gelişmeler beklenmektedir. Bu yöntemle insan gözünün ayırt edemediği kantitatif verilerin değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Yapay zeka kullanılarak, mide kanserlerinin, TNM evrelemesi, ayrıtı tanıması, tedavi cevabı ve prognozu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır [17,18]. Gelecekte diğer kanserlerde olduğu gibi mide kanserinde de yapay zekanın rolü artacaktır.

SONUÇ

Mide kanseri, dünyada sık görülen bir kanser olup, kanserden ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır. Mide kanserinin erken tanı ve tedavisi, beklenen yaşam süresinde artış sağlamaktadır. Bu nedenle mide kanserinin erken tanısı önem arz etmektedir. Erken tanıda ise radyoloji önemli bir yer tutmaktadır. Radyolojik tetkik sayısı her geçen gün artmaktadır. Farklı nedenlerle yapılmış çekimlerde, insidental saptanacak erken mide kanseri, kişinin yaşam süresine önemli bir katkı sağlayacaktır. Bu nedenle mide kanserinin görüntüleme bulgularının iyi bilinmesi ve bu konuda artan bilinç, birçok olgunun erken yakalanmasına olanak sağlayacaktır.

Biz de bu çalışmada mide kanseri ile ilgili bilgi seviyesinin artmasını amaçladık. Mide kanserinin görüntülenmesinde birçok radyolojik modalite kullanılmakta olup, hepsiyle ilgili detaylı bilgiler vermeye çalıştık. BT, mide kanseri evrelemesinde rutin kullanıma girmiş durumdadır. MRG'nin kullanımı ise gittikçe artmakta olup rutin protokole girmesi için bu alanda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sanal gastroskopinin kullanımı da süreç içerisinde artacak gibidir. US ise kişi bağımlı olup, iyi bir elde, doğru teknikle çok iyi sonuçlar verebilir. US'nin avantajları noninvaziv olması ve radyasyon içermemesi olup, gelecekte US ile yapılacak çalışmalarda kolaylık sağlayacaktır. Yapay zeka ise tüm tıp alanlarında bir çığır açmış olup, gelecekte tüm alanlarda yaygın kullanıma girecek gibidir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. Güneş YC, Çifçi BE, Ökten RS. Mide kanserinde radyolojik tanı. Coşkun F, Dinç T, editörler. Mide Kanseri ve Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.20-4.
3. Rubesin SE, Levine MS, Laufer I. Double-contrast upper gastrointestinal radiography: a pattern approach for diseases of the stomach. Radiology.2008;246(1):33-48.
4. Perlas A, Chan VW, Lupu CM, Mitsakakis N, Hanbidge A. Ultrasound assessment of gastric content and volume. Anesthesiology. 2009;111(1):82-89.
5. Deslandes, A, Medsono G. Sonographic demonstration of stomach pathology: Reviewing the cases. Australasian Journal of Ultrasound in Medicine. 2013;16: 202-209.

6. Liu Z, Guo J, Wang S, et al. Evaluation of transabdominal ultrasound after oral administration of an echoic cellulose-based gastric ultrasound contrast agent for gastric cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:932.
7. Zheng XZ, Zhang LJ, Wu XP, Lu WM, Wu J, Tan XY. Oral Contrast-Enhanced Gastric Ultrasonography in the Assessment of Gastric Lesions: A Large-Scale Multicenter Study. *J Ultrasound Med*. 2017;36(1):37-47.
8. Hallinan JT, Venkatesh SK. Gastric carcinoma: imaging diagnosis, staging and assessment of treatment response. *Cancer Imaging*. 2013;13(2):212-227.
9. Tsurumaru D, Miyasaka M, Muraki T, et al. Histopathologic diversity of gastric cancers: Relationship between enhancement pattern on dynamic contrast-enhanced CT and histological type. *Eur J Radiol*. 2017;97:90-95.
10. Missirolti C, Singh A.K. "Mide: Tümöral Hastalıklar" Nural M.S, çev. Danacı M, editör. *Abdominal Radyoloji Esaslar*. 1. Baskı. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2017. p.54-65.
11. Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. p.1-1032.
12. Lim, Joon Seok et al. "CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy." *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* vol. 26,1(2006): 143-56.
13. Zhang Y, Yu J. The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Diagn Interv Radiol*. 2020;26(3):176-182.
14. Arslan H, Fatih Ozbay M, Calli I, et al. Contribution of diffusion weighted MRI to diagnosis and staging in gastric tumors and comparison with multi-detector computed tomography. *Radiol Oncol* 2017; 51:23-29.
15. Caivano R, Rabasco P, Lotumolo A, et al. Gastric cancer: The role of diffusion weighted imaging in the preoperative staging. *Cancer Invest* 2014; 32:184-190.
16. Jang KM, Kim SH, Lee SJ, Lee MW, Choi D, Kim KM. Upper abdominal gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MRI for the detection of gastric cancer: Comparison with two-dimensional multidetector row CT. *Clin Radiol* 2014; 69:827-835.
17. Wang Y, Liu W, Yu Y, et al. CT radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in gastric cancer. *Eur Radiol*. 2020;30(2):976-986.
18. Qin Y, Deng Y, Jiang H, Hu N, Song B. Artificial Intelligence in the Imaging of Gastric Cancer: Current Applications and Future Direction. *Front Oncol*. 2021;11:631686.

MİDE KANSERİ TANI VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL VE GELECEKTEKİ NÜKLEER TIP UYGULAMALARI

Current Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer and Future Applications of Nuclear Medicine

Zekiye Hasbek

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-8119-3363

ÖZET

PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi), pozitron yayan radyofarmasötiklerin vücut içerisindeki dağılımını belirleyen ve bunu üç boyutlu tomografik olarak görüntüleyen sistemdir. Tümör dokularının yüksek glukoz kullanımı nedeniyle de tümör dokusu içerisinde diğer dokulara göre çok daha yüksek düzeyde tutulumu, PET görüntülemenin temelini oluşturmaktadır. Tümör dokusunda diğer dokulara göre daha yüksek düzeyde elde edilen SUV değerleri mide kanserlerinde olduğu gibi birçok kanser türünde malign dokuların ayırıcı tanısında ve tedaviye metabolik olarak yanıtın değerlendirilmesinde kolaylık sağlamaktadır. Nükleer Tıpta gelişmeler yalnızca görüntüleme basamağında olmayıp, radyonüklid tedavilerin de gitgide yaygınlaştığı günümüzde, mide kanserinin tedavisi için üzerinde çalışılan radyonüklid tedavi konularından da kısaca bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: FDG; Mide kanseri; PET/BT

ABSTRACT

PETCT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) is a system that determines the distribution of positron-emitting radiopharmaceuticals in the body and displays it three-dimensionally tomographically. Due to the high glucose use of tumor tissues, the involvement of tumor tissues at a much higher level than other tissues forms the basis of PET imaging. SUV values obtained at higher levels in tumor tissue than in other tissues provide convenience in the differential diagnosis of malignant tissues in many cancer types as well as in gastric cancer and in the evaluation of metabolic response to treatment. The developments in nuclear medicine are not only at the imaging stage, but also the radionuclide treatment subjects that are being studied for the treatment of gastric cancer will be briefly mentioned.

Keyword: FDG; Gastric cancer; PET/CT

GİRİŞ

Mide kanserleri, dünya geneli dikkate alındığında en sık görülen malign kanser olup, kansere bağlı ölümlerde 3. sırada yer almaktadır [1]. Erken evre mide kanserlerinde bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile birlikte midenin cerrahi rezeksiyonu, uzun dönem survey veya tam kür açısından en geçerli tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle doğru evreleme, tedavi basamaklarının belirlenmesindeki en önemli adımdır. Bu bölümde amacımız, mide kanserlerinin evrelemesinde Nükleer Tıbbin, özellikle de onkolojik görüntüleme çok önemli bir yere sahip olan PET/BT'nin yerini değerlendirmektir. Nükleer Tıpta gelişmeler yalnızca görüntüleme basamağında olmayıp, radyonüklid tedavilerin de gitgide yaygınlaştığı günümüzde, mide kanserinin tedavisi için üzerinde çalışılan radyonüklid tedavi konularından da kısaca bahsedilecektir.

1895'te X ışınlarının farkedilmesi ile başlayan radyasyonun keşfi, radyasyonun sağlık alanında kullanımının da temelini oluşturmuştur. Onkolojik olarak radyasyonun sağlık alanında kullanımının önünün açılması ise asıl olarak 1934'de Irène Joliot-Curie ve Frédéric Joliot-Curie'nin yapay radyoaktiviteyi ve pozitronun beta bozunumunu keşfetmeleri ile başlamıştır. Onkolojide Nükleer Tıp'ın kullanımı ilk olarak 1940'lı yıllarda radyoaktif iyotun kullanımıyla başlamış ve gelişimi hızla devam etmiştir. 1953 yılında Hal Anger tarafından geliştirilen Gama Kamera sistemleri ile görüntüleme alanında gelişimine devam eden Nükleer Tıp, 1990'lı yıllardan itibaren PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi) ve PET/MR (Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans) görüntülemelerle günümüzde tümör dokusunun anatomik detaylarının yanı sıra metabolik ve işlevsel özellikleri konusunda bilgi veren üst düzey görüntüleme teknikleri ile hizmet vermektedir. Nükleer Tıp, görüntüleme alanındaki gelişmelerin yanı sıra özellikle onkoloji alanında olmak üzere, radyasyon etkisinden faydalanılarak kanser tedavi alanındaki gelişimine de hızla devam etmektedir.

PET (Pozitron Emisyon Tomografisi), pozitron yayan radyofarmasötiklerin vücut içerisindeki dağılımını belirleyen ve bunu üç boyutlu tomografik olarak görüntüleyen sistemdir. Günümüzde BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile entegre sistemler (PET/BT) olarak kullanılıyor olması, en çok kullanım alanı olan onkolojik uygulamalarda tümör dokusunun hem metabolik karakterinin belirlenmesini sağlarken, hem de anatomik olarak veriler elde edilmesini sağlamaktadır. Metabolik olarak elde edilen bilgi sayesinde henüz yapısal bozuklukların oluşmadığı dönemlerde bile metabolik değişikliklerin saptanabilmesine imkân sağlamaktadır. Kanser hücrelerinin enerji olarak glukozu kullanmasını temel olarak geliştirilmiş olan Flor-18 ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) bileşiği günümüzde onkolojik olarak en sık kullanılan radyofarmasötiktir. FDG bir glukoz analogudur ve tıpkı glukoz gibi heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfat'a fosforile edilir. Ancak glukozdan farkı glukoz döngüsünün diğer basamaklarına katılmayıp doku içerisinde birikmesidir. Tümör dokularının yüksek glukoz kullanımı nedeniyle de tümör dokusu içerisinde diğer dokulara göre çok daha yüksek düzeyde tutulumu, PET görüntülemenin temelini oluşturmaktadır. PET görüntülemeden elde edilen SUV (standardize uptake değe-

ri) değeri, verilen radyoaktivitenin birim hacim başına olan ve tüm vücut hacmine göre standardize edilmiş, semikantitatif bir parametredir. Tümör dokusunda diğer dokulara göre daha yüksek düzeyde elde edilen SUV değerleri mide kanserlerinde olduğu gibi birçok kanser türünde malign dokuların ayırıcı tanısında ve tedaviye metabolik olarak yanıtın değerlendirilmesinde kolaylık sağlamaktadır. PET/BT tanı dışında tedavi yanıtlarının belirlenmesinde, tümörün metabolik cevabının ayrıca nüksün değerlendirilmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. FDG'nin tutulumu tüm gastrointestinal sistemde değişiklik göstermektedir. Midede FDG tutulumu genellikle düşük düzeydedir. Midedeki artmış FDG tutulumu mide kanseri dışındaki gastrit veya lenfoma gibi diğer etiyolojilere sekonder olabilir ki bu durumlar PET/BT'nin önemli tuzaklarıdır.

FDG dışında mide kanserinin görüntülemesinde kullanılan ancak henüz rutin uygulamalara girmemiş olan bazı radyofarmasötikler de deneysel ve klinik olarak kullanılmaktadır. Bunlardan günümüzde en popüler olanı Ga-68 FAPI (fibroblast aktivasyon protein inhibitörü) ile yapılan PET/BT incelemeleridir. Fibroblast aktivasyon proteini (FAP) neredeyse tüm normal dokularda düşük ancak kanser dokusunda yüksek düzeyde tutulum gösteren bir yapıdadır. Bu nedenle hem tanısal hem de tedavi açısından ilgi çekicidir. FAP, ekstraselüler matriksin modülasyonu için kompleks bir rol oynar. Heidelberg grubunun 80 hastada yaptığı çalışmasında, 28 farklı kanser türünde FAPI tutulum düzeyleri yüksek bulunmasına rağmen, primeri bilinmeyen sarkom, kolanjiokarsinom, özefagus, meme ve akciğer kanserlerinde daha yüksek oranda tutulduğu gözlenmiştir [2]. Başka bir çalışmada da pankreatik, hepatik (kolanjiokarsinom ve hepatoselüler karsinom), sarkom, özefagal ve mide kanserlerinde [68Ga] Ga-DOTA-FAPI-04'ün hem primer tümörde hem de metastazlarda yüksek düzeyde tutulumu olduğu tespit edilmiştir [3]. Koerber ve ark. 22 alt gastrointestinal sistem tümörlü hastada yaptıkları klinik çalışmada, primer ve metastatik tümörleri tespit etmede oldukça etkin olduğunu rapor etmişlerdir [4]. FAPI için uptake süresinin kısa olması ve aç kalınması gerek olmamasının da kişiselleştirilmiş tedaviler için hedef olabileceğini vurgulamışlardır. Şahin ve ark. çalışmasında da gastrointestinal sistem tümörlerinden gelişen karaciğer metastazlarının tespitinde Ga-68 FAPI ile PET/BT'nin 18F-FDG PET/BT'ye göre duyarlılığı oldukça yüksek oranda bulunmuştur [5]. Ayrıca 18F-FDG PET/BT'nin duyarlılığının düşük olduğu özellikle mide kanseri sonrası gelişen peritoneal karsinomatosis değerlendirilmesinde [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04'ün etkinliğinin yüksek olduğu son yapılan çalışmalarla desteklenmiştir [6].

Mide kanserine spesifik bir antijen olan MG7 ayrıca, PD-1 (programmed death-1), CDH17 (cadherin-17), HER2 ve HER3 (human epidermal growth factor receptors 2 ve 3), HGF1 (hepatocyte growth factor) ve MET (mesenchymal-epithelial transition) gibi antijenik yapıların da PET/BT görüntülemesinde kullanılması ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir [7].

Mide kanserlerinin tanısında 18F-FDG PET/BT'nin rutinde yeri yoktur. Ancak PET/BT yapılan hastalarda %60-94 oranında primer tümör doğru olarak tespit edile-

bilmektedir [8]. İleri evre tümörlerde (T3/T4), FDG tutulumunun T1/T2 evreye göre daha yüksek olduğu da bilinmektedir [9]. Ancak 18F-FDG PET/BT'nin diffüz ve müsinoz tip mide tümörlerindeki doğruluğu düşüktür [10]. Mide kanserinin bu alt gruplarında SUVmax değerinin düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Avrupa kılavuzlarında mide kanserinde rutin görüntüleme önerilmemektedir. Bu kılavuza göre bazı seçilmiş vakalarda occult metastazların tespit edilmesinde kullanılabilir [11]. Bununla birlikte literatürde mide kanserlerinin evrelemesinde PET/BT'nin kullanımının avantajları ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Findlay ve ark. [12]'nin BT'ye göre metastatik olmayan 279 mide kanseri hastasında yaptığı çalışmasına göre, hastaların %80'inde primer tümör dokusunda FDG tutulumunun olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların %7.2'sinde öncesinde bilinmeyen ve raporlanmayan metastaz tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmanın verilerine göre, FDG tutulumu gösteren lenf nodu metastazı olan hastalarda erken rekürrens ve ölüm oranları daha yüksek olarak bulunmuştur. Brenkman ve ark. [13] çalışmasına göre, PET/BT ile beraber laparoskopik evreleme yapılan lokal ileri mide kanserli hastaların % 27'sinde tedavi rejiminin değiştiği tespit edilmiş ve gereksiz tedavi uygulamalarının sağlık hizmeti sistemlerine oldukça katkısı olduğu rapor edilmiştir.

Erken mide kanserlerinde lenf nodu metastaz oranları %2-20 arasındadır [14]. Midenin oldukça kompleks bir lenfatik sistemi olup, hem BT hem de PET/BT'de lenf nodu metastazlarının tespit edilmesinde güçlükler vardır. Yamamoto ve ark. [15] yalnız BT ile yapılan evrelemede lenf nodu metastazını tespit etmede sensitiviteyi % 44.4, spesifiteyi % 93.4 olarak bulmuşlardır. PET/BT'nin nodal metastazların tespitindeki yeri ile ilgili veriler değişkenlik göstermekle birlikte lenf nodu metastazlarının tespitinde spesifitesinin yüksek olduğu görülmektedir. Bosch ve ark. [16] çalışmasında ise sensitivite %40 kadarken, spesifite %73 olarak bulunmuştur. Zhang ve ark. [17] çalışmasına göre sensitivite % 49 kadarken, spesifitesi %93 olarak bulunmuştur. Aslında lenfatik evreleme asıl olarak erken evre mide kanserlerinin cerrahisi sırasında yapılmaktadır. Bazı dezavantajları (enjeksiyon sonrası hızlı geçiş olması, yoğun yağ dokularında görünümün azalması, mavi boyaya karşı alerji gibi) olmasına rağmen sentinel lenf nodunun belirlenmesinde günümüzde en sık kullanılan tetkik mavi boyadır. İndosiyenin yeşilinin de özellikle T1 evre mide kanserlerinde yüksek doğrulukla sentinel lenf nodunu tespit ettiği bilinmektedir [18]. 2002'de Kitagawa ve ark. [19] mide kanserlerinde sentinel lenf nodunun tespitinde radyoizotop (Tc-99m-tin kolloid) kullanımını önermiştir. Huang ve ark. [20]'nin yaptığı bir metaanalize göre, radyokolloid görüntüleme ile beraber mavi boya veya indosiyenin yeşilinin sentinel lenf nodunun belirlenmesindeki doğruluğu yüksektir.

Uzak metastazların değerlendirilmesinde özellikle karaciğer ve akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde PET/BT'nin doğruluğu oldukça yüksek düzeyde olmakla birlikte, mide tümörlerinde peritoneal metastazların değerlendirilmesinde sensitivitesi düşüktür (~%50) [21].

NCCN kılavuzuna göre perioperatif kemoterapi veya perioperatif kemoradyasyon yapılacak olan, klinik olarak endike hastalarda 18F-FDG PET/BT önerilmektedir [10]. Ayrıca tedavi sonrası değerlendirilmede ve yeniden evrelemede de endikedir. Harada ve ark. [22]'nin çalışmasına göre, yüksek SUVmax değerleri olan mide kanserli hastalarda kemoterapiye duyarlılık ve tedaviye tam yanıt oranları daha yüksektir. Aynı çalışmada taşlı yüzük hücreli kanserlerin tedaviye kısmen daha dirençli olduğu bulunmuştur. Yoo ve ark. [23] çalışmasında palyatif kemoterapi uygulanan mide kanserli hastalarda, metabolik olarak yanıtli hastaların aynı zamanda progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalımları da daha yüksek oranda bulunmuştur.

Sonuç olarak 18F-FDG PET/BT mide kanserlerinin tanı sonrası evreleme, tedavi yanıtları ve nüksün değerlendirilmesinde ve prognozu öngörmeye en etkili görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Mide Kanseri Tedavisinde Nükleer Tıp

Mide kanserleri kanserden ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer alan ve son evre tümörlerde beklenen yaşam süresinin bir yıldan daha az olduğu tümörlerdir [24]. Erken evre kanserlerde radikal cerrahi endike iken, ileri evrede asıl tedavi kemoterapidir. Son zamanlarda FDA tarafından da onay alan HER2 (Trastuzumab) veya VEGFR 2'ye (Ramucirumab) karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar da palyatif tedavi basamağında yerini almıştır [25]. En yeni tedaviler olarak, tremelimumab (anti-CTLA-4), avelumab (anti-PD-L1), durvalumab (anti-PD-L1) ve relatlimab (anti-LAG3) içeren immun kontrol noktası inhibitörleri (Immune checkpoints inhibitors-ICIs) gibi immunterapiler de geliştirilmiş olmasına rağmen tedavi etkinlikleri beklenen düzeyde olmamıştır [26].

Tiroid ve prostat kanserleri ile nöroendokrin tümörlerde yaygın olarak kullanılan radyonüklid tedaviler olmasına rağmen mide kanseri tedavisinde henüz rutinde kullanılan bir radyonüklid tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte moleküler radyonüklid tedavi çalışmaları devam etmektedir. Radyonüklid tedavilerde (RNT) dokuya özgü tümör biyobelirteçlerine karşı peptitler, antikorlar ve bazı küçük moleküller gibi (steroidler, hormonlar, nörotransmitterler gibi) hedef ajanlar kullanılır. Günümüzde kullanılan radyonüklid tedavilerin çoğunda beta partikülleri kullanılmaktadır. Son zamanlarda alfa partikülleri kullanılan tedaviler üzerindeki çalışmalar da hız kazanmıştır. Mide kanserinde RNT ile ilgili ilk çalışmalardan biri Meyer ve ark. [27]'na ait olup, 131I-A5B7 anti-karsinoembriyonik antijen (CEA) antikor (131I-A5B7) ile yapılan çalışmadır. Ancak ciddi miyelosupresif etki gösterdiği rapor edilmiştir. 131I-2PEG-(GEP11)3'nin etkili bir antiangiogenik olduğu, ancak I-131'in SPECT görüntüleme için rezolüsyonunun yetersiz olması nedeniyle teranostik uygulamalar için yetersiz kalacağı düşünülmektedir [28]. Ancak 131I-2PEG-(GEP11)3 ile yapılan çalışmada ciddi bir hepatik ve renal toksisite gelişmemiş olması ve yaşam süresinde 75.5 gün uzama sağlaması umut verici olmuştur [29]. Gudkov ve ark. [30]'nin bir derlemesinde mide kanserlerinde Faz III çalışması devam eden Theragin (Pemtumomab)'dan bahsedilmektedir. Bu ilaç müsin MUC1'e karşı monoklonal

fare antikoronun Y90 (yitrium-90) ile birleştirilmesi ile geliştirilmiştir. Ancak bu çalışmanın klinik verileri ile ilgili literatürde herhangi bir veriye rastlanamamıştır. Radyonüklid tedavilerle ilgili diğer bir hedef HER2 (Human epidermal growth factor receptor2) reseptörüdür. Westerlund ve ark. [31] HER2 reseptörünün affibody bazlı peptid nükleik asit aracılı ve Lu-177 ile işaretli, hedeflenmiş tedavi uygulamasının sağ kalımı uzattığı fare deneyleri ile çalışılmıştır. Ray ve ark [32] da Lu-177 ile işaretli trastuzumab'ın, HER2 pozitif ve yaygın peritoneal hastalığın tedavisi için etkin olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada 2 farklı hedefleme ajanı kullanılmış olup, birincil hedefleme ajanı, ZHER2:342-SR-HP1 ile sonuçlanan bir 15-mer PNA zincirine (Hibridizasyon Probu 1, HP1) konjuge edilmiş bir anti-Her2 afibody molekülü ZHER2:342'den oluşur. İkincil ajan, tamamlayıcı bir 15-mer PNA zinciridir (Hibridizasyon Probu 2, HP2). Her iki molekülde de radyometallerle etiketleme için bir DOTA şelatörü kullanılmıştır. 68Ga-HP2 (Hibridizasyon proteini2) kullanılarak yapılan görüntülemenin, yüksek ve düşük HER2 ekspresyonuna sahip tümörler arasında iyi ayırım sağladığı, terapötik muadili olarak Lu-177-HP2'nin de tedavide etkin olacağı belirtilmektedir [33].

Umarız ki, mide kanseri hücrelerine bağlanan yeni spesifik peptidler bulmak ve hedefe yönelik radyonüklid tedavilerin geliştirilmesi mümkün olur.

KAYNAKLAR

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394-424.
- 2- Kratochwil, C., Flechsig, P., Lindner, T., Abderrahim, L., Altmann, A., Mier, W., ... & Giesel, F. L. (2019). 68Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(6), 801-805.
- 3- Chen, H., Pang, Y., Wu, J., Zhao, L., Hao, B., Wu, J., ... & Wu, H. (2020). Comparison of [68 Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 and [18 F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 47(8), 1820-1832.
- 4- Koerber, S. A., Staudinger, F., Kratochwil, C., Adeberg, S., Haefner, M. F., Ungerechts, G., ... & Giesel, F. L. (2020). The role of 68Ga-FAPI PET/CT for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract: first clinical experience. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(9), 1331-1336.
- 5- Şahin, E., Elboga, U., Celen, Y. Z., Sever, O. N., Cayırlı, Y. B., & Cimen, U. (2021). Comparison of 68Ga-DOTA-FAPI and 18FDG PET/CT Imaging Modalities in the Detection of Liver Metastases in Patients with Gastrointestinal System Cancer.
- 6- Zhao, L., Pang, Y., Luo, Z., Fu, K., Yang, T., Zhao, L., ... & Chen, H. (2021). Role of [68 Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [18 F]-FDG PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(6), 1944-1955.

- 7- Mandleywala, K., Shmuel, S., Pereira, P. M., & Lewis, J. S. (2020). Antibody-Targeted Imaging of Gastric Cancer. *Molecules*, 25(20), 4621.
- 8- Tang, L., Wang, X. J., Baba, H., & Giganti, F. (2020). Gastric cancer and image-derived quantitative parameters: Part 2—a critical review of DCE-MRI and 18 F-FDG PET/CT findings. *European radiology*, 30(1), 247-260.
- 9- Beng, A. K., & Pelak, M. J. (2021). 18 The application of F-FDG-PET/CT in gastric cancer staging and factors affecting its sensitivity. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*.
- 10- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer. NCCN Guidelines version 3.2020.
- 11- Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 27, v38-v49.
- 12- Findlay, J. M., Antonowicz, S., Segaran, A., El Kafsi, J., Zhang, A., Bradley, K. M., ... & Middleton, M. R. (2019). Routinely staging gastric cancer with 18 F-FDG PET-CT detects additional metastases and predicts early recurrence and death after surgery. *European radiology*, 29(5), 2490-2498.
- 13- Brenkman, H. J., Gertsen, E. C., Vegt, E. D., van Hillegersberg, R., van Berge Henegouwen, M. I., Gisbertz, S. S., ... & Ruurda, J. P. (2018). Evaluation of PET and laparoscopy in STAgng advanced gastric cancer: a multicenter prospective study (PLASTIC-study). *BMC cancer*, 18(1), 1-7.
- 14- Wei, J., & Bu, Z. (2020). Sentinel lymph node detection for gastric cancer: Promise or pit-fall?. *Surgical oncology*, 33, 1-6.
- 15- Yamamoto, A., Kawaguchi, Y., Shiraishi, K., Akaike, H., Shimizu, H., Furuya, S., ... & Ichikawa, D. (2019). The impact of histological type on the accuracy of preoperative N staging in patients with gastric cancer. *World journal of surgical oncology*, 17(1), 1-5.
- 16- Bosch, K. D., Chicklore, S., Cook, G. J., Davies, A. R., Kelly, M., Gossage, J. A., & Baker, C. R. (2020). Staging FDG PET-CT changes management in patients with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 47(4), 759-767.
- 17- Zhang, Z., Zheng, B., Chen, W., Xiong, H., & Jiang, C. (2021). Accuracy of 18 F-FDG PET/CT and CECT for primary staging and diagnosis of recurrent gastric cancer: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(2), 1-1.
- 18- Hiratsuka, M., Miyashiro, I., Ishikawa, O., Furukawa, H., Motomura, K., Ohigashi, H., ... & Koyama, H. (2001). Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery*, 129(3), 335-340.
- 19- Kitagawa, Y., Fujii, H., Mukai, M., Kubota, T., Otani, Y., & Kitajima, M. (2002). Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Journal of British Surgery*, 89(5), 604-608.
- 20- Huang, Y., Pan, M., & Chen, B. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis of Sentinel Lymph Node Biopsy in Gastric Cancer, an Optimization of Imaging Protocol for Tracer Mapping. *World Journal of Surgery*, 1-9.
- 21- Yoshioka, T., Yamaguchi, K., Kubota, K., Saginoya, T., Yamazaki, T., Ido, T., ... & Kanamaru, R. (2003). Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 44(5), 690-699.

- 22- Harada, K., Patnana, M., Wang, X., Iwatsuki, M., Murphy, M. A. B., Zhao, M., ... & Ajani, J. A. (2020). Low metabolic activity in primary gastric adenocarcinoma is associated with resistance to chemoradiation and the presence of signet ring cells. *Surgery today*, 50(10).
- 23- Yoo, S. H., Kang, S. Y., Yoon, J., Kim, T. Y., Cheon, G. J., & Oh, D. Y. (2021). Prospective evaluation of metabolic intratumoral heterogeneity in patients with advanced gastric cancer receiving palliative chemotherapy. *Scientific reports*, 11(1), 1-11.
- 24- Dolcetti, R., De Re, V., & Canzonieri, V. (2018). Immunotherapy for gastric cancer: time for a personalized approach?. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1602.
- 25- Xie, J., Fu, L., & Jin, L. (2020). Immunotherapy of gastric cancer: Past, future perspective and challenges. *Pathology-Research and Practice*, 153322.
- 26- Kwak, Y., Seo, A. N., Lee, H. E., & Lee, H. S. (2020). Tumor immune response and immunotherapy in gastric cancer. *Journal of pathology and translational medicine*, 54(1), 20.
- 27- Meyer, T., Gaya, A. M., Dancey, G., Stratford, M. R., Othman, S., Sharma, S. K., ... & Begent, R. H. (2009). A phase I trial of radioimmunotherapy with ¹³¹I-A5B7 anti-CEA antibody in combination with combretastatin-A4-phosphate in advanced gastrointestinal carcinomas. *Clinical Cancer Research*, 15(13), 4484-4492.
- 28- Ahmadpour, S., Khodadust, F., Hormati, A., & Eivaziatashbeik, K. (2021). Pivotal Role of Peptides in Gastric Carcinoma: Diagnosis and Therapy. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 27(1), 503-525.
- 29- Zhang, J., Hu, H., Liang, S., Yin, J., Hui, X., Hu, S., ... & Ding, J. (2013). Targeted radiotherapy with tumor vascular homing trimeric GEBP11 peptide evaluated by multimodality imaging for gastric cancer. *Journal of Controlled Release*, 172(1), 322-329.
- 30- Gudkov, S. V., Shilyagina, N. Y., Vodeneev, V. A., & Zvyagin, A. V. (2016). Targeted radionuclide therapy of human tumors. *International journal of molecular sciences*, 17(1), 33.
- 31- Westerlund, K., Altai, M., Mitran, B., Konijnenberg, M., Oroujeni, M., Atterby, C., ... & Tolmachev, V. (2018). Radionuclide therapy of HER2-expressing human xenografts using afibody-based peptide nucleic acid-mediated pretargeting: in vivo proof of principle. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(7), 1092-1098.
- 32- Ray, G. L., Baidoo, K. E., Keller, L. M., Albert, P. S., Brechbiel, M. W., & Milenic, D. E. (2012). Pre-clinical assessment of ¹⁷⁷Lu-labeled trastuzumab targeting HER2 for treatment and management of cancer patients with disseminated intraperitoneal disease. *Pharmaceuticals*, 5(1), 1-15.
- 33- Vorobyeva, A., Westerlund, K., Mitran, B., Altai, M., Rinne, S., Sörensen, J., ... & Karlström, A. E. (2018). Development of an optimal imaging strategy for selection of patients for afibody-based PNA-mediated radionuclide therapy. *Scientific reports*, 8(1), 1-10.

MİDE KANSERİ TANISINDA PATOLOJİ

Pathology in The Diagnosis of Stomach Cancer

Tülay Koç

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0001-8612-0238

ÖZET

Mide kanseri, multifaktöriyel etyolojiye sahip genellikle epitelyal kaynaklı dünyada kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedeni olan bir hastalıktır. Epitelyal kaynaklı tümörlerinin çoğunu da adenokarsinomlar oluşturur.

Patolog, makroskopik ve mikroskopik inceleme ile mide kanseri tanısı verir. Makroskopik olarak tümör fungatif, ülserle, infiltratif, lokalize veya diffüz olabilir. Histolojik olarak, farklı alt tipleri mevcuttur. İntratümöral ve tümörler arası farklı alt tipleri içeren heterojenlik olabilir. Mide kanseri için yardımcı spesifik bir boyama olmamak ile beraber küçük biyopsilerde ve metastaz şüphesinde bu tetkikler faydalı olabilmektedir. Mide kanserinde histolojik tip yanı sıra tümörün mide duvarına invazyonunun belirlenmesi prognostik açıdan çok önemlidir. Rezeksiyon materyallerinde, tümör ile ilgili veriler AJCC (Cancer Staging Manual, 8th edition) ve CAP (College of American Pathologists) protokollerine göre düzenlenip patoloji raporu oluşturulur. Tanıya ek olarak klinikopatolojik yaklaşım ile tedaviye yönelik moleküler incelemeler (HER2, MSI gibi) yapılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adenokarsinom; Mide kanseri; Patoloji

ABSTRACT

Gastric cancer is a disease of multifactorial etiology, usually of epithelial origin, which is the third most common cause of cancer-related death in the world. Most of the tumors of epithelial origin are adenocarcinomas.

The pathologist diagnoses stomach cancer with macroscopic and microscopic examination. Macroscopically, the tumor may be fungate, ulcerated, infiltrative, localized, or diffuse. Histologically, there are different subtypes. There may be heterogeneity between intratumoral and intertumor subtypes. Although there is no auxiliary specific staining for gastric cancer, these tests may be useful in small biopsies and in case of suspected metastasis. In gastric cancer, besides the histological type, determining the invasion of the tumor to the stomach wall is very important in terms of prognosis. In resection materials, tumor-related data are arranged according to

AJCC (Cancer Staging Manual. 8th edition) and CAP (College of American Pathologists) protocols and a pathology report is created. In addition to diagnosis, molecular examinations for treatment (such as HER2, MSI) can be performed with a clinicopathological approach.

Keyword: Adenocarcinoma; Gastric cancer; Pathology

GİRİŞ

Mide kanseri (MK), dünyada kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir. MK, genellikle epitelyal kaynaklı neoplazmlardır [1]. Bunların da %90'dan fazlasını adenokarsinomlar oluşturur [2]. Epitelyal dışında mezenchimal, hematolenfoid kökenli tümörler de görülebilir [1].

Etyolojik açıdan multifaktöriyel bir hastalıktır. Vakaların %90'ı sporadiktir ve diğer %10'u ailesel/kalıtısal kaynaklıdır. Çevresel faktörler arasında *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonu, *Ebstein Barr virüsü* (EBV) enfeksiyonu, tütün içimi ve diyet faktörleri yer alır. HP enfeksiyonunun mide kanserlerinin çoğundan, özellikle de kardiya dışı gelişen tümörlerden sorumlu olduğu düşünülmektedir [1,3]. Mide mukozasının kronik enfeksiyonu, atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye yol açmaktadır. HP eradikasyonu, mide kanseri riskini azaltır. Bununla birlikte, riski azaltma derecesi, eradikasyon sırasında atrofik hasarın varlığına, ciddiyetine ve kapsamına bağlıdır. İleri evre gastrik atrofisi olan hastalarda, HP eradikasyonu artık neoplastik ilerleme riskini azaltmayabilir. Kronik HP enfeksiyonunun, mide epitel hücrelerinde DNA mutasyonlarına ve epigenetik değişikliklere neden olduğu varsayılmıştır. cagA-pozitif HP suşları ile enfeksiyon, mide kanseri gelişimi için en güçlü risk faktörüdür. Ayrıca, otoimmün gastrit, yüksek gelirli ülkelerde mide kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilir [1]. Gastrik intestinal metaplazili hastalarda genel popülasyona göre mide kanseri riski 10 kat artmıştır [4].

Tüm mide kanserlerinin %1 - 3'ü, ailesel adenomatöz polipozis (APC mutasyonu), herediter diffüz mide kanseri (CDH1 mutasyonları / heterozigotluk kaybı) ve midenin proksimal polipozisi (GAPPS) gibi kalıtısal genetik yatkınlık bozuklukları ile ilişkilidir [5].

MK için dünya çapında en yaygın histolojik sınıflamalar, prognostik önemi tartışılmalı olsa da Lauren ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamalarıdır [6-8].

MK sınıflandırmasında moleküler profillemeye ayrıca yeni bir bakış açısı sağlamıştır. Kanser Genom Atlası Araştırma Ağı ve Asya Kanser Araştırma Grubu tarafından, (epi)genetik moleküler anormallikler ile ilişkili *EBV-pozitif, Mikrosatellit instabil, Genomik stabil, Kromozomal instabil* dört alt tip önerilmiştir [1].

MK'lerinin % 5-10'u EBV ile ilişkilidir [9,10]. EBV pozitif tümörlerin çoğu histolojik olarak lenfoid stroma veya lenfoepitelyoma benzeri mide kanseridir. Bunlar, PIK3CA ve ARID1A mutasyonlarını, genom çapında hipermetilasyon ve önemli bir immün kontrol noktası düzenleyicisi olan CD274 (PD-L1) geninin amplifikasyonunu gösterir. Mikrosatellit instabil kanserler, MLH1 gibi mismatch repair genlerinin mutasyonları veya promotor metilasyonu karakterlidir. EBV-pozitif olanlar gibi, Mikrosatellit instabil alt

tipi global hipermetilasyon gösterir. Genomik stabil tümörler ağırlıklı olarak diffüz tip histolojiye sahiptir ve daha az sıklıkla genetik aberasyonlar gösterir. RHOA ailesi GTPaz aktive edici proteinleri içeren füzyonlar veya RHOA mutasyonları, genomik olarak stabil kanserlerin bir kısmında gözlenmiştir. Kromozomal instabil tümörler, ERBB2, EGFR, MET ve FGFR2 gibi reseptör tirozin kinaz genlerinin amplifikasyonu dâhil olmak üzere kapsamlı DNA kopya sayısı anormallikleri çoğunlukla intestinal tip histoloji göstermektedir [1].

Patoloji, endoskopik biyopsiler ve büyük (parsiyel/total gastrektomi) rezeksiyon materyallerini değerlendirerek tanıyı verir. Endoskopik biyopsiler küçük olsa da genellikle tanısaldır. Ancak hasta için tüm prognostik verilerin anlaşılmasına imkan tanımaz. Gastrektomi materyalini değerlendirmek dikkat isteyen özellikli bir iştir. İyi bir makroskopik inceleme ve örnekleme, mikroskopik incelemeyi kolaylaştırır.

Kardiya dışı MK'nin en yaygın lokalizasyonu midenin distal kısmıdır [5]. MK'leri, makroskopik olarak fungatif, polipoid, ülser veya infiltratif olarak ayrılır. Mikroskopik olarak ise, Laurén'in 1965 sınıflandırmasına göre intestinal tip ve diffüz tipe ayrılmıştır [1, 11]. Tanı için ülserin ve tabanın kenarlarından en az 7 biyopsi alınmalıdır [4].

Mikroskopik tanı sonrası, rutin patolojide, EBV-encoded small RNA (EBER) için in situ hibridizasyon ile kombine kullanılan mismatch repair proteinleri (MLH1, vb.), p53 ve E-kadherinin immünohistokimyası TCGA (The Cancer Genome Atlas) tarafından önerilen sınıflandırmaya benzer moleküler mide kanseri alt tiplmesi yapılabilir. ACRG (Asian Cancer Research Group), mide kanserlerinin mikrosatellit-instabil, epitelyal-mezenkimal geçiş geni imzalı mikrosatellit stabil (MSS), MSS ve TP53-aktif ve MSS ve TP53-inaktif olmak üzere dört farklı alt tipte sınıflandırılmasını önermiştir [1].

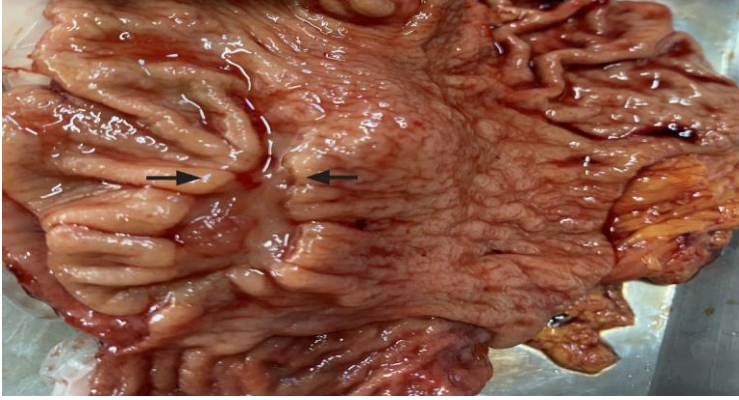
MK'de en önemli prognostik faktörler, tümörün histolojik tipi ve mide duvarına olan invazyonun derinliğidir [11]. Mide kanserinin klinik yönetimi geleneksel histolojiye ve pTNM evrelemesine dayanmaktadır.

MİDE ADENOKARSİNOMU

Mide adenokarsinomu (AK), mide mukozasının glandüler farklılaşma gösteren malign epitelyal neoplazmidir. En sık lokalizasyonu insisura angularistir [1, 4].

Makroskopi:

Erken mide karsinomları makroskopik olarak üç ana tipte alt sınıflara ayrılabilir: 0-I, 0-II, 0-III. İlerlemiş mide karsinomları makroskopik olarak Borrmann sınıflamasına göre fungatif veya ülserle lokalize büyüme paterni gösteren, ülserli veya ülseriz infiltratif büyüme paterni gösteren şeklinde alt sınıflara ayrılır (Resim 1). "Linitis plastika" veya "skiröz karsinom" terimi, mide duvarının kalınlaşması ve sertliği ile sonuçlanan bol miktarda fibröz stroma reaksiyonu olduğunda kullanılmaktadır [1].



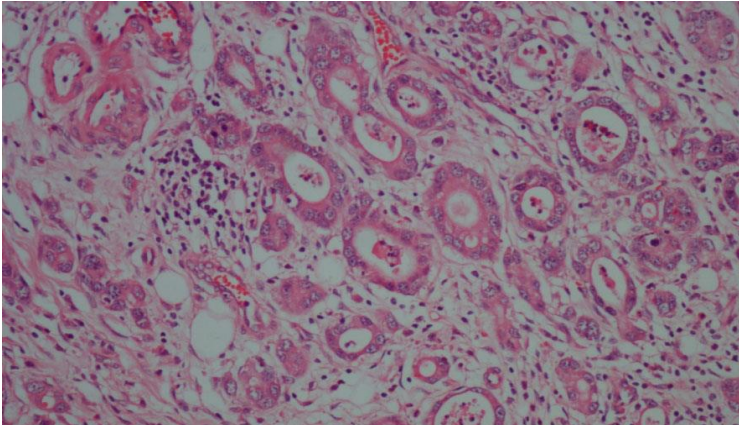
Resim 1. Mide gastrektomi materyalinde makroskopik olarak ülser görünümünde tümör

Histopatoloji:

Histopatolojide en sık kullanılan sınıflandırmalar, Lauren (1965), Nakamura ve ark. (1968), Japon Mide Kanseri Derneği (JGCA) (2017), WHO (2019)'dur [1,11] .

Mide adenokarsinomunun beş ana histolojik alt tipi vardır: Tübüler, papiller, zayıf koheziv (taşlı yüzük ve diğer subtipler), müsinöz ve mikst adenokarsinom. Histolojik fenotipe intratümöral ve tümörler arası heterojenlik olabilir [11].

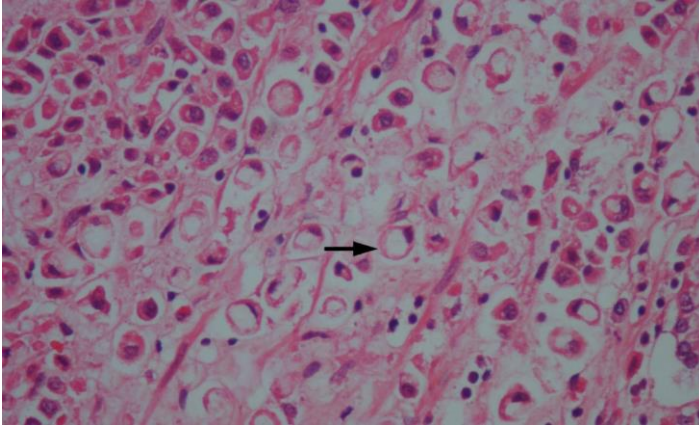
Tübüler adenokarsinom: En yaygın alt tiptir. Farklı çaplarda, genişlemiş veya yarık benzeri dallanma gösteren tübül, asiner yapılardan oluşur (Resim 2). Tümör hücreleri, belirgin intraluminal müsin veya debris içeren, kolumnar, küboidal veya düzleşmiş olabilir. Kardiya/özofagogastrik bölgede tercih edilen berrak hücre alt tipi tanımlanmıştır. Solid yapıları ve zar zor seçilebilen tübülleri olan tümörler bu kategoriye girer. JGCA sınıflandırmasında poorly (solid tip): poorly tanımlanmış (solid) adenokarsinom olarak sınıflandırılırlar [1].



Resim 2. Tübüler adenokarsinom (HEx200)

Papiller adenokarsinom: Mide AK'ların %2,7-9,9'unu oluşturan nadir bir alt tiptir. Genellikle ekzofitik bir büyüme paterni gösterir. Histolojik olarak, fibrovasküler kor çevresinde kolumnar veya küboidal hücrelerle kaplı uzamış parmak benzeri yapılar şeklinde olup yaygın olarak iyi diferansiyedir. Bazı tümörler ayrıca tübüller (tubulopapiller) içerir. Papiller adenokarsinom, iyi diferansiyeli bir tümör olmasına rağmen daha yüksek oranda karaciğer metastazı ve daha kısa sağkalım ile ilişkilidir [1, 11].

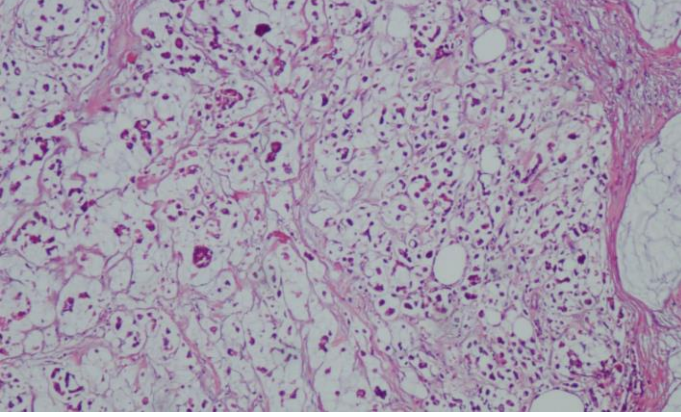
Zayıf koheziv karsinom (taşlı yüzük ve diğer alt tipler): Mide AK'ların %20-54'ünü oluşturur. Zayıf koheziv karsinom, gland formasyonu oluşturmeyen küçük kümeler şeklinde düzenlenmiş veya izole neoplastik hücrelerden oluşur. Taşlı yüzük hücre tipinde veya taşlı yüzük olmayan hücre tipinde olabilir (Resim 3). Taşlı yüzük hücre tipi tümörler, eksantrik yerleşimli nükleus, berrak, globoid sitoplazmik müsin dropletleri gösteren taşlı yüzük hücrelerinden oluşur. Taşlı yüzük hücreleri, dantel benzeri glandüler veya ince mikrotrabeküler patern oluşturabilir. Diğer hücresel alt tipler (taşlı yüzük olmayan hücre tipi), histiyositlere veya lenfositlere benzeyen bazaar nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı pleomorfik zayıf koheziv neoplastik hücrelerden oluşan tümörlerdir [1, 6]. Taşlı yüzük hücresi dâhil olmak üzere farklı hücre tiplerinin karışımı görülebilir. Zayıf koheziv tümörlerde, özellikle submukozaya veya ötesine infiltre olurken belirgin desmoplazi eşlik edebilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomların kemoradyoterapiye duyarlılığı daha düşüktür [6].



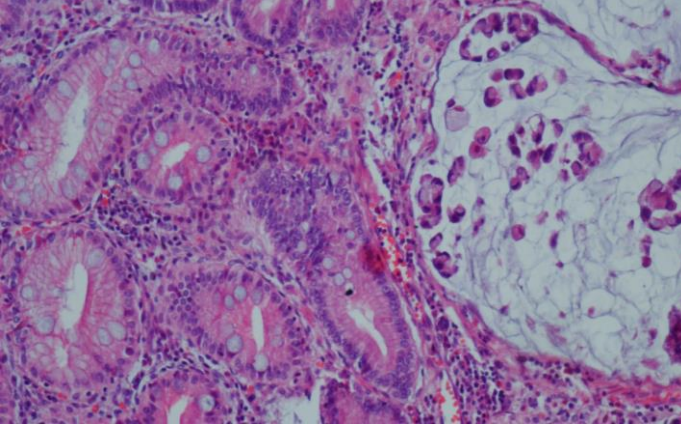
Resim 3. Zayıf koheziv karsinom, taşlı yüzük karsinom tipi (Okun ucunda tipik taşlı yüzük hücresi) (HEx400)

Müsinöz adenokarsinom: Mide AK'ların %2.1-8.1'ini oluşturur. Mikroskopik olarak, malign epitel ve tümör alanının %50'sinden fazlasını oluşturan hücre dışı müsin havuzları görülür. İki ana büyüme paterni görülebilir: İnterstitiyel müsin içeren kolumnar epitel ile döşeli glandüler yapılar/tübüller ve müsin ile çevrili zincirler, yuvalar veya tek hücreler (taşlı yüzük hücreleri görülebilir)(Resim 4,5).

Son kapsamlı genetik analizlerde, ikinci tip müsinöz adenokarsinomun mutasyon profilinin, intestinal tip veya diffüz tip mide kanserinden farklı olduğunu göstermiştir [1, 11].



Resim 4. Müsinöz karsinom (HEx100)



Resim 5. Müsinöz karsinom komşuluğunda intestinal metaplazi gösteren mide mukozası (HEx200)

Miks adenokarsinom: Bu alt tipin rapor edilen sıklığı %6-22'dir. Bu karsinomlar iki veya daha fazla farklı histolojik komponent sergiler: glandüler (tübüler/papiller) ve taşlı yüzük hücresi / zayıf kohezif. Herhangi bir farklı histolojik bileşen rapor edilmelidir. Miks karsinomlar klonal gibi görünmektedir ve bunların fenotipik farklılıkları, taşlı yüzük hücresi / zayıf kohezif komponentle sınırlı olan E-cadherin (CDH1) kodlayan gendeki somatik mutasyona bağlanmıştır. Mevcut veriler, mikst adenokarsinomlu hastaların tek komponentli hastalardan daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir [1].

Diğer ve nadir histolojik alt tipler

Lenfoid stromalı gastrik (adeno)karsinom: Bu alt tip mide kanserlerinin %1-7'sini oluşturur. Ayrıca lenfoepitelyoma benzeri karsinom ve medüller karsinom olarak da adlandırılır. Düzensiz tabakalar, trabeküller, iyi oluşmamış tübüller veya intraepitelyal lenfositlerle birlikte belirgin bir lenfositik infiltrat içinde poligonale hücreler ile karakterlidir. Erken evre hastalıkta, lenfoid stromalı gastrik (adeno)karsinom, anastomoz yapan veya

dallanan glandüler yapılarla karakteristik bir dantel modeli gösterir. Tümörler sıklıkla proksimal mideye yerleşir ve erkeklerde daha sık görülür. Bu alt tipte bildirilen EBV enfeksiyonu oranları %22,5 ile %100 arasında değişmektedir. En yüksek sıklık (> %80), EBER in situ hibridizasyonu ile saptanmıştır [1].

Hepatoid adenokarsinom ve ilişkili antiteler: Büyük poligonal eozinofilik hepatosit benzeri neoplastik hücrelerden oluşur. AFP, tümör hücrelerinde immünohistokimya ile ve ayrıca serumda tespit edilebilir. Safra ve PASD pozitif intrasitoplazmik eozinofilik globüller görülebilir. Diğer AFP üreten karsinomlar, berrak sitoplazmalı iyi diferansiye papiller veya tübüler tip adenokarsinom, enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom ve yol- sac tümör benzeri karsinomdur. Bu histolojik tiplerden birden fazlası sıklıkla bir arada bulunur. Hepatoid karsinom ve AFP üreten karsinomların rapor edilen sıklıkları, sırasıyla %0,3-2'si ve %2,6-5,4'üdür. Enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, erken fetal gut epitelini andıran, berrak sitoplazmalı kolumnar neoplastik hücrelerden oluşan tübülopapiller mimari gösteren bir tümördür. Bu tip tümörler, SALL4, claudin-6 ve glipikan-3 (GPC3) gibi fetal gut belirteç proteinlerini ekspres edebilir. SALL4 ve claudin-6 immünohistokimyası, hepatoid adenokarsinomun hepatosellüler karsinomdan ayırt edilmesinde tanısız olarak faydalıdır [1].

Mikropapiller adenokarsinom: Şeffaf boşluklar içerisinde çıkıntı yapan fibrovasküler korları olmayan küçük tümör hücresi kümelerinin varlığı ile karakterizedir. Tüm tümörün %10 ila %90'ı arasında değişen bu bileşen, tübüler veya papiller karsinoma eşlik eder. Özofagogastrik bileşkenin saf invaziv mikropapiller karsinomu bildirilmiştir. Mikropapiller alt tip olumsuz bir prognoza sahiptir ve hastalarda sıklıkla lenf nodu metastazı vardır [1].

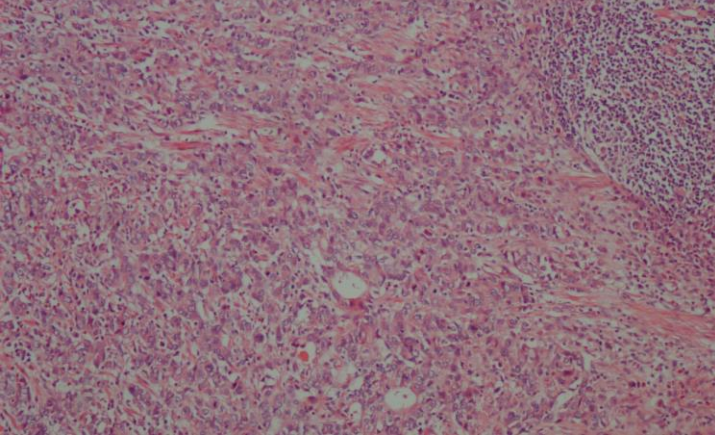
Fundik bez tipi mide adenokarsinomu: Bu alt tipin oksintik bez adenomundan geliştiği varsayılır. Endoskopik submukozal diseksiyonla tedavi edilen erken mide karsinomlarının %1'ini oluşturur. Karakteristik oksintik bez diferansiyasyonu, üç alt kategoriye ayrılabilir: chief hücre baskın (bildirilen vakaların ~% 99'u), parietal hücre baskın ve karışık fenotip. Vakaların %60'ında submukozal invazyon görülür. İmmünohistokimya, hem pepsinojen I hem de MUC6'nın pozitifliğini gösterir. Bazı hücreler ayrıca parietal hücrelere doğru farklılaşma gösterir (H+/K+ ATPaz-pozitif). Bu subtipi yavaş büyür ve lenf nodu metastazı oldukça nadirdir [1].

Diğer nadir alt tipler: Mukoepidermoid karsinom, Paneth hücreli karsinom ve parietal hücreli karsinomu kapsar [1, 12].

Derecelendirme:

Öncelikle tübüler ve papiller karsinoma uygulanır. İyi diferansiye adenokarsinomlar iyi şekillenmiş glandlardan oluşurken, az diferansiye karsinomlar zayıf şekilli glandlara sahiptir ve tek hücreler/solid alanlar gösterebilir [1, 11].

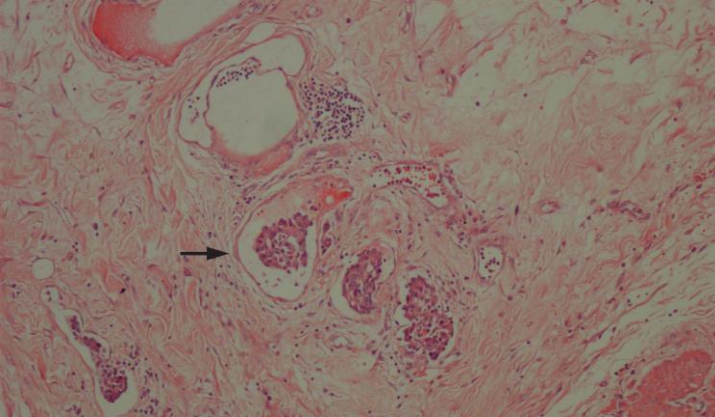
Derecelendirme tercihen iki kademeli bir sistem kullanılarak gerçekleştirilir: düşük dereceli (önceden iyi veya orta derecede diferansiye) ve yüksek dereceli (önceden az diferansiye)(Resim 6) [1].



Resim 6. Yüksek dereceli (az diferansiye) adenokarsinom (HEx100)

Tümör yayılımı:

Komşu organlara doğrudan, lenfatik, hematogen, serozal yolla yayılabilir. Lenfovasküler invazyon biyolojik agresifliğin bir göstergesidir ve lenf nodu negatif olanlar için prognostik bir faktör olabilir (Resim 7). Tübüler/papiller karsinomların hematogen yayılım yoluyla karaciğer metastazlarına yol açması, zayıf koheziv karsinomların ise seroza tutulumu olma olasılığı daha yüksektir. Miks tümörler, her iki tipte de metastatik paternler sergileyebilir. Yaygın tümör yayılımı, serozal yüzeyleri tutan zayıf koheziv karsinomlarda daha siktir. Karsinom serozayı infiltre ettiğinde peritoneal implantlar gelişir. Bilateral masif over tutulumu (Krukenberg tümörü) transperitoneal veya hematogen yayılımdan kaynaklanabilir. Nadiren pulmoner lenfanjitik karsinomatozis ve pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopati gelişebilir [1, 11].



Resim 7. Tümörün lenfatik damar invazyonu (HEx200)

Tedaviye yanıt:

Neoadjuvan tedavi histopatolojik görünümü değiştirebilir. Saptanamayan yanıtta patolojik tam yanıt kadar değişebilen tümör yanıtı, tümör regresyon derecesi (TRG) ile değerlendirilebilir. Becker ve Mandard sistemleri dahil olmak üzere çeşitli yöntemler önerilmiştir, ancak hangi TRG sisteminin kullanılması gerektiği konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur [1].

Tanısal moleküler patoloji:

- MSI ve PDL1 ekspresyonu için rutin değerlendirme şu anda önerilmemektedir, ancak gastrik adenokarsinomlar, PD1/PDL1 eksenini hedefleyen immünoterapi için iyi potansiyel adaylardır ve bu biyobelirteçler şu anda klinik çalışmalarda araştırılmaktadır [1].

Tanı kriterleri:

- Neoplastik hücrelerin lamina propria veya daha alt tabakalarda invazyonunun gösterilmesi
- İmmünohistokimya özellikli değildir. Bazı histolojik alt tiplerin belirlenmesi, küçük biyopsiler ve metastazlar için gerekli olabilir.
- ERBB2 (HER2) immünohistokimyası ise tedavi için gereklidir.

Prognostik faktörler:

Evre: pTNM evreleme sistemi şu anda bu hastalarda prognoz tahmini için en önemli faktördür. pT1 ve pN0 hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı > %90'dır. Artan pT ve pN kategorisi ile sağkalım kademeli olarak azalır. 5 yıllık sağkalım oranı pT4b hastalarda %30, pN3b hastalarda %20 ve evre IIIC hastalarda %20'dir [1, 11].

Histoloji: Histolojik fenotipin prognozu etkileyebileceği öne sürülmüştür. Endoskopik tedavi için Japon önerileri lezyonun boyutuna ve histopatolojik özelliklerine dayanmaktadır. Rezeke edilen materyalin detaylı histopatolojik incelemesi, submukozal invazyonun çok küçük odaklarını veya daha ileri tedavi ihtiyacını gösteren diğer özellikleri belirlemek için zorunludur. Bol fibröz stroma (linitis plastica veya skiröz karsinom) olan yaygın koheziv karsinomlu hastalar, 5 yıllık sağkalım oranı <%15 ile en kötü prognoza sahiptir [1, 11].

Moleküler profil: Yakın zamanda tanımlanan moleküler profiller, yalnızca mide karsinogenezinde yer alan driver değişikliklerini anlamamızı geliştirmek için önemli değil, aynı zamanda gelecekte klinik olarak ilgili biyobelirteçlerin ve yeni potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir [1, 11].

Kesinleşmiş prediktif biyobelirteçler

ERBB2 (HER2): Anti-ERBB2 tedavisi, rezeke edilemeyen veya metastatik/tekrarlayan ERBB2-pozitif hastalara yarar sağlar ve potansiyel tedavi yanıtını tahmin etmek için

ERBB2 testi kullanılır. ERBB2 durumu öncelikle immünohistokimya ile değerlendirilir; bulgular şüpheli ise, ERBB2 in situ hibridizasyon önerilir. ERBB2 aşırı ekspresyonu / ERBB2 amplifikasyonunun prognostik değeri bazı çalışmalarda gösterilmiştir [1, 11].

Kısmen kesinleşmiş ve/veya geliştirilmekte olan tahmini biyobelirteçler

Reseptör tirozin kinazlar: EGFR amplifikasyonunun evre II/III için bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde, standart kemoterapi alan hastalarda rezeke edilemeyen veya tekrarlayan hastalarda c-MET durumunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür [1].

MSI ve EBV: EBV pozitifliği veya MSI/mismatch repair eksikliği olanların prognozu, EBV-negatif veya MSS/ mismatch repair yetkinliği olan vakalardan daha iyidir. Bu nedenle, lenfoid stromalı gastrik kanserlerin histolojik olarak tanınması, EBER testi ile EBV tespiti ve MLH1'in hipermetilasyonunun tespiti, iyi prognoz biyobelirteçleridir [1].

Kanser immünoterapisi: Tümör mutasyon yükü, intratümöral CD8+ T hücre infiltrasyonu yoğunluğu ve PDL1 ekspresyonu, immün kontrol noktası blokaj tedavisine yanıtın biyobelirteçleri olarak önerilmiştir. TCGA tarafından önerilen dört moleküler alt tip arasında, mismatch repair genlerinin promotör metilasyonuna sahip mikrosatellit-unstabil kanserler, yüksek mutasyon sıklığı ile karakterize edilir. EBV-pozitifler arasında, PDL1'in amplifikasyonu ve yüksek ekspresyonu %10-15 ve %30-50 olarak görülür. Bu nedenle, bu iki moleküler alt tip, şu anda klinik deneylerde araştırılmakta olan PD1/PDL1 eksenini hedefleyen immünoterapi için iyi potansiyel adaylar olabilir [1].

Diğer prediktif/prognostik biyobelirteçler: EGF/TGF- α , VEGF-A, CD44, E-cadherin, MMP1, MMP7, MMP10, SPC18 ve protocadherin B9 çalışmaları dahil olmak üzere çok sayıda tek gen marker çalışması bildirilmiştir. Bazı mikroRNA imzaları, yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hiçbiri henüz klinik uygulamaya dahil edilmemiştir [1].

MİDE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Midenin skuamöz hücreli karsinomu, hücreler arası köprüler ve/veya keratinizasyona sahip keratinosit tipi hücrelerle karakterize, skuamöz hücre farklılaşması gösteren malign bir mide epitelyal neoplazmidir. Azalan sıklık sırasına göre midenin üst, alt ve orta kısımları etkilenir. Primer gastrik skuamöz hücreli karsinom, tüm mide kanserlerinin %0.04-0.07'sini oluşturur. Patogenezinde, mide mukozasının skuamöz hücre metaplazisi, pluripotent kök hücrelerden, mide mukozasındaki ektopik skuamöz adacıklardan veya skuamöz metaplazili mide karsinomundan olmak üzere çeşitli kökenler ileri sürülmüştür. Mide skuamöz hücreli karsinom sıklıkla ileri evrede tanı alır. Karaciğere yayılım sıktır [1].

Histopatolojik olarak özafagus ve diğer organların skuamöz hücreli karsinomuna benzer. Tümör, tek tip skuamöz hücre farklılaşması gösterir ve ayrıntılı örneklemde herhangi bir adenokarsinom/diğer histoloji görülmez. Başka bir organın skuamöz hücreli karsinomunun metastazının dışlanması ve başka bir komponenti dışlamak için yeterli örneklem zorunludur. Alt özafagus skuamöz hücreli karsinomdan yayılım ekarte edilmelidir [1].

MİDE ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM

Midenin adenoskuamöz karsinomu, hem glandüler hem de skuamöz hücre komponentlerinden oluşan primer mide karsinomudur. Skuamöz hücre bileşeni tümörün \geq %25'ini oluşturur. Gastrik adenoskuamöz karsinomlar en sık olarak alt 1/3 kısımda gelişir. En sık görülen özofagogastrik bileşke adenoskuamöz karsinomunun yayılımı dışlanmalıdır. Mide adenoskuamöz karsinomu, tüm mide kanserlerinin %0.25'ini oluşturur. Ortalama yaş 60 olup erkekler ağırlıklı olarak etkilenir [1].

Tümörün bölgesel lenf düğümlerine, karaciğer ve peritona yayılması yaygındır. Lenf nodu metastazları çoğunlukla adenokarsinom komponentindedir ancak metastazlarda skuamöz hücre komponenti veya her iki komponent de görülebilir [1].

Histopatolojik olarak değişken oranlarda adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom komponenti içerir. Skuamöz hücreli komponenti tümörün \geq %25'ini oluşturmaktadır. Skuamöz hücre komponenti, özofagus ve diğer bölgelerin klasik skuamöz hücreli karsinomunda bulunan tüm sitolojik ve yapısal özellikleri gösterebilir. Müsin boyama, glandüler farklılaşma alanlarını göstermede yararlıdır. p63/p40 immünohistokimyası, skuamöz hücre bileşeninin varlığını belirlemeye yardımcı olabilir. Saf skuamöz hücreli karsinomun skuamöz odaklarında adenoid veya mikrokistik değişikliklerin varlığı tanı için yeterli değildir [1].

MİDE ANDİFERANSİYE KARSİNOM

Spesifik sitolojik veya yapısal tipte bir farklılaşma göstermeyen anaplastik hücrelerden oluşan primer mide karsinomudur. Hastalar sıklıkla yaygın eşzamanlı bölgesel lenf nodu metastazı olan büyük ülserli ve yoğun nekrotik transmural kitle ile başvurur. Başlangıçta lokalize hastalığı olan hastaların çoğunda, tanı ve ameliyattan kısa bir süre sonra yaygın metastaz gelişir ve çoğu hasta 1 yıl içinde hastalıktan ölür [1].

Histopatolojik olarak sıklıkla pleomorfik tümör dev hücrelerine sahip, büyük/orta büyüklükteki poligonal hücrelerin diffüz anaplastik tabakalarından oluşan anaplastik karsinom görünümündedir. Değişen oranlarda rabdooid hücre komponenti yaygındır ve predominant pattern olabilir; bu hücreler sıklıkla binükleasyon veya multinükleasyon gösterir. Fokal olarak veya baskın patern olarak görülebilen diğer histolojik paternler, iğsi sarkomatoid pleomorfik patern, osteoklast benzeri dev hücreli farklılaşmamış karsinom ve lenfoepitelyoma benzeri özelliklere sahip karsinomdur. Glandüler bir komponent görülebilir ve minimalden belirgine kadar değişebilir. Stroma miksoid/müsinöz olabilir ve genellikle mononükleer inflamatuvar hücreler içerir. İmmünohistokimya spesifik değildir, pansitokeratinin ekspresyonu değişkendir. EMA boyaması, keratin boyanmayan örneklerde yardımcı olabilir. Vimentin, sıklıkla perinükleer dot-like patern şeklinde eksprese olur. Gastrik andiferansiye karsinom, lenfoid stromalı EBV ile ilişkili karsinom, agresif lenfomalar (anaplastik büyük hücreli lenfoma dahil), metastatik melanom, germ hücreli neoplazmlar, PEComa ve epitelioid büyük hücre paternine sahip diğer az diferansiye sarkom tiplerinden ayırt edilmelidir [1].

GASTROBLASTOMA

Gastroblastom, genellikle genç erkeklerde gastrik muskularis propriada (genellikle antrumda) ortaya çıkan bifazik bir tümördür. Literatürde bildirilen olguların, 8'i antral, 2'si gövde ve 1'i fundus olup toplam 12 vaka rapor edilmiştir. Bu tümörlerin boyutları 3,8 ile 15 cm arasında değişmektedir. Patogenezinde, karakteristik bir gen füzyonu (MALAT1-GLI1) ile bir ilişki dışında bir özellik bilinmemektedir. Mikroskopide, uniform işsi hücrelerden ve uniform epitelyal hücre adacıklarından oluşan bifazik bir histoloji gösterir. Epitel hücreleri dar soluk sitoplazmalı, yuvarlak nükleus ve belirsiz nükleollere sahiptir. İşsi hücre bileşeni monotondur ve hücreler genellikle miksoid arka planda uzun ve incedir. Mineralizasyon alanlarına rastlanabilir. Genellikle mitoz nadirdir. İmmünohistokimyasal olarak, epitelyal komponent değişen oranlarda pansitokeratinleri eksprese eder, CD56 ve CD10 için fokal boyanır. İşsi hücreler, keratin eksprese etmez. KIT, DOG1, CD34, SMA, desmin, sinaptofizin, kromogranin veya S100 ile negatiftir. MALAT1-GLI1 füzyonunun tümör hücrelerinde gösterilmesi gastroblastom tanısı için gereklidir [1].

Çoğu hasta, cerrahi rezeksiyon olmuştur. Bildirilen 11 hastanın 7'si 14 yıl (168 ay) kadar uzun bir süre boyunca sorunsuz izlemiştir, ancak rapor edilen ortanca takip süresi sadece 12 aydır. Başvuru sırasında 2 hastada karaciğer metastazı (birinde lenf nodu ve peritoneal yayılım da vardı), bir hastada lenf nodu metastazı ve diğerinde lokal nüks bildirilmiştir. Sonucusu için herhangi bir takip mevcut değildi. Sınırlı sayıda vakada verilen kemoterapi etkisiz olmuştur. Bildirilen vakaların sayısı, prognostik veya prediktif belirteçleri tanımlamak için çok düşüktür [1].

GASTRİK NÖROENDOKRİN NEOPLAZMLAR

Midenin nöroendokrin neoplazmaları (NEN), iyi diferansiyeli nöroendokrin tümörler (NET), az diferansiyeli nöroendokrin karsinomlar (NEK) ve mikso nöroendokrin-nöroendokrin olmayan neoplazmlar (MiNEN), karışık adenonöroendokrin karsinom (MANEK) olmak üzere nöroendokrin farklılaşmaya sahip gastrik epitelyal neoplazmlardır [1].

NET'ler, midede tümör alt tipine göre bölgeye özgü bir dağılımla ortaya çıkar. Enterokromaffin benzeri hücre (EKB) NET'leri korpus/fundusta, D-hücre ve G-hücre NET'leri antrumda ve enterokromaffin hücresi (EK) NET'ler hem antrumda hem de korpus/fundusta ortaya çıkar. NEK'ler ve MiNEN'ler midenin herhangi bir bölümünde ortaya çıkabilir, ancak daha sık antral veya kardiyak bölgelerde ortaya çıkar. Gastrik NEN'lerin insidansı, muhtemelen endoskopiye yaygın kullanımının bir sonucu olarak, son yıllarda yaklaşık 15 kat artmıştır [1].

Makroskopi:

Tip 1 EKB hücreli NET'ler vakaların yaklaşık %60'ında multipldir ve korpus/fundus mukozasının küçük (< 1 cm) polipleri veya nodülleri olarak bulunur. Tip 2 EKB hücreli NET'ler oksintik mukozada ortaya çıkar ve tipik olarak < 2 cm boyutunda multipl lezyonlar olarak bulunur; mide mukozası, şiddetli hipertrofik hipersekretuar gastropatinin bir sonucu olarak kalınlaşabilir. Tip 3 NET'ler genellikle tek ve büyüktür (~2 cm). Gastrin üreten G hücreli NET'ler tipik olarak antral bölgede, en sık olarak pilorun yakınında bulunan

küçük, mukozal/submukozal proliferasyonlardır. Gastrik NEK'ler mide duvarını derinden infiltre eden büyük fungoid kitleler oluşturabilir. MANEK'ler genellikle polipoid veya ülseratif büyük kitleler olarak ortaya çıkar ve ortalama boyutu yaklaşık 5 cm'dir [1].

Histopatoloji:

Histamin üreten EKB hücreli NET'ler genellikle nekrozuz küçük mikrobüller ve/veya trabeküler yapı gösterir. Bol eozinofilik sitoplazmaya sahip iyi farklılaşmış hücrelerden ve belirgin nükleol içermeyen monomorfik yuvarlak nükleuslardan oluşurlar. Mitotik figürler azdır. Nadir durumlarda, NET'ler büyük, düzensiz trabeküller ve ara sıra noktasal nekroz ile daha sağlam bir yapı gösterir; bu tümörler, polimorfik, sıkışık nükleuslar ve daha az düzenli olarak dağılmış kromatin ile karakterize, bol sitoplazmalı ve orta/şiddetli nükleer atipi gösteren daha büyük hücrelerden oluşur. Mitozlar çoktur ve bazen atipiktir [1].

Tip 1 EKB hücreli NET'ler > 0,5 cm boyutunda genellikle muskularis mukozanın ötesine infiltre olur; 1 cm'den büyük muskularis propria invazyonu olan nadir vakalar metastaz oluşturabilir. Çoğu vaka, benzer derecelerde mide duvarı invazyonu ve metastatik yayılımın yanı sıra benzer sonuçlara sahip G1 veya G2'dir. Tip 1 EKB hücreli NET'lerinin büyük çoğunluğu erken evrededir. Tip 2 EKB hücreli NET'ler, G1 olduklarında esas olarak mukozal/submukoza ile sınırlıdır, ancak hastaların sırasıyla %30'unda ve %10'unda lenf düğümü ve uzak metastazlar mevcuttur. Tip 3 NET'ler G1'den G3'e kadar değişir ve sıklıkla mide duvarını infiltre eder. Lenf nodu ve uzak metastazlar geliştirir. Tip 3 NET'ler genellikle ileri evrededir. Gastrik EK hücreli NET'ler periferi palizadlaşan hücre yuvalarından oluşur. Tümör yoğun eozinofilik sitoplazmalı uniform görünümündedir. Gastrin üreten G-hücreli NET ve gastrinomada tipik olarak ince bir trabeküler ve gyriform patern gösterir. Tümör dar sitoplazmalı uniform görünümündedir [1].

Gastrik NEK'ler, büyük, zayıf şekillenmiş trabeküllerden veya az diferansiye hücre tabakalarından oluşur. Akciğerdekine benzer şekilde, küçük hücreli NEK (SHNEK) ve büyük hücreli NEK (BHNEK) olarak alt tiplere ayrılırlar. BHNEK'ler, belirgin nükleol ve bol eozinofilik sitoplazma gösteren veziküle nükleuslu büyük hücrelerden oluşur. SHNEK'ler, nükleol içermeyen hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı neoplastik hücrelerden oluşur. NEK'lerin tipik olarak mitoz sayısı > 20 mitoz/mm²'dir. Ki-67 proliferasyon indeksi, özellikle SHNEK'lerde sıklıkla > %60-70'dir [1].

MANEK'ler, NEK ile ilişkili adenokarsinomdan oluşan MİNEN'lerdir. Çok yüksek mitotik sayı ile birlikte yaygın nekrozlu solid veya organoid yapının varlığı, nöroendokrin belirteçlerin pozitif ekspresyonu MANEK tanısını destekler. MANEK'in nöroendokrin bileşenin genellikle Ki-67 proliferasyon indeksi %55'in üstündedir. Miks adenokarsinom-NET'ler (hem birincil tümörler hem de metastazlar), tübüler, papiller veya müsinoz adenokarsinom alanlarından ve G1/G2 NET alanlarından oluşur [1].

İmmünohistokimya

- Gastrik NET'ler genel nöroendokrin belirteçleri sinaptofizin ve kromogranin A için pozitifdir.

- Tüm ECL hücre NET'leri VMAT2, HDC ve SSTR2A için pozitifdir. Ayrıca serotonin, ghrelin, somatostatin ve α -hCG için pozitif seyrek hücreler görülebilir.
- Gastrik EC hücreli NET'ler serotonin, SSTR2A ve CDX2 için pozitifdir.
- Gastrin üreten G-hücresi NET'leri gastrin ve SSTR2A için pozitifdir.
- Somatostatin üreten D hücreli NET'ler somatostatin, kromogranin A, sinaptofizin ve SSTR2A için pozitifdir.
- Gastrik NEK'ler sinaptofizin için pozitifdir, buna karşın kromogranin A olmayabilir veya sadece fokal olarak eksprese edilebilir (tipik bir perinükleer nokta benzeri patern). NEK, özellikle SCNEC, TTF1 ve ASH1L (ASH1) için de pozitif olabilir [1].

Derecelendirme

Gastroenteropankreatik NEN'ler için kullanılan sistem kullanılarak derecelendirilir [1].

Tanısal Moleküler Patoloji

TP53 ve RB1 mutasyonları, NEK'leri, bu genlerin daha sık wild tip olduğu G3 NET'lerden ayırt etmeye yardımcı olabilir [1].

Tanı kriterleri

NET

- Noktalı (tuz-biber) ince kromatine sahip yuvarlak nükleuslu uniform hücre popülasyonu
- Trabeküller, asiniler, yuvalar ve şeritler gibi yapısal paternler
- Sinaptofizin ve kromogranin A ekspresyonu

NEK

- Küçük hücreli karsinom veya büyük hücreli karsinom paterni
- Az diferansiye hücre tabakaları veya trabekülleri
- Yüksek mitotik sayı ve Ki-67 proliferasyon indeksi

Prognoz

Gastrik NET'lerin prognozu büyük ölçüde tümör alt tipine, derecesine ve evresine bağlıdır. Tip 1 ECL hücreli NET'lerin prognozu mükemmeldir. Tip 3 NET'lerin prognozu daha kötüdür. Gastrik NEK ve MANEK kötü prognoza sahiptir ve hayatta kalma süresi genellikle aylarla ölçülür. MANEK'de NEK komponenti ve Ki-67 indeksi sonucu belirler [1].

SONUÇ

Mide kanseri, etyolojisi kadar histolojik farklılıklar da gösteren primer lokalizasyonda olduğu zaman patoloji uzmanına tanısal zorluk oluşturmayan bir hastalıktır. Küçük biyopsilerde invazyon değerlendirmede tanısal problemler yaşanabilir. Bu nedenle çeşitli klavuzlar ile biyopsi örneklem sayısı ile ilgili öneriler getirilmiştir. Rezeksiyon materyallerinde dikkatli makroskopik ve mikroskopik yaklaşım hasta için en doğru sonuç raporunu oluşturmada önemlidir. Bu raporlar AJCC ve CAP protokollerine göre düzenlenir. Tanı ile birlikte uygulanan ek incelemeler raporda belirtilir.

MİDE KANSERLERİNDE PATOLOJİ RAPORLAMA ŞABLONU [12]

1. Makroskopi

- Cerrahi tipi:
 - Endoskopik rezeksiyon, parsiyel gastrektomi-proksimal, parsiyel gastrektomi-distal, parsiyel gastrektomi-diğer, total gastrektomi, diğer
- Rezeksiyon materyalinin tarifi:
 - Boyutları, bütünlüğü, tespiti vs.
- Tümörün yerleşim yeri:
 - Anatomik lokalizasyon
 - Kardia
 - Fundus - anterior duvar, posterior duvar
 - Korpus - anterior duvar, posterior duvar, küçük kurvatur, büyük kurvatur
 - Antrum- anterior duvar, posterior duvar, küçük kurvatur, büyük kurvatur
 - Pilor
 - Diğer
- Tümörün yapısı:
 - Polipoid, infiltratif, ülser vs.
- Tümör büyüme şekli:
 - Kenarları iyi sınırlı/irregüler
- Tümör boyutları
 - Uzunluk x genişlik x derinlik
- Tümör derinliği
 - Hangi katmana ilerlemiş
- Mide duvarında perforasyon olup olmadığı
- Cerrahi sınırlara mesafe
- Bölgesel lenf nodlarının sayısı (minimum 15, optimum 30) ve özellikleri (normal, konglomere vs.). belirtilir.

2. Mikroskopi

- Histolojik Tipleme
 - Adenokarsinom
 - Lauren Sınıflandırması
- İntestinal tip
- Difüz tip (%50'den fazla taşlı yüzük hücresi içeren taşlı yüzük karsinom)
- Mikst (eşit miktarda intestinal ve difüz tip)
- Alternatif Opsiyonel Adenokarsinom Sınıflaması (WHO)
- Tübüler adenokarsinom
- Zayıf koheziv karsinom (taşlı yüzük karsinom ve diğer varyantlar)
- Musinöz adenokarsinoma (%50'den daha fazla müsinoz)
- Papiller adenokarsinom
- Miksed karsinom (farklı glandüler (tübüler/papiller) ve taşlı yüzük/ zayıf koheziv hücre komponentleri karışımı)

- Hepatoid adenokarsinom
- Lenfoid stromalı (Adeno)karsinom
- Mikropapiller adenokarsinom
- Adenokarsinom of fundik-gland tipi
- Skuamöz hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Andiferansiye (anaplastik) karsinom
- Gastroblastom
- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
- Nöroendokrin karsinom (az diferansiye)
- Mikst adenokarsinom-nöroendokrin karsinom (küçük hücreli veya büyük hücreli nöroendokrin karsinom)
- Mikst adenokarsinom-nöroendokrin tümör
- Diğer histolojik tipler
- Histolojik Dereceleme
 - GX: Değerlendirilemiyor
 - G1: İyi diferansiye (gland oranı >%95)
 - G2: Orta derecede diferansiye (%50-95 gland)
 - G3: Az diferansiye, andiferansiye
- Tümör boyutu
 - En büyük çap (cm)
- Diğer çaplar (cm)
- Tümör derinliği
 - Karsinoma in situ (lamina propria invazyonu olmaksızın intraepitelyal tümör, yüksek derece displazi)
 - Lamina propria invazyonu
 - Muskularis mukoza invazyonu
 - Submukoza invazyonu
 - Muskularis propria invazyonu
 - Visseral periton veya komşu yapılara invazyon olmaksızın subserozal konnektif doku penetrasyonu
 - Seroza invazyonu (visseral periton)
 - Komşu yapılara veya organlara direk invazyon
- Dalak, transvers kolon, karaciğer, diafragm, pankreas, abdominal duvar, adrenal gland, böbrek, ince barsak, retroperiton ve diğer
- Tedavi etkisi
 - Cerrahi öncesi tedavi bilinmiyor
 - Mevcut, tümör hücresi izlenmiyor (tam yanıt, skor 0)
 - Mevcut, tek hücre/seyrekle gruplar şeklinde tümör hücreleri var (tama yakın yanıt, skor 1)

- Mevcut, belirgin tümör regresyonu gösteren rezidü tümör var, ancak tek hücre/seyrekle gruplar şeklinde tümör hücrelerinden daha fazla (parsiyel yanıt, skor 2)
- Mevcut, spesifik değil
- Yok, yaygın rezidü tümör mevcut ve belirgin tümör regresyonu yok (zayıf veya hiç yanıt yok, skor 3)
- Saptanamadı
- Lenfovasküler invazyon
- Perinöral invazyon
- Cerrahi sınırlar ve uzaklık durumu (1cm'den uzak)
- Cerrahi sınırlarda displazi durumu
- Bölgesel lenf nodlarının tutulumu ve sayısı
- Uzak metastaz
- Patolojik Evre Sınıflaması (pTNM, AJCC 8th Edition)
 - TNM
 - m (multipl primer tümör)
 - r (rekürren)
 - y (tedavi sonrası)
 - pT
 - pT: belirlenemiyor
 - pT0: primer tümör yok
 - pTis: Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmaksızın intraepitelyal tümör, yüksek derece displazi
 - pT1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze
 - pT1a: Tümör lamina propria, muskularis mukozaya invaze
 - pT1b: Tümör submukozaya invaze
 - pT1: Kategorize edilemedi
 - pT2: Tümör muskularis propriaya invaze
 - pT3: Tümör visseral periton veya komşu yapılara invazyon olmaksızın subserozal bağ dokuya penetre
 - pT4: Tümör seroza (visseral periton) veya komşu yapılara invaze
 - pT4a: Tümör serozaya (visseral periton) invaze
 - pT4b: Tümör komşu yapılara/ organlara invaze
 - pT4 kategorize edilemedi
 - pN (Tümöre bitişik subserozal yağ dokusunda, artık lenf nodu dokusu kanıtı olmaksızın metastatik tümör birikimleri, mide kanseri evrelemesi amacıyla bölgesel lenf düğümü metastazları olarak kabul edilir)
 - pN lenf nodu bulunamadı/ gönderilmedi
 - pN mevcut patolojik bilgilere dayanarak belirlenemez
 - pN0: Lenf nodu metastazı yok
 - pN1: Bir veya iki bölgesel lenf nodu metastazı var
 - pN2: Üç ile altı bölgesel lenf nodu metastazı var

- pN3: Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var
- pN3a: Yedi ile 15 bölgesel lenf nodu metastazı var
- pN3b: 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var
- pN3 kategorize edilemedi
 - pM
- pM gönderilen numuneden belirlenemez
- pM1: Uzak metastaz

KAYNAKLAR

1. Carneiro F. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Tumours of Stomach. Ruge M, ed. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1).
2. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onco* 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49.
3. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P et al.. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182.
4. Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2015;82:1.
5. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 2019;14:26.
6. Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, Post RS, Allum W, Manzoni G, European Chapter of International Gastric Cancer Association. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2019;22:1.
7. Luu C, Thapa R, Woo K, Coppola D, Almhanna K, Pimiento JM et al. Does histology really influence gastric cancer prognosis? *J Gastrointest Oncol* 2017;8:1026-36.
8. Mönig SI, Baldus SE, Collet PH, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J et al. Histological grading in gastric cancer by Goseki classification: correlation with histopathological subtypes and prognosis. *Anticancer Res* 2001;21:617-620.
9. Ciarpaglini CM, Kanonnikoff TF, Gambardella V, Llorca M, Mongort C, Mengual R et al. Assessing molecular subtypes of gastric cancer: microsatellite unstable and Epstein-Barr virus subtypes. Methods for detection and clinical and pathological implications. *ESMO Open* 2019;4:e000470.
10. Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM, Haag J, Böger C, Krüger S et al. Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017;25:12.
11. Güldoğan CE. Mide kanserinde patoloji. Coşkun F, Dinç T, editörler. Mide Kanseri ve Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.25-8.
12. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach. College of American Pathologists (CAP). June 2022. Version: 4.2.1.1

GASTRİK KANSERE GENETİK YATKINLIK ve TANI

Genetic Predisposition and Diagnosis to Gastric Cancer

Hande Küçük Kurtulgan

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0001-9172-3244

ÖZET

Mide kanserinin insidansı son birkaç dekada özellikle gelişmiş ülkelerde azalma gösterse de halen dünya genelinde en sık görülen kanserlerden biridir ve kanserden ölüm sıklığında da ilk sıralarda yer almaktadır. Mide kanseri, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu, farklı moleküler özelliklere ve klinik sonuçlara sahip heterojen bir hastalıktır. Mide kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadik iken, kalan kısmı ailesel kümelenme sergiler ve herediter kanser sendromlarıyla bağlantılı olabilir. Klinik olarak, semptomlarının hastalığın gelişiminde geç ortaya çıkma eğiliminde olması tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Mide kanserinde genetik yatkınlık ve etyolojide genetik nedenlerinin bilinmesi erken tanı ve tedaviye erken dönemde başlama şansını vermesi nedeniyle önem arz etmektedir. Bu bölümde, herediter gastrik kanser sendromlarında görülen genetik değişiklikler hakkında temel bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Genetik tanı; Genetik yatkınlık; Herediter diffüz mide kanseri; Kalıtsal mide kanseri

ABSTRACT

Although the incidence of gastric cancer has decreased in the last few decades, especially in developed countries, it is still one of the most common cancers worldwide and ranks first in cancer death rates. Gastric cancer is a heterogeneous disease with different molecular features and clinical outcomes caused by various genetic and environmental factors. While the vast majority of gastric cancers are sporadic, the remainder exhibit familial clustering and may be associated with hereditary cancer syndromes. Clinically, the fact that symptoms tend to appear late in the development of the disease limits treatment options. Knowing the genetic predisposition and the genetic causes in the etiology of gastric cancer is important because it gives the chance of early diagnosis and initiation of treatment in the early period. In this section, it is aimed to give basic information about the genetic changes seen in hereditary gastric cancer syndromes.

Keywords: Genetic diagnosis; Genetic predisposition; Hereditary diffuse gastric cancer; Hereditary gastric cancer

GİRİŞ

Mide kanserinin insidansı son birkaç dekada özellikle gelişmiş ülkelerde azalma gösterse de halen dünya genelinde en sık görülen kanserlerden biridir ve kanserden ölüm sıklığında da ilk sıralarda yer almaktadır [1]. Klinik olarak, semptomlarının hastalığın gelişiminde geç ortaya çıkma eğiliminde olması tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Hasta yönetiminde ülkenin gelişmişlik düzeyi de tanı, prognoz ve tedaviyi etkileyen unsurlar arasında yer almaktadır.

Ailesel gastrik kanser hem klinik hem de genetik olarak heterojen bir hastalıktır [2]. Gastrik adenokarsinom, vakaların % 95'ini oluşturan en yaygın mide kanseri histolojik alt tipidir. Hem genetik hem de çevresel faktörler bu kanser türünün gelişimine katkıda bulunur. Risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, tütün kullanımı, yüksek tuzlu beslenme ve tütülenmiş yiyeceklerin yanı sıra *H. pylori* enfeksiyonu yer alır. Mide kanserlerinin yaklaşık % 90'ı sporadik iken, % 10'u ailesel kümelenme sergiler ve % 1-3'ü herediter kanser sendromlarıyla bağlantılı olabilir [3].

Primer ailesel mide kanseri sendromları; herediter diffüz gastrik kanser, familial intestinal tip gastrik kanser ve gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi sendromudur. Bu sendromların dışında, Lynch sendromu, juvenil polipozis sendromu, Li-Fraumeni ve Peutz-Jeghers sendromu gibi kanser sendromlarında da mide kanseri gözlenebilmektedir. Gastrik kanserin genetik nedenlerinin bilinmesi erken tanı ve tedaviye erken dönemde başlama şansını vermesi nedeniyle önem arz etmektedir. Son birkaç dekada, teknolojiye gelişmeler, mide kanseri patogenezinin moleküler yönlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu bölümde, herediter gastrik kanser sendromlarında görülen genetik değişiklikler hakkında temel bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Herediter Diffüz Gastrik Kanser

Herediter diffüz gastrik kanser (HDGK), otozomal dominant kalıtmı kanser yatkınlık sendromlarından biridir [4]. İnsidansının yaklaşık 5-10/100.000 olduğu tahmin edilmektedir [5,6].

HDGK, *CDH1* genindeki heterozigot germline mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. *CDH1* geni, tümör supressör genidir ve kromozom 16q22.1 bölgesinde lokalizedir. Daha az sayıda HDGK olgusunda ise alfa- katenin proteinini kodlayan *CTNNA1* geninde mutasyon saptanmaktadır [5-7]. Erken başlangıçlı diffüz gastrik kanser ve/ veya lobüller meme kanserleri (LMK) *CDH1* ile ilişkili HDGK'deki ana fenotiplerdir [8,9]. *CDH1*, E-cadherin (E-cad) adı verilen 120 kDa'lık bir proteini kodlar. E-cad, cadherin olarak bilinen yüksek oranda korunmuş transmembran glikoprotein ailesinin bir üyesidir ve kateninler adı verilen başka bir sitozolik protein seti ile kompleks oluşturarak organize dokular oluşturmak için kalsiyuma bağımlı hücre adezyonuna yardımcı olur. E-cad-katenin kompleksi, hücre-hücre adezyon mekanizmalarında işlev görmesinin yanı sıra adezyondan bağımsız olarak sinyalleri çekirdek ve hücre iskeletine doğrudan veya β-

katenin, RhoGTPase, NF-kB ve EGFR sinyal yolları vasıtası ile iletir. E-Cad proteini, hücre proliferasyonu, hücre adezyonunun sürdürülmesi, hücre polaritesi ve epitelyal-mezenkimal geçiş gibi fizyolojik sinyal yolları için gereklidir. Ayrıca, RTK/EGFR/MAPK yolağı, PI20/Rho/RAC yolağı ve β -katenin/Wnt yolağı ile etkileşim halindedir [8]. *CDH1* genindeki genetik ve epigenetik değişiklikler, tümör proliferasyonu, invazyon ve metastazlara yol açar [10].

HDGK'in ortalama başlangıç yaşı 38'dir (14-69 yaş). *CDH1* patojenik varyantı olan kişilerde kanserlerin çoğu 40 yaşından önce ortaya çıkar [2]. *CDH1* mutasyon taşıyıcılarının 80 yaşına kadar kümülatif gastrik kanser riski, erkekler için % 70 ve kadınlar için % 56'dır. Kadın mutasyon taşıyıcılarının da 80 yaşına kadar LMK geliştirme riski tahmini olarak % 42'dir [6].

Germline *CDH1* mutasyonuna bağlı HDGC insidansı % 1-3 arasında değişmektedir. HDGK'li hastaların % 30-50'sinde dizi analizi yöntemi ile, % 4 kadarında delesyon/duplikasyon analizi ile mutasyona uğramış *CDH1* varyantları saptanabilmektedir. Bugüne kadar bildirilen HDGK'li ailelerin % 50-70 kadarında ise patojenik *CDH1* gen varyantları saptanamamıştır. Bu ailelerde HDGK'e yatkınlık yaratabilecek henüz tanımlanmamış diğer genlerde mutasyon olabileceği düşünülmektedir [2]. *CDH1* mutasyonu saptanmayan vakalarda öncelikle *CTNNA1* olmak üzere henüz genotip- fenotip uyumu net ortaya konulmamış *BRCA2*, *STK11*, *SDHB*, *PRSS1*, *ATM*, *MSR1* ve *PALB2* gibi aday mutasyonların da araştırılması fayda sağlayabilir [6,8].

HDGK'de genetik test kriterleri [5]

CDH1 gen testi, DGK tanısı doğrulandıktan ve genetik test kriterleri karşılandığında yapılmalıdır. Kriterlerden biri, iki veya daha fazla kanser içerdiğinde kanserin histolojik olarak doğrulanması gerekmektedir. HDGK genetik test kriterlerini karşılayan bireylerde önce *CDH1* analizi yapılmalı ve herhangi bir varyant saptanamaz ise *CTNNA1* analizi yapılmalıdır [5].

Aile kriterleri

Aile fertlerinin 1. veya 2. derece akraba olması gerekmektedir. Ailede varsa etkilanmış bir bireye test yapılması önem arz etmekte ve değerli bilgiler vermektedir.

- En az bir DGK olmak üzere, yaştan bağımsız olarak ailede ≥ 2 gastrik kanser vakası
- Herhangi bir yaşta ≥ 1 DGK vakası ve farklı aile üyelerinde 70 yaşından önce ≥ 1 LMK vakası
- 50 yaşından önce aile üyelerinde ≥ 2 LMK vakası

Bireysel kriterler

- 50 yaşından önce gelişen DGK
- Māori etnik kökenine sahip bireylerde herhangi bir yaşta gelişen DGK

- Kendisi veya 1. derece akrabalarında yarık dudak/yarık damak öyküsü olan vakalarda herhangi bir yaşta gelişen DGK
- 70 yaşında önce tanı alan DGK ve LMK öyküsü
- 70 yaşında önce tanı alan bilateral LMK
- 50 yaşından önce gelişen gastrik in situ taşlı yüzük hücreleri ve/veya taşlı yüzük hücrelerinin pagetoid yayılımı

Famlyal Intestinal Tip Gastrik Kanser

Famlyal intestinal tip gastrik kanser (FİGK), bir veya daha fazla sayıda aile üyesinin intestinal tip mide kanserinden etkilenmiş olduğu otozomal dominant kalıtımlı bir hastalıktır. Klinik kriterler konusunda uluslararası fikir birliğine varılamamıştır. Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) için kullanılan kriterlerin benzerleri, Japonya, Çin, Kore, Portekiz gibi gastrik kanser insidansının yüksek olduğu ülkelerde kullanılmaktadır. Bu kriterler; en az üç akrabada intestinal tip mide kanserinin görülmesi ve bu bireylerden birinin diğerlerinin birinci dereceden akrabası olması; ardışık en az iki nesilde intestinal tip mide kanserinin bulunması; olgulardan en az birinde tanının 50 yaş öncesinde konmuş olmasıdır. Bu kriterler, düşük gastrik kanser insidansına sahip ABD, Kanada, İngiltere gibi ülkelerde daha kısıtlayıcı hale gelir. Düşük insidansa sahip ülkelerde, biri 50 yaşından önce tanı almış en az iki birinci veya ikinci derece akrabada intestinal tip gastrik kanser veya herhangi bir yaşta tanı almış en az üç akrabada intestinal tip gastrik kanser olması FİGK'i düşündürmelidir [11-14]. Bugüne kadar, FİGK'den şüphelenilen veya erken yaşlarda izole intestinal gastrik kanser saptanan hastalar ve ailelerde germline *BRCA2*, *BRCA1*, *BRIP1* ve *MSH2* gen varyantları potansiyel hastalık nedeni olarak gösterilmiştir. Ancak, gerek hastalık etkeni olarak düşünülen genlerdeki çeşitlilik gerekse bu genlerin farklı hastalıklara yatkınlık oluşturması bu genlerin FİGK ile ilişkili olarak sınıflandırılmasını kısıtlamıştır [11,13]. FİGK hastalarının ve tümörlerinin germline ve somatik mutasyon profilinin, sporadik intestinal gastrik kanserden farklı olduğu gösterilmiştir. FİGK hastalarının, sporadik intestinal gastrik kanser vakalarından daha fazla germline *TP53* taşıdığı saptanmıştır. Benzer şekilde somatik *BRCA2*, *ATM*, *FOXF1*, *FHIT*, *SDHB*, *MSH6*, *CTNNA1* ve *PXN* varyantlarının da FİGK'lı olgularda daha fazla olduğu gözlenmiştir. FİGK tümör dokusunda da sporadik kansere göre mikrosatellit instabilitesi yüksek saptanmıştır. FİGK'in tek bir gen kusurundan ziyade poligenik olduğu düşünölmekle birlikte kanser oluşumuna yatkınlığın genetik nedenleri henüz aydınlatılamamıştır [11,13].

Gastrik Adenokarsinom ve Midenin Proksimal Polipozisi Sendromu

Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi sendromu (GAPPS), gastrik fundik bez polipleri, mide kanseri riskinde artış ve sınırlı kolonik tutulumla karakterize otozomal dominant kalıtımlı bir hastalıktır [15]. Hastalığın prevalansı bilinmemektedir [16]. GAPPS için tanı; kolorektal ve duodenal polipozis olmaksızın ve fun-

dusla sınırlı mide polipleri; indeks vakada proksimal mideyi kaplayan > 100 polip veya birinci derece akrabasında > 30 polip; ağırlıklı olarak fundik gland polipi histolojisi, bazılarında displazi bölgeleri (veya displastik fundik gland polipleri veya gastrik adenokarsinomu olan bir aile üyesi); otozomal dominant kalıtım modeli; ve diğer kalıtsal gastrik polipozis sendromlarının ve proton pompa inhibitörü kullanımının dışlanması kriterlerine göre konmaktadır [15]. GAPPS prevalansı ve coğrafi dağılımı bilinmemektedir. Bugüne kadar, dünya çapında GAPPS tanı kriterlerini karşılayan 110 hasta ile sadece yaklaşık 25 aile yayınlanmıştır [17].

GAPPS, kromozom 5q22'de lokalize adenomatöz polipozis koli (APC) geninin promoter 1B bölgesindeki heterozigot mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. APC gen mutasyonları nedeniyle geliştiği bilinen famiyal adenomatöz polipozisin (FAP) aksine, GAPPS hastalarında nedensel mutasyonlar sadece regülatör bölgede tespit edilmiştir. 1B promotöründe mutasyonların olması, Yin Yang 1 (YY1) transkripsiyon faktörünün bağlanmasını önemli ölçüde azaltır, bu da APC geninin ekspresyonunun azalmasına neden olur [17,18]. GAPPS hastalarında promoter 1B'de c.-125delA, c.-195A>C ve c.-191T > C en yaygın bulunan varyantlardır. Bu mutasyonların yanı sıra, GAPPS displastik poliplerinde APC, TP53, GNAS veya FBXW7 genlerinde somatik mutasyonlar da tespit edilmiştir [17].

Peutz-Jeghers Sendromu

Peutz-Jeghers sendromu, mukokutanöz melanotik maküllerle karakterize otozomal dominant kalıtmı hamartomatöz polipozis sendromlarından biridir. İnsidansının 1/8300-200000 olduğu tahmin edilmektedir [19,20]. Sendromdan kromozom 19p13.3 bölgesinde lokalize *STK11* gen mutasyonları sorumludur. *STK11* mutasyonu klinik kriterleri karşılayan hastaların % 90'ından fazlasında bulunabilir [20]. Peutz-Jeghers sendromunda belirgin ailesel kümelenme gözlenmektedir.

Histolojik olarak doğrulanmış hamartomatöz poliplere ek olarak; pozitif aile öyküsü; parmaklarında ve dış genital organların mukozasında hiperpigmentasyon; ince bağırsak polipozisi gibi özelliklerden ikisinin bulunması ile klinik tanı konulur. Tanı konulan bireyin birinci derece akrabasındaki klasik pigment lezyonlar da Peutz-Jeghers sendromu kriterlerini karşılamak için yeterlidir [10].

Hastaların tamamına yakınında gözlenen hiperpigmente maküller 1-3 mm boyutunda ve sütlü kahveden siyaha kadar değişebilen renkte gözlenir [21]. Erişkin dönemde kaybolması nedeniyle hastaların anamnezlerinde çocukluk çağındaki makül varlığı sorgulanmalıdır. Polipler genellikle ince bağırsak ardından kolon ve daha az sıklıkta da midede gözlenir [10,21].

Polipler, genellikle adolesan ve erken erişkinlik döneminde mevcuttur. Etkilenen bireylerin üçte birinde yaşamın ilk 10 yılında polipler görülür. Peutz-Jeghers sendromunda kanser riski genel popülasyona göre 9,9 ila 18 kat artmıştır [20]. Peutz-Jeghers sendromlu hastaların gastrointestinal ve ekstraintestinal kanserler için taşıdıkları risk yanında yaşam boyu kümülatif kanser ihtimali de artmıştır [19,20].

Lynch Sendromu (Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri)

Lynch sendromu, DNA yanlış eşleşme tamir (mismatch repair) genlerinin germline mutasyonları nedeniyle ortaya çıkan otozomal dominant kalıtmı kansere yatkınlık sendromlarından biridir [22]. Lynch sendromu, kolorektal ve endometriyal kanser riskinde artışın yanı sıra gastrik kanserlerin de içinde bulunduğu ekstrakolonik kanserlere yatkınlık oluşturur [21,22]. Lynch sendromunun prevalansının 1/279 olduğu tahmin edilmektedir [23].

MLH1, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* genlerindeki germline heterozigot mutasyonlar veya *EPCAM* delesyonu, yanlış eşleşme tamirinde yetersizlik ve mikrosatellit instabilitesi gibi moleküler özelliklere sahip maligniteler oluşmasına yatkınlığa sebep olmaktadır [10]. *EPCAM* delesyonları, *MSH2* geninde epigenetik değişikliklere neden olur ve bu genin fonksiyonunda kayıplara yol açarak etkisini gösterir [24]. Lynch sendromunda, tümör dokusundan mikrosatellit instabilitesi ve metilasyon profili araştırılmasına ek olarak periferik kandan ilişkili genlerin dizileme ve delesyon/duplikasyon analizleri tanıda kullanılmaktadır [23,24].

Lynch sendromlu bireyin patojenik varyantı, her bir çocuğuna kalıtım yoluyla aktarma olasılığı % 50'dir. Lynch sendromlu bireylerin çoğu, ilgili gen varyantını ebeveynlerinden birinden almıştır. Ancak, patojenik bir varyantı taşıdığı halde kanseri olmayan bir ebeveyninden de hastalık kalıtılabilir. Bu durum, penetrans eksikliği, kanser başlangıç yaşının değişkenliği, tarama veya profilaktik cerrahi sonucu kanser riskinin azalması ya da erken ölüm gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Ailede patojenik varyant biliniyorsa, yüksek risk altındaki bir hamilelik için doğum öncesi test yapmak mümkündür [23].

Juvenil Polipozis Sendromu

Juvenil polipozis sendromu (JPS), gastrointestinal kanalda, özellikle mide, ince bağırsak, kolon ve rektumda hamartomatöz polipler ile karakterize otozomal dominant kalıtmı bir sendromdur [25,26]. *SMAD4* ve *BMPRIA* genlerindeki heterozigot patojenik varyantlar hastalıktan sorumludur [26].

JPS, klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır [25]. "Juvenil" terimi, poliplerin başlama yaşından ziyade polip tipini ifade eder. İnfant döneminden yetişkinliğe kadar olan dönemde juvenil polipler ortaya çıkar. JPS'li bireylerin çoğunda 20 yaşına kadar polip öyküsü bulunur. Bazı bireylerde yaşamları boyunca sadece dört veya beş polip mevcutken, aynı aileden bazılarında 100'den fazla polip saptanabilir. Polipler tedavi edilmezse hemoraji ve anemiye neden olabilir. Juvenil poliplerin çoğu benign seyirlidir ancak maligniteye dönüşüm de gözlenebilmektedir. Gastrointestinal kanserler için risk % 11 ile % 86 arasında değişmektedir. Bu artmış riskin büyük kısmı kolon kanseri ile ilişkilidir. Ancak mide, pankreas ve üst gastrointestinal sistem kanserleri de bildirilmiştir [27].

JPS tanısı; kolon ve rektumda beşten fazla juvenil polip; gastrointestinal trakt boyunca multipl juvenil polipler; herhangi bir sayıda juvenil polip; ve ailede juvenil polipozis öyküsü kriterlerine göre konulur. *SMAD4* veya *BMPR1A* genlerinde heterozigot patojenik varyantın saptanması, klinik özelliklerin yetersiz olması durumunda tanıyı doğrular. *SMAD4* mutasyonu taşıyan bireylerin % 68'inde gastrik polipler gelişirken, mide polipli hastalarda gastrik kanser görülme oranı % 21'dir [4,27,28]. *BMPR1A* genini etkileyen tekrarlayan 10q22-23 mikrodelsyonu olan bireyler, daha erken juvenil polip başlangıcı ve daha büyük polip yükü ile daha şiddetli bir fenotipe sahiptir [29]. Genetik tanı için *SMAD4* ve *BMPR1A* promoter bölge dizi analizi ve gen hedefli delesyon/duplikasyon analizi yapılmaktadır. Patojenik varyant saptanamaz ise *PTEN* ve diğer ilişkili olabilecek genleri içeren çoklu gen panelleri tanıda fayda sağlayabilmektedir. *SMAD4* patojenik varyantı olan çoğu bireyde JPS ve kalıtsal hemorajik telenjektazi birlikteliği bulunmaktadır [27].

Familiyal Adenomatöz Polipozis

Familiyal adenomatöz polipozis (FAP), kromozom 5q21'de lokalize *APC* genindeki germline mutasyonların neden olduğu otozomal dominant kalıtsal kanser yatkınlık sendromlarından biridir [4,30]. Klinik olarak 100 veya daha fazla senkron kolorektal polip izlenir. Ortalama 16 yaşta (7-36 yaş arası) başlar ve 35 yaşına kadar FAP'lı bireylerin % 95'inde polip vardır. Tedavi edilmeyen bireylerde kolon kanseri tanısı ortalama 39 yaşında (34-43 yaş) konulur. FAP'ta kolon dışında gastrik fundus ve duodenum polipleri, osteomlar, diş anomalileri, retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, yumuşak doku tümörleri, desmoid tümörler görülür. Atenüe FAP, çoklu kolon polipleri (ortalama 30), daha proksimal yerleşimli polipler ve FAP'a göre daha geç bir yaşta kolon kanseri teşhisi ile karakterizedir. Mide ve duodenal polipler veya kanserler gibi ekstrakolonik belirtiler, atenüe FAP'ta mevcuttur [16]. Gastrik polipler FAP'lı hastaların % 51-88'inde bildirilmiştir [31,32]. Bu gastrik poliplerin çoğu, displazi özellikleri gösterirler de düşük malign potansiyele sahip olduğu düşünülen fundik gland polipleridir [33]. FAP saptanan hastalarda görülen adenomatöz polipler ikinci en sık gastrik lezyondur ve yaşam boyu % 1-2 oranında mide kanseri geliştirme riski taşırlar.

Li-Fraumeni Sendromu

Li-Fraumeni sendromu (LFS), *TP53* genindeki heterozigot germline mutasyonlar sonucu oluşan, otozomal dominant kalıtsal, klinik ve genetik olarak heterojen bir kalıtsal kanser sendromudur [34]. LFS, erken başlangıçlı tümörler, aynı bireyde birden fazla tümör ve birden fazla etkilenmiş aile üyesi ile karakterizedir. Ağırlıklı olarak bölgeye özgü kanserlerin olduğu diğer kalıtsal kanser sendromlarının aksine, LFS çeşitli tümör tipleri ile kendini gösterir. En yaygın türleri yumuşak doku sarkomları ve osteosarkomlar, meme kanseri, beyin tümörleri, lösemi ve adrenokortikal karsinomdur [34,35]. LFS'de kolorektal kanser dışında mide kanseri de gözlenebilmektedir. LFS'li

Asyalı ailelerde 40 yaşından önce gastrik kanser bildirilmiştir [36]. LFS'de gastrointestinal kanser gelişimi için yaşam boyu kümülatif risk bilinmemektedir [35].

Gastrointestinal Stromal Tümör

Gastrointestinal stromal tümör (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen primer mezenkimal neoplazmıdır ve tüm mide malignitelerinin % 2-3'ünü oluşturur. GİST'lerin yaklaşık % 60-70'i midede, % 20-30'u ince bağırsakta, % 5'i kolon ve rektumda ve % 1'i özofagusta gözlenir [37]. GİST'te, *KIT*, *PDGFRA*, *SDHB* ve *SDHC* genlerinde mutasyonlar gözlenmektedir [38]. Bu tümörlerin yaklaşık % 85'i *KIT* veya *PDGFRA* mutasyonlarını içerir [39]. GİST'lerin küçük bir alt kümesi ise, *NF1*, *RAS*, *BRAF*, *EGFR* mutasyonlarını veya *FGFR1* veya *NTRK3* kodlayan genlerin onkogenik füzyonlarını barındırır [40]. Bunlarla birlikte, tümör progresyonu için ek genomik ve/veya kromozomal değişiklikler de gereklidir. Bu kromozomal değişiklikleri tespit etmek için sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemlere ihtiyaç vardır. Özellikle kompleks karyotipli tümörlerin daha malign davranış göstermesi nedeniyle prognostik belirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir [37]. Ailesel GİST'li hastalarda genellikle birden fazla tümör bulunur; *KIT* geninde germline mutasyonları olanlar ayrıca hiperpigmentasyon, mast hücre tümörleri veya disfajiye sahip olabilirken, *PDGFRA* geninde mutasyonları olanların genellikle büyük elleri bulunmaktadır [38,41].

Gastrik kanserde kanserin başlangıcı, progresyonu, invazyonu ve metastazında çeşitli genetik ve epigenetik modifikasyonların da rolü bulunmaktadır. Bu sebeple tanıda araştırılacak bazı biyobelirteç ve genlerin varlığı ile hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi büyük öneme sahiptir. Yeni teknolojilerin geliştirilmesiyle gastrik kanserde erken tanı ve tedaviye yönelik olarak miRNA panellerinin, kansere spesifik metilasyon paternlerinin, dolaşımdaki tümör DNA'sı mutasyonlarının saptanmasına dayanan testler, uygulama için umut verici sonuçlar ortaya koymuştur [42-45]. Ancak dolaşımdaki tümör hücrelerinin, ekstraselüler veziküllerin ve cell-free RNA saptanmasına dayalı testler için ise daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır [45].

SONUÇ

Sonuç olarak, halen kesin nedeni aydınlatılmamış hastalıklar olmakla birlikte yeni nesil dizileme gibi yöntemlerin kullanımının yaygınlaşması ile kanser genetiğinde son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu gelişmelerle, erken tanı ve tedavi için hedeflenebilecek yüksek risk grupları belirlenerek en uygun yaklaşımın geliştirilmesi hedeflenmektedir. Gastrik kanserde, kanserin başlangıcı, progresyonu, invazyonu ve metastazında çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Bunun yanında, gastrik kanser ile çeşitli miRNA'lar, isomiR'ler, lncRNA'lar, circRNA'lar ve dolaşımdaki tümör DNA'sının ilişkilendirildiği araştırmalarda önemli veriler elde edilmiştir. Ayrıca, dolaşımdaki tümör hücreleri, ekstraselüler veziküller ve cell-free RNA çalışmaları da devam etmektedir. Ancak gastrik kanser tanısında kullanımı için

daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Tanı için bazı biyobelirteç ve genlerin bulunması, hedefe yönelik yan etki profili daha düşük yeni ajanların ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde büyük öneme sahiptir. Gastrik kanser gelişimi için ailesel ve genetik riskin uygun şekilde değerlendirilmesi, tarama ve risk azaltıcı girişimler yoluyla mide kanserinin önlenmesine yönelik kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma olanak sağlayacaktır. Gastrik kanserle ilişkili germline mutasyon taşıyıcılarının kanser oluşmadan saptanması, genetik risk değerlendirmesi ve genetik testlerin etkin bir şekilde uygulanmasına ve mortaliteyi azaltmak için optimal tarama ve takip stratejilerinin belirlenmesine katkıda bulunacaktır. Bu nedenlerle tanı ve tedavi algoritmaları yeni bilgiler ışığında sürekli güncellenmektedir ve bu kılavuzların hekimler tarafından düzenli takibi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kim W, Kidambi T, Lin J IG. Genetic Syndromes Associated with Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2022;32(1):147-62.
2. Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. 2002 Nov 4 [Updated 2018 Mar 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ve ark, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
3. Lerner BA, Llor X. Genetic Gastric Cancer Risk Syndromes. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020;18(4):604-15.
4. Rustgi SD, Ching CK, Kastrinos F. Inherited Predisposition to Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021;31(3):467-87.
5. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, Harris KL, ve ark. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Updated Clinical Practice Guidelines. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):e386-97.
6. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, ve ark. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):23-32.
7. Lobo S, Benusiglio PR, Coulet F, Boussebart L, Golmard L, Spier I, ve ark. Cancer predisposition and germline CTNNA1 variants. *Eur J Med Genet [Internet].* 2021;64(10):104316.
8. Shenoy S. CDH1 (E-cadherin) mutation and gastric cancer: Genetics, molecular mechanisms and guidelines for management. *Cancer Manag Res.* 2019;11:10477-86.
9. Corso G, Intra M, Trentin C, Veronesi P, Galimberti V. CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam Cancer.* 2016;15(2):215-9.
10. Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol [Internet].* 2016;43(5):554-9.
11. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, São José C, Sousa S, Gullo I, Hoogerbrugge N, ve ark. Gastric cancer genetic predisposition and clinical presentations: Established heritable causes and potential candidate genes. *Eur J Med Genet.* 2022;65(1).
12. Güner G, Akyol A. Herediter Mide Kanseri. *güncel gastroenteroloji.* 2017;21(1):38-44.

13. Carvalho J, Oliveira P, Senz J, São José C, Hansford S, Teles SP, ve ark. Redefinition of familial intestinal gastric cancer: Clinical and genetic perspectives. *J Med Genet.* 2021;58(1):1-11.
14. Lott PC C-CL. Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(12):874-83.
15. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, ve ark. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): A new autosomal dominant syndrome. *Gut.* 2012;61(5):774-9.
16. Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ve ark., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
17. Tacheci I, Repak R, Podhola M, Benesova L, Cyrany J, Bures J, ve ark. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) – A Helicobacter-opposite point. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2021;50-51:101728.
18. Rudloff U. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: Diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:447-59.
19. Huang Z, Miao S, Wang L, Zhang P, Wu B, Wu J, ve ark. Clinical characteristics and STK11 gene mutations in Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2015;15(1):1-8.
20. Xu X, Song R, Hu K, Li Y, Jin H, Chen B, ve ark. Multidisciplinary management for Peutz-Jeghers syndrome and prevention of vertical transmission to offspring using preimplantation genetic testing. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):1-14.
21. Samadder NJ, Baffy N, Giridhar K V., Couch FJ, Riegert-Johnson D. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management, Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(6):1099-116.
22. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer* [Internet]. 2019;18(2):211-9.
23. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2021 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ve ark., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
24. Berkil Hakan; Yeşil G. Mide Kanseri ve Genetik. *Türkiye Klin.* 2019;17-23.
25. Aytac E, Sulu B, Heald B, O'Malley M, Laguardia L, Remzi FH, ve ark. Genotype-defined cancer risk in juvenile polyposis syndrome. *Br J Surg.* 2015;102(1):114-8.
26. Katz LH, Gingold-Belfer R, Vainer E, Hegger S, Laish I, Derazne E, ve ark. Phenotypic diversity among juvenile polyposis syndrome patients from different ethnic background. *Hered Cancer Clin Pract.* 2022;20(1):1-8.
27. Larsen Haidle J, MacFarland SP, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 [Updated 2022 Feb 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ve ark., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
28. Wain KE, Ellingson MS, McDonald J, Gammon A, Roberts M, Pichurin P, ve ark. Appreciating the broad clinical features of SMAD4 mutation carriers: A multicenter chart review. *Genet Med* [Internet]. 2014;16(8):588-93.

29. Dahdaleh FS, Carr JC, Calva D HJ. Juvenile polyposis and other intestinal polyposis syndromes with microdeletions of chromosome 10q22-23. *Clin Genet.* 2012;81(2):110-6.
30. Anaya DA, Chang GJ R-BM. Extracolonic manifestations of hereditary colorectal cancer syndromes. *Clin Colon Rectal Surg.* 2008;21(4):263-7.
31. Attard TM, Cuffari C, Tajouri T, Stoner JA, Eisenberg MT, Yardley JH, ve ark. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(4):681-6.
32. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic Gland Polyp Dysplasia Is Common in Familial Adenomatous Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(2):180-5.
33. Fatemi SR, Safaee A, Pasha S, Pourhoseingholi MA, Bahrainei R, Molaei M. Evaluation of endoscopic characteristics of upper gastrointestinal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(16):6945-8.
34. Gargallo P, Yáñez Y, Segura V, Juan A, Torres B, Balaguer J, ve ark. Li-Fraumeni syndrome heterogeneity. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020;22(7):978-88.
35. Schneider K, Zelley K, Nichols KE. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [Updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ve ark., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
36. Ariffin H, Chan ASL, Oh L, Abd-Ghafar S, Ong GB, Mohamed M, ve ark. Frequent occurrence of gastric cancer in Asian kindreds with Li-Fraumeni syndrome. *Clin Genet.* 2015;88(5):450-5.
37. Gorunova L, Boye K, Panagopoulos I, Berner J. Cytogenetic and molecular analyses of 291 gastrointestinal stromal tumors : site-specific cytogenetic evolution as evidence of pathogenetic heterogeneity. 2022;13:508-17.
38. Şahin Fİ. Kalitsal Kanserlerde Genetik Danışma. *Türkiye Klin J Med Genet Top.* 2017;2(2):107-12.
39. Huang W, Yuan W, Ren L, Xu C, Luo R, Lu W, ve ark. A novel fusion between CDC42BPB and ALK in a patient with quadruple wild- - type gastrointestinal stromal tumor. 2022;(December 2021):1-6.
40. Vankova B, Behenska K, Bauer M, Sedivcova M, Daumova M, Agaimy A, ve ark. Morphological features useful in the differential diagnosis between undifferentiated carcinoma and gastrointestinal stromal tumor. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2020;46:151527.
41. Chompret A, Kannengiesser C, Barrois M, Terrier P, Dahan P, Tursz T, ve ark. PDGFRA Germline Mutation in a Family with Multiple Cases of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Gastroenterology.* 2004;126(1 SUPPL. 1):318-21.
42. Link A, Kupcinkas J. MicroRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer: Current insights and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3313-29.
43. Cui L, Zhang X, Ye G, Zheng T, Song H, Deng H, ve ark. Gastric juice MicroRNAs as potential biomarkers for the screening of gastric cancer. *Cancer.* 2013;119(9):1618-26.

44. Yamamoto H, Watanabe Y, Sato Y, Maehata T, Itoh F. Non-invasive early molecular detection of gastric cancers. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):1-17.
45. Leja M, Linē A. Early detection of gastric cancer beyond endoscopy - new methods. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;50-51.

MİDE KANSER TEDAVİSİNDE DİYET

Diet in Stomach Cancer Treatment

Tuğba Demir

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü

ORCID: 0000-0002-5195-9372

ÖZET

Mide kanseri, dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Araştırmalarda diyetle yüksek oranda yer alan gıda katkı maddeleri, tuz ve tuzlanmış gıdaların mide kanseri riskini artırdığı, bununla birlikte meyve, sebze, karoten, C vitamini, sarımsak, turunçgiller, probiyotik süt ve süt ürünlerinin mide kanserini önlediği bildirilmektedir. Kanserden korunmanın etkili yolu kansere neden olan gıdalardan uzak durmak ve antikanser özelliklere sahip gıdaların tüketimini artırmaktır. Mide kanseri ile beslenme alışkanlıkları arasında güçlü bir ilişki vardır. Mide kanserine neden olan ve önleyen faktörlerin bilinmesi mide kanseri insidansını azaltmada yardımcı olacaktır. Kanser oluşum ve gelişim riskini azaltıcı potansiyel etkide bulunan fonksiyonel gıdaların biyo-aktivitelerinden faydalanmak mide kanseri tedavisinde büyük öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Antikanser; Antioksidan; Gıda Katkı Maddeleri; Mide Kanseri; Tuz

ABSTRACT

Stomach cancer is the fourth leading cause of cancer-related death worldwide in both men and women. Studies have reported that high levels of food additives, salt and salted foods in the diet increase the risk of stomach cancer, while fruits, vegetables, carotene, vitamin C, garlic, citrus fruits, probiotic milk and dairy products prevent stomach cancer. The most effective way to prevent cancer is to stay away from cancer-causing foods and to increase the consumption of anticancer foods. There is a strong relationship between stomach cancer and dietary habits. Knowing the factors that cause and prevent stomach cancer will help in reducing the incidence of stomach cancer. Benefiting from the bio-activity of functional foods, which have a potential effect on reducing the risk of cancer formation and development, is of great importance in the treatment of stomach cancer.

Keyword: Anticancer; Antioxidant; Food Additives; Salt; Stomach Cancer;

GİRİŞ

Kanser; organizmanın herhangi bir yerinde (bir organda veya dokuda) oluşabilen temelinde hücrelerin çoğalma kabiliyetlerinin kontrol altına alınmaması sonucu hücrelerin giderek çoğalması ve vücudun başka bölgelerine kan damarları, lenf damarları veya direkt yayılması ile oluşan kronik bir hastalıktır [1]. Kanser hem dünyada hem ülkemizde önemli bir hastalık olup, kardiyovasküler rahatsızlıklardan sonra ölüm nedenlerinde ikinci sırada yer aldığı için önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır [1,2].

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verileri dikkate alındığında her yıl yaklaşık olarak 18,1 milyon yeni kanser vakasının olduğu; 9,6 milyon kişinin ise kanser nedeniyle hayatını kaybettiği açıklanmaktadır. Gerekli önlemler alınmadığı takdirde ise kanser tanısı alan kişi sayısının 2030 yılında 27 milyona, 2040 yılında ise 40 milyona ulaşacağı, kansere bağlı ölüm sayısının ise 2030 yılında 12 milyona ulaşacağı belirtilmektedir [3,4].

2020 yılı verilerine göre Türkiye toplam nüfusu 84.339.067 dir ve toplam nüfusun 41.636.125 i erkek, 42.702.942 si kadındır. 2020 yılı Türkiye kanser istatistik verileri incelendiğinde toplumda görülen yeni kanser vaka sayısı erkeklerde 132.816, kadınlarda 101.018 olarak belirtilmiştir. Türkiye geneli açısından toplumda kansere bağlı yaşam kayıplarının sayısı ise erkeklerde 78.949, kadınlarda 47.386 olarak kayıtlara geçmiştir [2]. Türkiye'de görülen ilk on kanser insidans oranları açısından incelendiğinde cinsiyete göre her 100 000 kişi başına mide kanseri görülme oranı erkeklerde 17,8 kadınlarda 8,4 dür. Her 100 000 kişi başına cinsiyete göre hayatını kaybeden kişiler incelendiğinde mide kanseri nedeni ile hayatını kaybeden kişiler içerisinde erkeklerin 12,6 kadınların 10,2 düzeyinde olduğu bilgisine ulaşılmaktadır [2].

Sindirim sistemi kanserlerine neden olan en önemli etkenin kişinin alışkanlıklarından kaynaklandığına dikkat etmek gerekir. Bazı kanserlerin ortaya çıkmasında önemli bir rolü bulunan sigara içme, alkol kullanma, fiziksel olarak inaktif olmak, obezite, yetersiz ve dengesiz beslenme, beslenme alışkanlıklarında bazı besin ürünlerinin çok fazla bazılarının ise az tüketilmesi sindirim sistemi kanserleri için de önemli risk faktörleri arasındadır. Bu alışkanlıkların değiştirilmesi özellikle kişinin kanser konusunda duyarlılığının artırılarak yaşam biçiminin değiştirilmesi kanseri önleme konusunda önemli bir role sahiptir [2].

Günümüzde her geçen yıl milyonlarca insana kanser teşhisi konulmaktadır. Amerikan Kanser Derneği'nin düzenlediği raporda, tüm dünyada yıl içerisindeki ölümlerin yaklaşık %2-3'ünün kanser kaynaklı olduğu ve yılda yaklaşık 3,5 milyon insanın kanserden öldüğü bildirilmektedir. Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi, farklılaşması ve farklılaşmasını etkileyen mutasyonlar sonucu oluşan ölümcül bir hastalıktır. 50 yaş üstünde görülme sıklığı artan mide kanseri Dünya genelinde erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir [2,5].

Mide kanseri vakalarının yarısından fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. En çok görüldüğü ülke Japonya'dır. Japonya'da mide kanseri insidansı erkekler-

de 78,8/100000 iken kadınlarda 46,3/100000'dir. Bu nedenle mide kanseri Japonya'da tarama programlarında yer almıştır [6,7].

En çok görüldüğü diğer ülkeler Çin, Şili, Kostarika, Brezilya ve Kore iken en az görüldüğü ülkeler ise Kanada, Danimarka, Mısır, ABD, Hindistan ve Avustralya'dır. Türkiye ise orta düzeyli insidansı olan ülkeler arasında yer almaktadır. Türkiye'de yaşa göre standardizasyon yapıldığında mide kanseri insidans hızı erkeklerde 15,9/100000 iken, kadınlarda 7,1/100000 olarak belirtilmiştir [2,8].

Mide kanserinin ülkeler arasında, bölgeler arasında görülme sıklıklarının farklı olmasında birçok etken sorumludur. Bunlar arasında sigara, alkol kullanımı, beslenme alışkanlıkları taze meyve- sebze tüketiminin az olması, bol tuz tüketimi, konserve gıdaların kullanılması, yüksek nitrat ve nitrit içeren yiyeceklerin tüketimi, sosyoekonomik seviyenin düşük olması, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sıklığındaki farklılıklar gibi etkenler yer alır [7,8].

Mide kanseri ile beslenme alışkanlıkları arasında güçlü bir ilişki vardır. Karbonhidrat tüketiminin fazla olması, konserveli yiyeceklerin çok tüketilmesi, turşu alımı, fazla yağ içeren yiyeceklerin tüketimi, salamuralı yiyecekler, tuzlanmış balık ve et, fazla tuz alımı mide kanseri riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. Beslenmede kanser oluşumuna yol açan en önemli iki madde nitrit ve nitrattır. Genellikle kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunan bu maddeler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirir. Bu maddelerin artışı ile birlikte hipoklorhidri görülmektedir [9,10].

Fazla miktarda tuz alımı mide kanseri riskini arttırmaktadır özellikle de tuz tüketiminin çok olduğu Kolombiya'da mide kanserinin fazla olması bu görüşü desteklemektedir. Tuzun karsinojen olma nedeni ise, tuzun ilk önce kronik gastrit yapması daha sonra atrofik gastrit gelişmesi ve atrofik gastrit sonucunda gelişen hipoklorhidri nedeniyle midede nitrozamin artması ve kansere yol açması olarak açıklanmaktadır [11].

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda mide kanserine neden olan gıdalardan kaçınmak ve mide kanserini önlemede diyetle dâhil edilecek gıdalar derlenmiştir. Öyle ki, tuzlanmış ve ızgara etler (Kore, Charcoal grilled beef), salamura ve fermente edilmiş bazı (Bekang, Sour pancakes) gıdaların mide kanserine neden olabileceği birçok çalışmada yer almıştır [12].

Tuz azaltma stratejileri tasarlamak ve uygulamak, mide kanseri riskini azaltmada çok yardımcı olacaktır. WHO, bulaşıcı olmayan hastalıkları önlemek için en ekonomik ve verimli yaklaşımlardan biri olarak tuzun azaltılmasını önermektedir. Dünyada kullanılan tuz azaltma stratejileri arasında, tüketici eğitimi ve gıda endüstrisinin de katılımıyla ürünleri yeniden formüle etmek hedeflenmiştir [2,13].

Çalışmalarda karbonhidrat, turşular, tuzlanmış et ve balık mide kanseri riskini arttırdığı, öte yandan süt, taze sebzeler, vitamin C tüketiminin artışının ise riski azalttığı gösterilmiştir. Besinlerde yağ oranının aşırı düşük ya da yüksek olması da kanser riskini yükseltmektedir. [10,11]. Mide kanser insidansının tuz alımı ile ilişkilendirildiği

bir çalışmada, Kolombiya'da yüksek tuz tüketiminin kanseri oluşumunu artırdığı ve tedaviyi zorlaştırdığı bildirilmiştir. Tuzlanmış besinler ile mide kanseri arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Hong Kong ve Güney Çin'de tuzlanmış balık tüketiminin fazla olması nedeniyle yüksek nitrozamin alınmasına bağlı olarak mide kanseri görülme sıklığı da yüksektir. Tütsülenerek, yüksek sıcaklıklarda ve kömürde ızgara gibi çeşitli pişirme yöntemleri kullanılarak pişirilen besinlerin, polisiklik hidrokarbonlar ve heterosiklik aromatik aminler nedeniyle yüksek karsinogenik özellikler göstermektedir [13]. Tuz ve tuzlanmış ürünler, yüksek tuz alınıcı, aşırı tuzlanmış balık, tütsülenmiş et ve tuzlanmış sebzeler, mide kanser riskini arttırdığı ulusal ve uluslararası birçok çalışmada yer bulmuştur. Farklı bir çalışmada, tuz içeriği zengin gıdaların, *H. pylori* enfeksiyon olasılığını da arttırdığı, *H. pylori* ve tuzun beraber sinerjistik etkisinin enfeksiyon ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir [14].

WHO, World Cancer Research Fund (WCRF) ve American Institute for Cancer Research (AICR) raporları incelendiğinde kanser oluşum ve gelişim riskini etkileyen etmenler tüm kanser türleri için spesifik olarak belirtilmiştir. Bu rapora göre tuzlu işlenmiş besinler ve yüksek tuz alımının mide kanserinde "artan risk" olarak değerlendirilirken, diyetle kontrollü meyve sebze alımı mide kanser riskinde "azalan risk" kategorisinde değerlendirilmiştir. Öyle ki, tuz ve tuzlu besinlere diyetle yer verilmesi ile mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda varılan sonuç tuz tüketiminin azaltılması ve beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesinin mide kanserinden koruyucu, tedavisinde de destekleyici olabileceği gösterilmektedir [2,15,16].

N-metil-N-nitro-N-nitrozoguanidin (MNNG) ve N-etil-N-nitrozoguanidin (ENNG) gibi N-nitrozo bileşiklerin karsinogenik olduğu bilinmektedir. Bu bileşikler insanlarda, midede nitrit içeren besinlerden et ve bazı proteinli gıdalarda bulunan amin ve amidler ile reaksiyona girerek kanserojen olduğu bilinen N-nitroza bileşiklere dönüşmektedirler [17]. Mide kanserinin oluşmasında neden olduğu düşünülen nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir [18].

Üreticiler bu katkıların kullanılmasını azaltmak için yeni arayış içindedirler ve farklı alternatifler denemektedirler. Ancak nitrat ve nitritlerin yerine geçebilecek aynı etkinlikte bir katkı maddesi kullanımının olduğu çalışmalara rastlanmamıştır. Bunun yanında nitratların karsinogenik özellikleriyle ilgili endişelerden dolayı nitrit/nitrat içermeyen et ürünleri üretimi bilinçli tüketici taleplerinden dolayı ABD'de giderek artmaktadır. Gıdalarla alınan nitritler tükürük veya hafif mide asitliğiyle kanserojen olan nitrozaminlere dönüşmektedir. Beraberinde alınan C vitamini, bu dönüşümü engellemektedir. Bu yüzden işlenmiş et ürünleriyle birlikte C vitamininden zengin salatalar da tüketilirse nitritlerin zararlı etkisi azaltılmaya çalışılmış olur [19]. Mide kanseri ve nitrit, nitrat arasındaki ilişkiyi değerlendiren farklı bir meta analizde, fazla miktarda nitrit

ve nitrozaminin diyetle alınması mide kanseri için risk faktörü olarak görüldüğü bildirilmiştir [20].

Besinlerin hazırlanma şekilleri de mide kanseri oluşumunda rol oynamaktadır. Örneğin, Japonya ve Şili de dumanlanmış balığın fazla tüketimi, küflenmiş besinlerin (aflatoksin B) diyetle fazla yer alması da mide kanserinin oluşumunda risk faktörü olarak gösterilmektedir. Etin raf ömrünü uzatmak için yapılan kürlenme işleminin mide kanseri ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. İşlenmiş kırmızı et ile kanser arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bir çalışmada işlenmiş kırmızı et tüketimindeki artışın mide kanseri vakasındaki artışla bağlantılı bulunmuştur. Günlük işlenmiş kırmızı et tüketimindeki 100 g artışın mide kanseri riskini %26 artırmasıyla ve tedaviyi zorlaştırmasıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir [21].

Uzmanların görüşlerine göre kanserlerin oluşma nedenleri arasında beslenme %40-60 oranında etkili olmaktadır. Bu oranı toplumların beslenme alışkanlığı, besinlerin içeriğinin topografik yapıya göre değişmesi etkilemektedir. Öyle ki, Çin (Keşan) ve Meksika da topraktaki selenyum eksikliği bu bölgede yaşayanlarda başta mide kanseri olmak üzere diğer kanser türlerinin oluşumunda etkili olmaktadır. Bu nedenle bu bölgede görülen mide kanseri görülme sıklığının en aza düşürülebilmesi amacıyla selenyum ek olarak verilmektedir. Selenyum yanında çinko, folik asit gibi bazı mikronütrientlerin kemopreventif özelliklerinden yararlanılmaktadır [21,22]. Yapılan birçok çalışma ile selenyumun antikarsinojenik etkisi gösterilmiştir. Çinde 21.000 kişinin dâhil edildiği bir çalışmada çalışmaya katılanlara günlük 200 µg selenyum takviyesi yapılmıştır. Selenyum miktarı yüksek olan bireylerin mide kanseri riskinin azaldığı gözlenmiştir [10,11,22].

Özellikle son yıllarda Avrupa, Amerika ve Asya Pasifik ülkelerindeki pek çok kanser vakıf ve derneklerinin öncülüğünde gerçekleştirilen kanser araştırma projelerinde kanser prevansiyon çalışmalarına daha fazla ağırlık verilmektedir. Bu nedenle çalışmaların ağırlık konusunu beslenme alışkanlıklarının kanser oluşumunu ve tümör davranışını etkileyen önemli bir faktör olarak nutrigenomikler, protomikler, metabolomikler ve epigenomikler, Nutriapigenomiklerin irdelendiği konular oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada *Lactococcus lactis* bakterisini içeren fermente ürün tüketimiyle mide kanserinde kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği bildirilmiştir [23].

The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) çalışmaları 10 ülkede 500.000 gönüllü üzerinde devam etmektedir. İlk sonuçlarından elde edilen verilere göre diyetle tüketilen ve devamlılığı olan sebze ve meyve alımının birçok kanser türü üzerinde yararlı etkilerinin olduğu belirtilirken, mide kanseri üzerindeki antikanser etkisi vurgulanmıştır [2].

En çok vurgulanan hipotezlerden birisi de, taze ve güvenilir sebze, meyve ve içerdikleri sayısız fenolik bileşiğin biyoaktivitesinin mide kanserine karşı koruyucu olduğu ve diyetle mutlaka alınması gerektiğidir. Özellikle turunçgillerin mide kanseri

riskinin istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığını belirten birçok çalışma literatürde yer almaktadır [24].

Kanser oluşum ve gelişim riskini azaltıcı potansiyel etkide bulunan fonksiyonel gıdaların biyo-aktivitelerinin fenolik profilleri ile ilişkilendirildiği literatür araştırmaları da bulunmaktadır. Öyle ki, domates ve domates ürünlerinin içerdiği karotenoid (Lycopene, α -carotene, β -carotene, Lutein, Zeaxanthin, Phytoene, Phytofluene) mide kanserinde tümör oluşumunu ve gelişimini azaltarak antitümör etki mekanizması göstermektedir [25].

Soğan, elma, çay (yeşil ve siyah çay), üzümü meyveler, zeytin, brokoli, lahana gibi gıdaların kimyasal kompozisyonunda bulunan kaempferol, quersetin ve mirisetin gibi fenolik bileşiklerin mide kanseri oluşum ve gelişim riskini azaltıcı potansiyel mekanizmaları da tümör oluşum ve gelişimi ve karsinojen detoksifikasyonu düşürerek, antitümör etki gösterdikleri bildirilmiştir [26]. Ayrıca epigallocateşin gallatın antikanser özellikleri incelenmiş ve apoptozu indüklemeye yeteneği olduğu belirtilmiştir [27].

Soyada bulunan isoflavon biyoaktiflerinden genistein ve daidzeinin mide kanseri üzerindeki antikanser özelliği rapor edilmiştir [28]. Mide kanseri ve soya arasındaki ilişkinin incelendiği birçok durum-kontrol çalışmaları bulunmaktadır. Soya alımının etkisinin değerlendirildiği bu çalışmalarda, yüksek oranda soyanın diyetle alımının düşük oranda alan gruba kıyasla mide kanser riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir [29].

Kükürtlü bileşenlerden allicin, diallyl sulfide, diallyl disulfide ve allyl mercaptan soğan, sarımsak ve pırasada değişen oranlarda bulunmaktadır. Bu bileşenlerin antikanser özelliklerinin yanında, antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik ve antiinflamatuar aktiviteye de sahiptirler. Bu bileşenleri içeren gıdaların diyetle yer alması, mide kanseri tedavisinde tümör oluşumu ve gelişimini düşürerek kanser oluşum ve gelişim riskini azaltıcı etkileri vardır [30].

Allium grubu sebzelerin mide kanseri ile ilişkisine ilişkin ilk araştırmalar arasında yer alan Çin'in iki farklı bölgesinde aynı zamanlı yapılan bir araştırmada mide kanserinden ölüm oranları karşılaştırılmıştır. Öyle ki, bu iki bölgeden sarımsak tüketim oranının yüksek olduğu (20 gram/gün) bölgede, az tüketilen bölgeye (1 gram/gün) oranla 10 kat daha az ölüm oranı kaydedilmiştir ve sarımsak tüketimi ile ilişkilendirilen bu durum sarımsağın mide kanserine karşı koruyucu olabileceği literatürde yer almıştır [31].

İran'da yapılan bir çalışmada haftada üç kezden fazla sarımsak tüketenlerde hiç tüketmeyen yada daha az sıklıkta tüketenlere kıyasla mide kanser riskinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir [32]. Ek olarak bu çalışmalarda vurgulanan konu soğan ve sarımsağın gastrit semptomlarını artırabileceği ve vakaların midelerinde preneoplastik lezyonlara ya da mevcut semptomlara bağlı olarak *Allium* grubunun tüketiminin azalmış olabileceğidir. Bu nedenle vaka kontrol çalışmalarındaki ilişki yüksek olarak gözlenmiş olabilir. *Allium* grubu bitkilerinin mide kanseri ile ilişkisi incelenirken, bu grubun mide kanserinde önemli bir etken olan *H.pylori* enfeksiyonuna karşı gösterdiği antibakteriyel etki de değerlendirilmelidir [33].

Kuzey Avrupa, Doğu Avrupa ve Asya'nın büyük kısmında da en sık rastlanan kanser türü olan mide kanseri tuz ve tuzlu ürün kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Etken *H. pylori*'nin mide mukozasındaki hücre döngüsünü çoğaltır ve mukozada mide kanseri riskini artırıcı hasara neden olmaktadır. Bu konu ile yapılan çalışmalardan birinde çay ve çay polifenollerinin (Kateşin, Flavonoller, theflavinler) bakteri inhibisyon aktivitesinden faydalanılabileceği belirtilmiştir. İn vitro çalışmalar özellikle yeşil çayın mide kanseri üzerindeki sitotoksik aktivitelerinin etkin olduğu rapor edilmiştir [34].

Balık yağında doğal olarak bulunan en etkili antioksidan α -tokoferol, E vitamini-dir. Bu bağlamda, balık etinden izole edilen balık yağının içerdiği E vitamininin, serbest radikallerin oluşumunu önleyici antioksidan etkisinden yüksek düzeyde faydalanılması ve diyetle yer verilmesi gerekmektedir [35].

Karotenoidler ve tokoferoller de doğal antioksidan özellik gösteren beslenmede önem taşıyan ve sağlık açısından önemli fitokimyasallardandır. Karotenoidler, bitkisel dokularda klorofiller ile birlikte, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunmaktadır. Karotenoidlerden β -karoten A vitamininin öncül maddesidir (provitamin) ve ihtiyaç duyulduğunda A vitaminiye dönüşür. Bu bileşiklerin, LDL oksidasyonunu önlediği ve yüksek konsantrasyonlarda prooksidan özellik gösterdiği, tümör gelişimini baskılayıcı, DNA'yı peroksidasyondan koruyucu, immünomodülatör ve antikanserojen etkileri bulunduğu belirtilmektedir. Bunun yanı sıra α -tokoferol (Vitamin E), vücuttaki serbest radikalleri nötralize eden ve bağışıklık sistemini güçlendiren güçlü bir antioksidan görevi görmektedir. Bunun yanında antihiperglisemik, antienflamatuar, antikanser ajanı olarak ve çeşitli gıda takviyeleri şeklinde kullanım alanları araştırmalar da mevcuttur [36,37].

Bir antioksidan olan C vitamini immün sistem ve bağı dokusundaki işlevlerinden dolayı yeterli alımıyla kişinin direncini artırmaktadır. Vitamin olası mutajeniteyi farklı mekanizmalar ile önlemekte ayrıca karsinojenik olabilecek maddelerden özellikle nitrit ve nitratları ortamdaki uzaklaştırabilmektedir. Hem gıdaların hazırlanması sırasında (özellikle kömür ızgara uygulamaları) hem de organizmada herhangi bir nedenle oluşabilecek mutajeniteyi inhibe edebilmektedir. Karsinojenik nitrozaminlerin oluşumunu ise E vitamini ile birlikte engelleyebilmektedir. Diyetle günlük yeterli miktarda alınan E ve C vitaminlerinin %30 oranında hastalık riskini azalttığı belirtilmektedir. Yetersizliğinde; başta mide kanseri olmak üzere birçok kanser türünün gelişimi tetiklenmektedir. Öyle ki, C vitamini içeren limon suyunun yüksek oranda mide kanseri üzerindeki koruyucu özelliği literatür çalışmalarında ifade edilmektedir. Midedeki *H.pylori* temelli kanserde C vitamini ve A vitamininin öncül maddesi olan β -karotenin diyetle düzenli olarak alımı bu riski azaltmaktadır [38].

Epidemiyolojik çalışmaların sonucunda, diyetle bol miktarda sebze ve meyve tüketimiyle alınan C vitamini ve mide kanser riski üzerine yapılan vaka-kontrol çalışmalarında alınan verilerde mide kanser riskinin %40-60 oranında azaldığı kaydedilmiştir [15, 16].

Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Sağlık Enstitüsünün yaptığı bir başka çalışmada farmakolojik dozlarda intravenöz Askorbik asit uygulamasının kanser hücrelerini Hidrojen Peroksit oluşturarak sitotoksik etkileri olabileceğini göstermişlerdir. Öyle ki, 723 mide kanseri hastasında askorbik asit kullanımı ve diyetle C vitamini alımının, yüksek meyve sebze tüketiminin, hastalığın ilerlemesinde koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir [39].

Yapılan çalışmalarda, fitokimyasal bileşiklerin antikarsinojenik aktiviteye sahip olduğu, kanser tedavisinde komplikasyonların azaltılmasını sağladığı ve geleneksel kemoterapötik ajanların oluşturduğu yan etkilere karşı koruyucu bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Yüksek fenolik içerikli gıdalara beslenmelerinde yer veren bireylerde kanserli hücrelerin inhibisyonundan sorumlu enzimlerin aktivitesini arttırarak, tümör oluşumu ve mide kanser oluşumunda önemli rolü olan nitrozaminin ortamda gelişmesini engellemektedirler. Ayrıca bağırsak florasında iyon dengesini ve ortamdaki pH'yı düzenlemektedir. İntrasellüler matrikslerin bütünlüğünün korunmasını üstlenerek, hücrenin çevresel etkilere karşı direnç göstermelerini sağlamaktadırlar [36]. Sitotoksisite genel olarak hücrelerde biyolojik ve kimyasal maddelerin hücre üzerinde oluşturduğu toksik etkinin değerlendirilmesine dayanan, antikanser aktivitenin belirlenmesinde kullanılan yaygın bir yöntemdir. Elajik asit ve kurkumimin sitotoksik etkilerinin incelendiği bir çalışmada, söz konusu bileşiklerin tümör proliferasyon (çoğalma) kinetiği üzerinde (>%50) etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bitkisel fenoliklerden galangin, limonen, puerarin ve ursolik asitin mide kanseri üzerinde antikanser aktivitelerinin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [40].

Antosiyantinler özellikle meyve ve sebzelerde, ilaveten diğer bitkilerde bulunan suda çözünebilen, doğal pigmentlerdir [41]. Glikozit yapısında olup "aglikon" adı verilen flavilium katyonu yapısında antosiyantinlerden oluşmaktadır. Aglikon kısmını oluşturan fenolik bileşiklerin molekülünde hidroksil grubu sayısı arttıkça mavi renk, metoksi grubu sayısı arttıkça kırmızı renk artmaktadır [42]. Bu pigmentler, gıdalarda şekerlerle esterleşmiş halde veya farklı moleküllerle (kumarik asit, ferulik asit, kafeik asit, vanilik asit, askorbik asit gibi) birleşmiş halde bulunmaktadır. En yaygın antosiyantinler; siyanidin, delfinidin, malvidin, peonidin, pelargonoidin ve petunidin olarak belirtilmiştir. Antosiyantinlerin antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antienflamatuar, antimutajenik, antikarsinojenik etkilerinin olduğu rapor edilmiştir [43, 44]. Antosiyantinlerin mide kanseri tedavisinde ve önlenmesi üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği ve sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir [45]. Diğer taraftan mide kanseri tedavisinde bir diyet stratejisi olarak kullanılması hedeflenen antosiyantin takviyeleri ile ilgili güncel çalışmaların popülaritesi artmaktadır. Antosiyantinlerin mide kanser tedavisinde kullanılabilecek doğal ajanlar olması, minimum inhibisyon konsantrasyonların da dahi antimikrobiyal aktivite gösterebilmeleri nedeniyle biyoyararlanım sağlanması ve hastaların diyet programlarına eklenmesi de bu çalışmaların kapsamında yer almaktadır [46].

Tahılların önemli düzeyde sinapik asit içerdiği bildirilmektedir. Çavdarda ferulik asitten sonra en fazla bulunan hidroksisinamik asidin sinapik asit olduğu ve toplam fenolik asit miktarının yaklaşık %10'una tekabül ettiği belirtilmektedir [47]. Sinapik asidin antimikrobiyal, antikanser ve antienflamatuar etki gösterdiği vurgulanırken, güçlü bir antitumör ajan olduğu ve mide kanseri tedavisinde öncül bileşikler arasında olduğu da bildirilmektedir [48].

SONUÇ

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda beslenmenin kanser riski oluşturmada önemli olduğu belirtilmiştir. Diyette tuz ve tuzlanmış gıdaların tüketiminin azaltılması ve bunu takiben meyve ve sebze tüketiminin artırılması, ilaveten tütün içeren ürünlerin diyetle yer almaması, mide kanseri tedavisinde ve önlenmesinde etkilidir. Bu kapsamda, gıdaların doğru yöntemler kullanılarak pişirilmesi, uygun koşullarda muhafazası, tuz azaltma stratejilerinin uygulanması, gıda katkı maddelerinden uzak durulması, yeterli ve dengeli beslenme ile bu konuda halkın bilinçlendirilmesi mide kanseri tedavisinde ve oluşum riskinde uygulanması gereken stratejiler arasında yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Şahan, B., Erkek, B. E., Ak, İ., Şen, M., Çalışkan, M., & Öztürk, R. A. (2019). On sekiz yaş üstü kanser tanısı almamış bireylerde kanser algısı: Niteliksel araştırma. *The Journal of Turkish Family Physician*, 10(3), 140-149.
2. World Health Organization. (2019). Global cancer observatory. Cancer today. Available from: <https://gco.iarc.fr/> (accessed on 23 Oct, 2020).
3. Kocamaz, D., Tuncer, A., Yamak, D., Sever, Ö., & Yıldırım, M. (2019). Kanser ve onkolojik rehabilitasyon. *Zeugma Health Res*, 1(1), 25-30.
4. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., ... & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*, 144(8), 1941-1953.
5. Guggenheim, D. E., & Shah, M. A. (2013). Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of surgical oncology*, 107(3), 230-236.
6. Crew, K. D., & Neugut, A. I. (2006). Epidemiology of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(3), 354.
7. Hwang, Y. J., Kim, N., Lee, H. S., Lee, J. B., Choi, Y. J., Yoon, H., & Lee, D. H. (2018). Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication—a prospective study for up to 10 years. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(3), 380-390.
8. Oliveira, C., Pinheiro, H., Figueiredo, J., Seruca, R., & Carneiro, F. (2015). Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology*, 16(2), 60-70.

9. Şendir, M. (2006). Mide kanserinde beslenme. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 76-84.
10. Debnath, N., & Yadav, A. K. (2021). Potential Correlation Between Homeostasis Control and Tumor Microenvironment Regulation of Probiotic as a Therapeutic Agent to Manage Gastrointestinal Cancer. In *Probiotic Research in Therapeutics* (pp. 167-189). Springer, Singapore.
11. Qiu, J. L., Chen, K., Wang, X. B., Wang, J. Y., Zhang, L. J., & Shui, L. M. (2004). A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 25(6), 487-491.
12. Iqbal, A. (2017). Effect of food on causation and prevention of gastric cancer. *J. Cancer Prev. Curr. Res*, 8(00289), 10-15406.
13. Wu, A. H., Yang, D., & Pike, M. C. (2000). A meta-analysis of soyfoods and risk of stomach cancer: the problem of potential confounders. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 9(10), 1051-1058.
14. Benbrahim, Z., El Mekkaoui, A., Lahmidani, N., Ismaili, Z., & Mellas, N. (2017). Gastric cancer: an epidemiological overview. *Epidemiology (Sunnyvale)*, 7(304), 2161-1165.
15. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2007. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC:AICR, 4-393.
16. World Health Organization. 2013. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases-Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916, WHO, Geneva
17. Phukan, R. K., Narain, K., Zomawia, E., Hazarika, N. C., & Mahanta, J. (2006). Dietary habits and stomach cancer in Mizoram, India. *Journal of gastroenterology*, 41(5), 418-424.
18. Keighley, M. R., Youngs, D., Poxon, V., Morris, D., Muscroft, T. J., Burdon, D. W., ... & Darkin, D. W. (1984). Intra-gastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric carcinoma developing after operations for duodenal ulcer. *Gut*, 25(3), 238-245.
19. Sebranek, J. G., & Bacus, J. N. (2007). Cured meat products without direct addition of nitrate or nitrite: what are the issues?. *Meat science*, 77(1), 136-147.
20. Song, P., Wu, L., & Guan, W. (2015). Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Nutrients*, 7(12), 9872-9895.
21. Huang, Y., Cao, D., Chen, Z., Chen, B., Li, J., Guo, J., & Wei, Q. (2021). Red and processed meat consumption and cancer outcomes: Umbrella review. *Food Chemistry*, 129697.
22. Kuršvietienė, L., Mongirdienė, A., Bernatoniienė, J., Šulinskienė, J., & Stanevičienė, I. (2020). Selenium anticancer properties and impact on cellular redox status. *Antioxidants*, 9(1), 2-11.
23. Bedada, T. L., Feto, T. K., Awoke, K. S., Garedew, A. D., Yifat, F. T., & Birri, D. J. (2020). Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129, 110409.
24. Bae, J. M., Lee, E. J., & Guyatt, G. (2008). Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. *Gastric Cancer*, 11(1), 23-32.

25. Rao, A. R., Baskaran, V., Sarada, R., & Ravishankar, G. A. (2013). In vivo bioavailability and antioxidant activity of carotenoids from microalgal biomass—A repeated dose study. *Food research international*, 54(1), 711-717.
26. Kim, Y. J., Bae, Y. C., Suh, K. T., & Jung, J. S. (2006). Quercetin, a flavonoid, inhibits proliferation and increases osteogenic differentiation in human adipose stromal cells. *Biochemical pharmacology*, 72(10), 1268-1278.
27. Azam, S., Hadi, N., Khan, N. U., & Hadi, S. M. (2004). Prooxidant property of green tea polyphenols epicatechin and epigallocatechin-3-gallate: implications for anticancer properties. *Toxicology in vitro*, 18(5), 555-561.
28. Steiner, C., Arnould, S., Scalbert, A., & Manach, C. (2008). Isoflavones and the prevention of breast and prostate cancer: new perspectives opened by nutrigenomics. *British Journal of Nutrition*, 99(E-S1), 78-108.
29. Hamada, G. S., Kowalsky, L. P., & Nishimoto, I. N. (2002). Rodrigues 41. JJ, Iriya K, sasaki S, Hanaoka T, Tsugane S. Risk factors for stomach cancer in Brazil (II): a case-control study among japanese Brazilians in Sao Paulo. *Jpn J Clin Oncol*, 32, 284-290.
30. Galeone, C., Pelucchi, C., Levi, F., Negri, E., Franceschi, S., Talamini, R., ... & La Vecchia, C. (2006). Onion and garlic use and human cancer. *The American journal of clinical nutrition*, 84(5), 1027-1032.
31. Milner, J. A. (2001). Mechanisms by which garlic and allyl sulfur compounds suppress carcinogen bioactivation. *Nutrition and Cancer Prevention*, 69-81.
32. Pourfarzi, F., Whelan, A., Kaldor, J., & Malekzadeh, R. (2009). The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran—a population based study. *International journal of cancer*, 125(8), 1953-1960.
33. Turati, F., Rossi, M., Pelucchi, C., Levi, F., & La Vecchia, C. (2015). Fruit and vegetables and cancer risk: a review of southern European studies. *British Journal of Nutrition*, 113(S2), 102-110.
34. Weisburger, J. H., & Chung, F. L. (2002). Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food and Chemical Toxicology*, 40(8), 1145-1154.
35. MacLean, C. H., Newberry, S. J., Mojica, W. A., Khanna, P., Issa, A. M., Suttorp, M. J., ... & Morton, S. C. (2006). Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *Jama*, 295(4), 403-415.
36. Demir, T., & Akpınar, Ö. (2020). Biological Activities of Phytochemicals in Plants. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 8(8), 1734-1746.
37. Yeum, K. J., Aldini, G., Russell, R. M., & Krinsky, N. I. (2009). Antioxidant/pro-oxidant actions of carotenoids. In *Carotenoids* (pp. 235-268). Birkhäuser Basel.
38. Greenwald, P., Clifford, C. K., & Milner, J. A. (2001). Diet and cancer prevention. *European journal of cancer*, 37(8), 948-965.
39. Simon, J. A., & Hudes, E. S. (2010). Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Archives of internal medicine*, 160(7), 931-936.

40. Wang, L., Xue, J., Wei, F., Zheng, G., Cheng, M., & Liu, S. (2021). Chemopreventive effect of galangin against benzo (a) pyrene-induced stomach tumorigenesis through modulating aryl hydrocarbon receptor in Swiss albino mice. *Human & Experimental Toxicology*, 0960327121997979.
41. Nizamloğlu, N. M., & Nas, S. (2010). Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5(1), 20-35.
42. Kong, F. L., Zhang, M. W., Kuang, R. B., Yu, S. J., Chi, J. W., & Wei, Z. C. (2010). Antioxidant activities of different fractions of polysaccharide purified from pulp tissue of litchi (*Litchi chinensis* Sonn.). *Carbohydrate Polymers*, 81(3), 612-616.
43. Ghosh, D., & Konishi, T. (2007). Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: role in diabetes and eye function. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 16(2), 200-208.
44. Ötleş, S., & Akçiçek, E. (2016). Kanserden korunmada gıdalar ve beslenme. *Sidas Medya*, İzmir.
45. Hayashi, K., Hibasami, H., Murakami, T., Terahara, N., Mori, M., & Tsukui, A. (2006). Induction of apoptosis in cultured human stomach cancer cells by potato anthocyanins and its inhibitory effects on growth of stomach cancer in mice. *Food science and technology research*, 12(1), 22-26.
46. Chen, J., Xu, B., Sun, J., Jiang, X., & Bai, W. (2021). Anthocyanin supplement as a dietary strategy in cancer prevention and management: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-13.
47. Bondia-Pons, I., Aura, A. M., Vuorela, S., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., & Poutanen, K. (2009). Rye phenolics in nutrition and health. *Journal of cereal science*, 49(3), 323-336.
48. Nićiforović, N., & Abramovič, H. (2014). Sinapic acid and its derivatives: natural sources and bioactivity. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 13(1), 34-51.

MİDE KANSERİ KEMOTERAPİSİNDE GÜNCEL ve GELECEKTEKİ TEDAVİLER

Current and Future Treatments in Stomach Cancer Chemotherapy

Mukaddes Yılmaz

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-7927-8480*

ÖZET

Mide kanseri, genel sağkalım oranları düşük olan ölümcül bir hastalıktır. Günümüze kadar gastroözofageal bileşke ya da mide kanserinde kullanılan altın standart bir tedavi yoktur. Küratif rezeksiyon yapılmış evre I mide kanseri olan hastalar için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık yüzde 70 ila 75 iken, evre IIB hastalığı ve daha ileri evreler için yüzde 35 ve altına düşmektedir. Sadece cerrahi ile elde edilen sağkalım sonuçlarının ötesinde tedavi sonuçlarını iyileştirme çabaları, ameliyat öncesi neoadjuvan ya da perioperatif kemoterapi ve ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi ve/veya kemoradyoterapi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Cerrahi tedavi şansı olmayan ileri evre hastalarda ise tedavinin amacı sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Yeni tedavi modalitelerinin ortaya çıkması, hedefe yönelik ilaçlar ve tümör moleküler biyoloji araştırmalarındaki ilerlemeler, mide kanserinin daha iyi ve kapsamlı tedavisi için yeni fırsatlar sağlayacaktır. Hastalara en yüksek klinik faydayı sağlamak için kişiselleştirilmiş bir tanı ve tedavi planının belirlenmesi ve uygulanması hastalara en büyük faydayı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Adjuvan tedavi, Kemoterapi, Mide kanseri, Sağkalım

ABSTRACT

Gastric cancer is a fatal disease with low overall survival rates. To date, there is no gold standard treatment for gastroesophageal junction or gastric cancer. The five-year survival rate for patients with curatively resected stage I gastric cancer is approximately 70 to 75 percent, compared to 35 percent or less for stage IIB disease and more advanced stages. Efforts to improve treatment outcomes beyond survival outcomes achieved with surgery alone have led to the development of preoperative neoadjuvant or perioperative chemotherapy and postoperative adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy strategies. In advanced stage patients who do not have a chance for surgical treatment, the aim of treatment is to prolong survival and improve quality of life. The emergence of new treatment modalities, targeted drugs, and advances in

tumor molecular biology research will provide new opportunities for better and comprehensive treatment of gastric cancer. Identifying and implementing an individualized diagnosis and treatment plan to provide patients with the greatest clinical benefit will provide the greatest benefit to patients.

Keyword: Adjuvant therapy, Chemotherapy, Stomach cancer, Survival

GİRİŞ

Mide kanseri, genel sağkalım oranları düşük olan ölümcül bir hastalıktır. Yeni teşhislerin çoğu esas olarak Asya ve Güney Amerika ülkelerinde görülmektedir. Mide kanseri dünya çapında önemli bir kanser olmaya devam etmektedir ve 2020'de bir milyondan fazla yeni vaka ve tahmini 769.000 ölümden (küresel olarak her 13 ölümden birine eşittir) sorumludur [1]. Bu verilerle mide kanseri dünya genelinde insidans açısından beşinci ve mortalite açısından ise dördüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde oranlar kadınlara göre 2 kat daha fazladır.

Günümüze kadar gastroözofageal bileşke ya da mide kanserinde kullanılan altın standart bir tedavi yoktur. Küratif rezeksiyon yapılmış evre I mide kanseri olan hastalar için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık yüzde 70 ila 75 iken, evre IIB hastalığı ve daha ileri evreler için yüzde 35 ve altına düşmektedir. Sadece cerrahi ile elde edilen sağkalım sonuçlarının ötesinde tedavi sonuçlarını iyileştirme çabaları, ameliyat sonrası ve ameliyat öncesi tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Tedavide kemoterapi (KT) rejim seçenekleri esas olarak hastalığın evresine, biyobelirteçlerin varlığına ve doktorların tercihine göre değişmektedir.

Erken evre hastalıkta cerrahi tedavi küratiftir [2]. Evre II veya altında olan bu hastalar için cerrahi primer tedavidir. Ameliyat türü tümörün lokalizasyonuna ve invazyon derinliğine bağlıdır ve genel olarak endoskopik mukozal rezeksiyon, distal özofajektomi ve subtotal veya total gastrektomi prosedürlerini içerir.

Mide kanserinin tedavisinde cerrahi tek küratif yaklaşım olmasına rağmen, preoperatif (neoadjuvan), postoperatif (adjuvan) veya perioperatif olarak KT'nin eklenmesi sağkalıma fayda sağlamıştır. Gastrik kanserli 206 mide kanseri hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ve evre II ve III hastaların tek başına cerrahiye kıyasla adjuvan tedavi ile daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir [3].

Perioperatif Tedavi

Özellikle uzak metastaz geliştirme olasılığı yüksek olanlar için (yani, bulky T3/T4 tümörü olanlar, preoperatif radyolojik görüntülemelerde tespit edilen perigastrik lenf nodları veya linitis plastica görünümü olanlar) ilk önce cerrahi ve ardından adjuvan tedavi yerine neoadjuvan tedavi ile başlamak önerilmektedir. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi ile neoadjuvan tedavi ile tedaviye başlanmasının genel sağkalım avantajını gösteren hiçbir randomize çalışma mevcut değildir. Ancak ameliyat öncesi süreçte hasta performansı ve genel durumu açısından KT verme şansının daha yüksek olması ve uzak me-

tastaz geliştirme riski yüksek olan hastaların KT'den sonra uzak metastaz kanıtı ortaya çıkarsa gereksiz gastrektomi morbiditesinden kurtulabileceği gerçeği nedeniyle neoadjuvan KT yaklaşımı tercih edilmektedir.

MAGIC çalışmasının (ECF rejimi ile perioperatif KT; epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyon 5-florourasil) ve SWOG INT-0116 çalışmasının (MacDonald rejimi: radyosensitizan olarak 5FU ile ameliyat sonrası kemoradyoterapi (KRT)) sonuçlarına göre; lokal ileri mide kanserinde multimodalite tedavi yaklaşımının, tek başına cerrahiye kıyasla genel sağkalımı iyileştirdiği tespit edilmiştir [4]. MAGIC çalışmasına potansiyel olarak rezektabl mide (%74), distal özofagus (%11) veya özofagogastrik bileşke (%15) kanseri olan 503 hasta katılmıştır [5]. Hastalar tek başına cerrahiye veya cerrahi ile perioperatif KT'ye (üç kür preoperatif ve üç kür postoperatif ECF) kollarına randomize edilmiştir. Sadece 104 hasta (%42), ameliyat ve ameliyat sonrası KT'nin üç kürünün tümü dahil olmak üzere tüm protokol tedavisini tamamlayabilmiştir. Bu veriler, perioperatif yaklaşımla ilgili en büyük sorunlardan biri olan postoperatif KT sikluslarının tamamının uygulanmasındaki güçlüğü gözler önüne sermiştir. Buna rağmen, genel sağkalım KT ile önemli ölçüde daha iyi bulunmuştur; 5 yıllık sağkalım %23'e karşı %36 olarak tespit edilmiştir.

Son zamanlarda tercih edilen perioperatif rejim, faz III FLOT4-A10 çalışmasından elde edilen olumlu sonuçların ardından FLOT (dosetaksel, 5FU, lökovorin ve oksaliplatin) tedavi rejimi olmuştur [6]. Bu çalışmada, FLOT tedavisi ameliyattan önce ve sonra 8 hafta (2 haftalık döngü) boyunca verilerek ve ECF (epirubisin, sisplatin, 5-FU) veya ECX (epirubisin, sisplatin, kapesitabin) kontrol kolu ile randomize bir şekilde karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya rezektabl mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomu olan 716 hasta alınmıştır. Medyan takip 43 ay olup, medyan genel sağkalımda (50 aya karşı 35 ay, HR 0.77, %95 CI 0.63-0.94) FLOT lehine önemli bir iyileşme elde edilmiştir.

Klinik uygulamada FLOT, performans durumu iyi olup ek hastalıkları olmayan rezektabl mide ve gastroözofageal kanser hastalarında (T2 veya üstü ve/veya lenf nodu pozitif) perioperatif KT olarak standart modalite haline gelmiştir. Performans durumu iyi olmayan veya FLOT tedavisini tolere edemeyecek durumdaki hastalar için, perioperatif olarak FOLFOX (5FU, lökovorin ve oksaliplatin) veya KAPOX (kapesitabin ve oksaliplatin) rejimleri de kullanılabilir [7, 8].

Ayrıca lokal ileri hastalık için (klinik olarak T2-4 veya pozitif lenf nodu), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network; NCCN) kılavuzları da preoperatif KRT veya perioperatif KT verilmesini önermektedir [9].

Perioperatif tedavide FLOT tedavisinin başarısını artırmak için çalışmalar devam etmektedir. Örneğin ramucirumabı FLOT'a ekleyen bir faz II RAMSES çalışmasında daha yüksek (%97'ye karşı %83) mikroskopik negatif sınır (R0) gösterilmiştir, ancak patolojik tam yanıtta hiçbir fayda görülmediği gösterilmiştir (%27'ye karşı %30) [10].

HER2-pozitif tümörlerde de HER2'ye yönelik tedavi ekleyerek sonuçları iyileştirmeye yönelik çalışma vardır. PETRARCA çalışması, perioperatif olarak FLOT'a hem trastuzumab hem de pertuzumab eklenmesinin, lenf nodu-negatif sonuçta iyileşme (%68'e

karşı %39) ile birlikte patolojik yanıt oranını (%35'e karşı %12) önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak grade 3/4 diyare (%41'e karşı %5) ve lökopeni (%23'e karşı %13) dâhil olmak üzere HER2 ajanının her ikisine birden eklendiğinde artan toksisite gözlemlenmiştir [11].

Çeşitli preoperatif KT rejimlerini tek başına cerrahi ile karşılaştıran bir meta-analiz, neoadjuvan KT'nin hem genel sağkalım hem de PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fayda ile ilişkili olduğu sonucunu göstermiştir [12]. Ayrıca neoadjuvan KT, önemli ölçüde daha yüksek mikroskobik olarak tam tümör rezeksiyon oranı (R0 rezeksiyon) ile ilişkilendirilmiştir. Cerrahi komplikasyon, perioperatif mortalite veya grad 3 veya 4 yan etki oranlarını anlamlı derecede de kötüleştirmediği tespit edilmiştir.

Adjuvan Kemoterapi

Özellikle klinik olarak evrelemede bulky olmayan T2 veya T3 tümörleri olan ve görüntüleme perigastrik lenf nodları olmayan hastalarda önce cerrahi ve ardından adjuvan tedavi hala kabul edilen bir yaklaşım olmaya devam etmektedir.

Neoadjuvan tedavi almamış ve küratif gastrik rezeksiyon geçirmiş hastalarda, pozitif lenf nodu olanların tümü (T1N1 de dâhil) ve patolojik T3-4N0 hastalığı olanlarda tek başına cerrahi yerine adjuvan tedavinin de eklenmesi önerilmektedir. Adjuvan tedavi seçenekleri arasında kemoradyoterapi (KRT) ile KRT'siz KT yer almaktadır.

Adjuvan tedavinin tek başına cerrahiye kıyasla sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğunun değerlendirildiği birçok çalışma ve meta analiz vardır. Bu analizlerden biri, hem Doğu Asya hem de Batı popülasyonlarında yürütülen adjuvan sistemik KT ile tek başına cerrahiye karşılaştıran 34 randomize çalışmanın verilerini değerlendirmiştir [13]. Adjuvan KT alan hastalarda ölüm riskinin %15 azaldığı (hazard ratio [HR] 0.85, 95% CI 0.80-0.90) gösterilmiştir.

Adjuvan tedavide optimal KT rejimi net oluşturulmamıştır. Uygulanabilen seçenekler arasında CLASSIC çalışmasında kullanıldığı gibi KAPOX yer almaktadır [14].

CLASSIC çalışmasında evre II, IIIA veya IIIB mide kanserli 1035 hastanın D2 gastrektomi sonrası randomize olarak 21 günde bir sekiz kür KAPOX (kapesitabin günde iki kez 1000 mg/m², 1-14. günlerde ve oksaliptin 1. günde 130 mg/m²) ya da tek başına cerrahi kollarına ayrılmıştır [14]. KT kolundaki hastaların yalnızca yüzde 67'si planlandığı gibi sekiz kür KT'nin tamamını alabilmiştir ve yan etkiler; en yaygın olarak nötropeni, bulantı, kusma, trombositopeni ve anoreksi olmak üzere hastaların %90'ında KT dozunda azaltma yapılmasına neden olmuştur. Buna rağmen, ortalama 34 aylık takipte KT ile 3 yıllık hastalıksız sağkalımda önemli bir iyileşme gösterilmiştir (PFS (progresyonsuz sağkalım); %74'e karşı %59, HR 0.56, %95 CI 0.44-0.72). Genel sağkalımda sadece istatistiksel olarak anlamlı, sınırda bir gelişme (%83'e karşı %78, HR 0.72, %95 CI 0.52-1.00) izlenmiştir.

Daha uzun takipte, KT ile genel sağkalımda iyileşme istatistiksel olarak anlamlı olarak izlenmiştir (5 yıllık genel sağkalım %78'e karşı %69, HR 0.66, %95 CI 0.51-0.85) [15].

Ayrıca FOLFOX ta adjuvan KT için alternatifidir. Mide kanserinde tam (R0) rezeksiyondan sonra oksaliplatinli veya oksaliplatin-siz FU/lökovorin'i karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmada, PFS ve genel sağkalım oranları oksaliplatin eklenmesini desteklemiştir ve toksisite oranlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [16].

Doğu Asyalı hastalar için ulaşılabilirse eğer tek başına veya dosetaksiel ile kombine S-1 tedavisi adjuvan KT seçeneklerindedir [17, 18].

Adjuvan Kemoradyoterapi

Cerrahide yeterli bir lenfadenektomi için D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış olmalıdır. Bu durum; perigastrik (D1) lenf nodları ve D2 lenf nodlarını içine alan sol gastrik arter, ana hepatik arter, çölyak arter, splenik hilus ve splenik arter boyunca olanlar dahil olmak üzere 16 veya daha fazla lenf nodunun diseksiyonunu tanımlamaktadır. Cerrahide yeterli lenf nodu diseksiyonu yani D2 diseksiyon yapılmayan veya nod pozitif ya da tam rezeke edilememiş, cerrahi sınır pozitif (yani, R1 veya R2 rezeksiyon) hastalığı olanlarda, adjuvan tedavide tek başına KT yerine KRT ile KT kombinasyonu önerilmektedir.

Mide kanseri rezeksiyonu sonrası tek başına KT'ye göre postoperatif KRT'nin yararı tartışmalı konulardandır. Adjuvan radyoterapiye (RT) olan ilgi ise mide kanserinden ölen hastaların %80'inden fazlasının lokal nüks yaşadığı verisinden kaynaklanmaktadır [19]. Bununla birlikte, çoklu randomize çalışmalara ve meta-analizlere rağmen, mide kanseri ameliyatından sonra KT'ye KRT eklenmesinin sağkalım yararı belirsizliğini korumaktadır.

Adjuvan KRT etkinliğinin değerlendirildiği INT-0116 çalışmasında mide veya özofago-gastrik bileşke (EGJ) kanseri 556 hasta (evre T1-4N0-1) cerrahi rezeksiyon sonrasında gözlem veya adjuvan KRT kollarına randomize edilmiştir [20]. Üç yıllık PFS %48'e karşı gözlem kolunda %31 olarak ve genel sağkalım oranları ise %50'ye karşı %41 olarak KRT kolunda önemli ölçüde daha iyi tespit edilmiştir. Yine KRT ile medyan sağkalım da daha uzun bulunmuştur (27 aya karşı 36 ay). Bununla birlikte bu çalışmada KRT grubunda, hastalarda grad 3 (%41'inde) ve grad 4 (%32'sinde) akut toksik etkiler meydana gelirken, üç hasta (%1) tedaviye bağlı toksisiteden ölmüştür [20]. En sık görülen grad 3 veya daha ağır yan etkiler hematolojik (%54), gastrointestinal (%33), enfeksiyöz (%6) ve nörolojik (%4) yan etkiler olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarına göre beş yıllık genel sağkalım %28'e karşılık %43 ile iyileşmenin devam ettiği izlenmiştir (sağkalım için HR 1.32, %95 CI 1.10-1.60) [21]. Ancak yine uzun dönem sonuçlarında benzer bir uzak metastaz sıklığı (KRT ve kontrol gruplarında sırasıyla %16'ya karşı %18) görülmüş olup KRT ile daha az lokal nüks (%2'ye karşı %8) ve bölgesel nüks (%22'ye karşı %39) ortaya çıktığı izlenmiştir [21].

Adjuvan KT'nin KRT ile karşılaştırıldığı çalışmalardan biri olan ARTIST (Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer) çalışmasında küratif cerrahi ve D2 lenf nodu diseksiyonu olan mide kanseri 458 hasta, altı kür postoperatif kapesitabin - sisplatin veya iki kür postoperatif kapesitabin-sisplatin ve ardından KRT (eş zamanlı günlük kapesitabin; günde iki kez 825 mg/m² dozunda, 45 Gy RT ile eş zamanlı) ve ar-

dından iki kür daha kapesitabin-sisplatin tedavisi kollarına randomize edilmiştir [22]. Çalışmanın son verilerine göre, 84 aylık bir medyan takipte, üç yıllık PFS, kombine modalite tedavisi (KT+KRT) alanlarda anlamlı derecede daha iyi olmadığı ancak nod pozitif hastalığı olanlarda yapılan alt grup analizinde, KRT ile anlamlı olarak daha iyi bir PFS olduğu gösterilmiştir (üç yıllık PFS %76'ya karşı %72, $p = 0,004$). Genel sağkalımda ise önemli ölçüde bir farklılık izlenmemiştir.

Lenf nodu pozitif hastalığı olan hastalarda adjuvan KRT'nin adjuvan KT'den daha iyi sonuçları olmasından ilham alınarak ARTIST 2 çalışması dizayn edilmiştir. Bu çalışmada patolojik olarak evre II veya III, lenf nodu pozitif, D2-gastrik rezeksiyon yapılmış mide kanseri 900 Koreli hasta bir yıl boyunca adjuvan S-1, altı ay boyunca S-1- oksaliplatin kombinasyonu (SOX) veya SOX KT'si artı KRT (iki ay SOX, ardından 45 Gy RT artı S-1 ve ardından dört ay daha SOX) olmak üzere üç çalışma koluna ayırmıştır [23]. Çalışmaya kayıtlı ilk 546 hastanın analizinde, medyan 47 aylık takipte birincil sonlanım noktası olan PFS açısından SOX'a RT eklenmesinin anlamlı bir yararı olmadığı gösterilmiştir (üç yılda, %73'e karşı %74, HR 0.971). Sonuçlar sadece S-1 alan hasta grubunda daha düşük olarak izlenmiştir (üç yıllık PFS %65). Araştırmayı durdurma sınırlarına ulaşmamış olmasına rağmen, Veri İzleme Komitesi'nin tavsiyesi üzerine daha fazla araştırma kaydı durdurulmuştur.

Alman CRITICS çalışmasında, evre IB ila IV potansiyel olarak rezektabl mide kanseri olan 788 hastaya indüksiyon KT'si (üç kür epirubisin, sisplatin/oksalipatin ve kapesitabin) verilmiştir. Ardından cerrahi yapılan hastalar postoperatif KT'ye (üç kür aynı rejim) veya KRT(haftalık sisplatin ve günlük kapesitabin ile 25 fraksiyonda 45 Gy) randomize edilmiştir [24]. Medyan takip 61 ay olup, beş yıllık genel sağkalım sırasıyla KT kolunda %42'ye karşı ve KRT kolunda ise %40 olarak tespit edilmiştir. PFS açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lokal nüks oranları %15'e karşı %11 olarak KRT kolunda daha düşük olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmada her iki gruptaki hastaların sadece yaklaşık yarısı ameliyat sonrası tam tedaviyi tamamlayabilmiştir. Ayrıca tüm hastalar önceden KT aldığı için, bu çalışmada, mide kanserinin önce cerrahi uygulanıp sonrasında adjuvan KT'ye karşı KRT'nin göreceli yararlarını yeterince gösteremediği düşünülebilir. Çalışmaya katılan hastaların büyük bir kısmının da RT'den yararlanma olasılığı en düşük olan, erken evre mide kanseri hastalar olduğu da gözönünde bulundurulmalıdır.

Anlamlı bir sağkalım yararı gösteren tek çalışma daha önce tedavi almamış, KT'ye RT eklenmesiyle veya tek başına KT (ayda bir kez arka arkaya beş gün verilen günde beş kür FU 425 mg/m² ve günde LV kalsiyum 25 mg/m²) kollarına ayrılan, mide kanseri nedeniyle D1 veya D2 lenf nodu diseksiyonu ile tam rezeksiyon uygulanan 68 hastanın katıldığı araştırmadır [25]. Tüm hastalar en az üç yıl takip edilmiştir, 3 yıllık PFS oranı, KRT grubunda %56'ya karşı % 29 ve genel sağkalım %68'e karşı %44 olup önemli ölçüde daha yüksek izlenmiştir.

Adjuvan KRT'yi adjuvan KT ile doğrudan karşılaştıran altı çalışmanın meta-analizinde ise KRT ile önemli ölçüde daha yüksek 5 yıllık PFS oranları ve daha az lokal-bölgesel nüks olduğu tespit edilmiştir [26].

Lokal İleri Metastatik Olmayan Mide Kanserinde Tedavi

Lokal ileri, rezeke edilemeyen ancak metastatik olmayan mide kanserli hastalarda optimal standart bir yaklaşım yoktur. İndüksiyon tedavisinin rolü belirsizdir. İlk aşamada KT, KRT veya bir kombinasyonla evreyi düşürme girişimi, ardından metastatik hastalık kanıtı olmayan yanıt verenlerde dikkatli yeniden evreleme ve cerrahi eksplorasyon, başlangıçta lokal olarak rezeke edilemeyen ancak metastatik olmayan hastalığı olan formda bir hasta için uygun bir yaklaşımdır. Bu hasta grubunda genellikle metastatik hastalık için kullanılanlarla aynı rejimler kullanılarak öncelikle kemoterapi ile tedavi edilmektedir.

Metastatik Mide Kanserinde Tedavi

Metastatik evrede genel olarak birinci basamak KT'de platin bazlı bir ajan (genellikle oksaliptatin) ile 5-FU gibi sitotoksik bir kemoterapotik ilacı kombinasyonları (FOLFOX veya KAPOX rejimleri) kullanılmaktadır [7]. HER2 aşırı eksprese eden tümörlerde bu kombinasyonlara trastuzumab ta eklenmektedir [28]. HER2 aşırı ekspresyonu, tüm mide kanseri hastalıklarının %4-54'ünde bulunur ve NCCN kılavuzları tarafından tüm metastatik mide kanseri hastalarında ya immünohistokimya (IHC), in situ hibridizasyon testleri (ISH) veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) yoluyla test yapılması önerilmektedir [27].

Birinci basamak tedavi sonrası hastalık progresyonu görüldüğünde ikinci basamak tedavide paklitaksel ile kombine olarak ramucirumab (VEGFR-2 monoklonal antikor); önerilen rejimdir [28].

Mayıs 2017'de Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA); mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) ya da dMMR (dMMR; Mismatch Repair Deficiency; DNA uyumsuzluk onarımı eksikliği) olan, bir basamak tedavi sonrası progresyon görülen ve başka alternatif tedavi seçeneklerine sahip olmayan tüm solid tümörlerde tümör agnostik tedavinin bir örneği olarak pembrolizumab (PD-L1 monoklonal antikorunu) onaylamıştır [29]. Daha sonra yapılan çalışmalarda MSI-H olan ya da PDL-1 CPS (kombine pozitif skor) pozitif olan hastalarda 2 basamak tedavi sonrası progresse olan hastalarda pembrolizumab tedavisi önerilmektedir [30].

Sonraki basamaklarda irinotekan (Topoizomeraz 1 inhibitörü) içeren veya içermeyen 5FU ve TAS-102, üçüncü hat veya ötesi olarak da kullanılabilir [31, 32].

Kemoterapötik rejimlerdeki gelişmeler, sağkalım oranını sürekli olarak yükseltmiştir. Buna rağmen 5 yıllık sağkalım oranları %25'te kalmaktadır. Mide kanseri hastaları için çeşitli tedavi seçenekleri mevcut olmasına rağmen, hastaların çoğu artmış tümör içi heterojenite nedeniyle ve tanılarının çoğunluğu hastalığın geç evresinde ortaya çıkması nedeniyle yüksek oranda kemoterapötiklere dirençle karşılaşmaktadır.

SONUÇ

Mide kanseri, bir çok kişiyi etkileyen, tedavisindeki güncel gelişmelere rağmen yüz güldürücü sonuçları olmayan heterojen bir hastalıktır. Sağkalım sonuçlarını iyileştirmek için bir çok tedavi modaliteleri ve kombinasyonları uygulanmaktadır. Mide kanseri için optimal tedavi cerrahi operasyondur. Cerrahi tedavi şansı olmayan hastalarda ise teda-

vinin amacı sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Neoadjuvan KT, hedefe yönelik tedavi, immünoterapi ve RT tedavisine ilişkin sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen, günümüzde hala mide kanserinde neoadjuvan tedavi önemini korumaktadır. Yeni tedavi modalitelerinin ortaya çıkması, hedefe yönelik ilaçlar ve tümör moleküler biyoloji araştırmalarındaki ilerlemeler, mide kanserinin kapsamlı tedavisi için yeni fırsatlar sağlayacaktır. Aynı zamanda, immün hücre adaptif tedavisi (immune cell adoptive therapy), tümör aşılı, monoklonal antikorlar ve immün kontrol noktası inhibitörleri bu alanda umut vadeden ilerlemelerdir. Hastalara en yüksek klinik faydayı sağlamak için daha kapsamlı, kişiselleştirilmiş bir tanı ve tedavi planının belirlenmesi ve uygulanması hastalara en büyük faydayı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. Bollschweiler E, Berlth F, Baltin C, Mönig S, & Hölscher A. H. Treatment of early gastric cancer in the Western world. *World Journal of Gastroenterology.* 2014, 20(19), 5672-5678.
3. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2011, 29(33), 4387-4393.
4. Jayanathan M, Erwin RP, Molacek N, Fluck M, Hunsinger M, Wild J, et al. MAGIC versus MacDonald treatment regimes for gastric cancer: Trends and predictors of multimodal therapy for gastric cancer using the National Cancer Database. *American Journal of Surgery.* 2019.
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11.
6. Al-Batran S E, 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 randomized, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019, 393(10184), 1948-1957.
7. Masuishi T, Kadowaki S, Kondo M, Komori A, Sugiyama K, Mitani S, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer Res.* 2017, 37(12), 7037-7042.
8. Ahn HS, Jeong SH, Son YG, Lee HJ, Im SA, Bang YJ, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity and mortality in patients with locally advanced gastric cancer. *The British Journal of Surgery.* 2014, 101(12), 1560-1565.
9. Gastric Cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Version 1. (2020). March 19, 2020. In
10. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, Angermeier S, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable

- esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): results of the phase II-portion—a multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(15).
11. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, Borchert K, Kretzschmar A, Teschendorf C, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2 positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *Journal of Clinical Oncology*, 2020; 35(18).
 12. Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest* 2014; 32:272
 13. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008415
 14. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *The Lancet (British edition)*. 2012;379(9813):315–321.
 15. 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; 15:1389.
 16. Zhang XL, Shi HJ, Cui SZ, Tang YQ, Ba MC. Prospective, randomized trial comparing 5-FU/LV with or without oxaliplatin as adjuvant treatment following curative resection of gastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:466.
 17. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:4387.
 18. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37:1296.
 19. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1.
 20. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725.
 21. 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. *J Clin Oncol* 2012; 30:2327.
 22. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3130-6.
 23. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with

- S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):368-374.
24. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):616-628.
 25. Yu C, Yu R, Zhu W, Song Y, Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138:255.
 26. Dai Q, Jiang L, Lin RJ, Wei KK, Gan LL, Deng CH, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol* 2015; 111:277. *J Surg Oncol*. 2015 Mar;111(3):277-84.
 27. 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, randomized controlled trial. *The Lancet*, 2010; 376(9742), 687-697.
 28. An Cutsem E, Muro K, Cunningham D, Bodoky G, Sobrero A, Cascinu S, et al. Biomarker analyses of second-line Ramucirumab in patients with advanced gastric cancer from RAINBOW, a global, randomized, double-blind, phase 3 study. *European Journal of Cancer*, 2020; 127, 150-157.
 29. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. FDA. Accessed July 28, 2020.G.
 30. 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 Oncology*, 2018; 4, e180013.
 31. Makiyama A, Arimizu K, Hirano G, Makiyama C, Matsushita Y, Shirakawa T, et al. Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2018; 21(3), 464-472.
 32. Bando H, Doi T, Muro K, Yasui H, Nishina T, Yamaguchi K, et al. A multicenter phase II study of TAS-102 monotherapy in patients with pretreated advanced gastric cancer *Eur J Cancer*, 2016 Jul;62:46-53.

MİDE KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE GÜNCEL VE GELECEKTEKİ TEDAVİLER

Current and Future Treatments in Gastric Cancer Radiotherapy

Ebru Atasever Akkaş

S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği
ORCID ID: 0000-0003-4164-7196

ÖZET

Mide Kanserlerinde, özellikle nod pozitif hastalığı olanlarda, tek başına cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %30 olarak bulunmuştur. Bu nedenle, sağkalım sonuçlarını iyileştirmek için radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi gibi ek perioperatif tedavi stratejileri araştırılmıştır. Erken çalışmalarda, postoperatif RT'nin lokal-bölgesel kontrolü artırmadaki rolü gösterilmiştir. Ancak postoperatif RT'nin uygulanmasının ve hasta uyumunun kötü olması nedeniyle diğer adjuvan tedaviler de (perioperatif kemoterapi, preoperatif RT gibi) araştırılmaktadır. Mide kanseri hastalarında uygulanan RT, çoğu zaman kemoterapi ile eş zamanlı uygulama şeklinde olmuştur. Postoperatif veya preoperatif RT'ye alternatif yaklaşım intraoperatif RT (IORT)'dir. Modern sistemik tedavi çağında IORT'nin faydası da sorgulanmıştır. Hem üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) hem de yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), hasta faktörlerine ve hekim/kurum deneyimine göre belirlenmesi gereken kabul edilebilir tedavi yaklaşımlarıdır. Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) ve proton radyoterapisi de alternatif radyoterapi teknikleri olarak düşünülmektedir. Ancak sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Tedavi planları; anatomik yerleşim, nodal tutulum, nodal rezeksiyonun yaygınlığı ve rezeksiyon sonrası organ pozisyonundaki anatomik değişiklikler dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kemoradyoterapi; Mide kanserleri; Radyoterapi

ABSTRACT

In gastric cancers, especially those with node-positive disease, 5-year survival after surgery alone was approximately 30%. Therefore, additional perioperative treatment strategies such as radiotherapy (RT) and/or chemotherapy have been explored to improve survival outcomes. Early studies demonstrated the role of postoperative RT in increasing loco-regional control. However, other adjuvant treatments (such as perioperative chemotherapy, preoperative RT) are also being investigated due to the poor implementation of postoperative RT and poor patient compliance. RT applied in gastric

cancer patients has often been in the form of simultaneous administration with chemotherapy. An alternative approach to postoperative or preoperative RT is intraoperative RT (IORT). The usefulness of IORT in the modern era of systemic therapy has also been questioned. Both Three-dimensional conformal Radiotherapy (3DCRT) and Intensity-modulated Radiotherapy (IMRT) are acceptable treatment approaches that should be determined according to patient factors and physician/institutional experience. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) and proton radiotherapy are also considered alternative radiotherapy techniques. However, a limited number of studies are available. Treatment plans should be individualized, taking into account anatomical location, nodal involvement, the extent of nodal resection, and anatomical changes in organ position after resection.

Keyword: Chemoradiotherapy; Gastric cancers; Radiotherapy

GİRİŞ

Mide kanserlerinin epidemiyolojisi son 4-5 dekatta büyük değişikliklere uğramıştır. Uzun yıllar boyunca öncelikle mide kanserleri korpus ve distal lokalizasyonda adenokarsinom histolojisinde idi. Bu paternler, gelişmiş ülkelerdeki bazı hastalarda hala mevcuttur ancak Gastroözefagial bileşkeye uzanan kardiyada, proksimalde meydana gelen mide kanserlerinde geniş bir değişim olmuştur. Hem gastroözefagial bileşke hem de mide kardia için, 1970 ve 1980'lerde insidans artış hızı, diğer herhangi bir kanseri geride bırakmıştır [1]. Mide kardia kanseri insidansındaki artış, daha yüksek sosyoekonomik düzeyinde olan Avrupa ülkelerinden bildirilmiştir [2].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde, mide kanseri insidansının 2019 yılında 11.140 ve ölüm oranları ise 27.510 olduğu bildirilmiştir [3]. Yirminci yüzyılın başında, mide kanseri ABD'de kanser ölümlerinin önde gelen nedeniydi ve insidansı giderek azalmaktadır [3,4]. ABD'de 1930'dan 1980'e kadar, insidans erkeklerde 100.000'de 38'den 10'a ve kadınlarda 100.000'de 30'dan 5'e düşmüştür [5]. Hastalık nadiren 40 yaşından önce ortaya çıkar, ancak daha sonra insidansı giderek artar ve yedinci dekatta zirve yapar. Son 4 yılda ABD'li hastalar arasında genel rölatif 5 yıllık sağkalımda önemli bir artış olmuştur [3,6].

Son yıllarda ABD'de mide kanseri lokalizasyon sıklığı değişmiştir ve proksimal lezyonlar artık eskisinden çok daha sık teşhis edilmektedir. Mide kanserlerinin en büyük yüzdesi hala antrum veya distal midede ortaya çıkar (\approx %40); midenin gövdesinde en az sıklıktadır (\approx %25); ve fundus, kardia ve özofagogastrik bileşkede orta sıklıktadır (\approx %35). Mide kanseri vakalarının çoğu 1930'da distal mideden (korpus ve antrum) kaynaklanmıştır. Mide kanseri insidansındaki azalma, 1930'dan 1980'e kadar öncelikle distal lezyonlardaki azalmayla ilişkilendirilmiştir [1].

RADYOTERAPİ

Özellikle nod pozitif hastalığı olanlarda tek başına cerrahi sonrası, 5 yıllık sağkalım yaklaşık %30 olarak bulunmuştur [7]. Bu nedenle, sağkalım sonuçlarını iyileştirmek için

radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi gibi ek perioperatif tedavi stratejileri araştırılmıştır. Rezektabl mide kanserinin optimal tedavi yönetimi sürekli gelişme göstermektedir ve tedavi paradigmaları Batı ve Doğu ülkeleri arasında farklılık göstermektedir. Batı ülkelerinde iki bakım standardı vardır. Başlangıçta, postoperatif kemoradyoterapi (KRT), özellikle Kuzey Amerika'da yaygın olarak uygulandı, ancak daha yakın zamanlarda, perioperatif kemoterapi özellikle Avrupa'da tercih edilen tedavi haline geldi. Doğu ülkelerinde ise postoperatif kemoterapi yaygın olarak kullanılmaktadır. Postoperatif RT uygulanmasında hasta uyumu kötü olabilmektedir. Bu nedenle, preoperatif RT'nin rolü şu anda aktif olarak araştırılmaktadır.

Mide kanserleri için, RT ile ilgili günümüze kadar birçok çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaların tedavi protokolleri ve sonuçları sırasıyla bu bölümde anlatılacaktır.

INT0116 Bir İntergrup Çalışması:

Bu çalışmada, mide kanseri hastalarında postoperatif KRT'nin rolü araştırılmıştır [8]. Çalışma, çok merkezli, faz 3 çalışma olup, çalışmaya 1991-1998 yılları arasında rezeke edilen mide/gastroözefajial bileşke adenokarsinomlu hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada cerrahi+KRT ve tek başına cerrahi randomize edilmiştir (fluorourasil (5-FU), 425 mg / m² + lökovorin (LV), 20 mg / m² ve 25 fraksiyonda 45 Gy). RT hedef volümleri, tümör yatağı, anastomozlar, bölgesel lenf nodları ve proksimal ve distal rezeksiyon sınırları 2 cm'lik bir marjin ile kapsanmıştır.

Analiz edilen 556 hastanın %60'ı T3 idi ve %80'den fazlasında ≥ 1 lenf nodu pozitifliği mevcuttu. KRT kolundaki hastaların sadece %64'ü tedaviyi tamamlamıştır. Beş yıllık medyan takip ile, KRT alan hastalar tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında OS sırasıyla 36 aya karşı 27 ay olarak bulunmuştur (HR = 1.35, %95 GA = 1.09-166, p = 0.005). KRT kolunda, tek başına cerrahi koluna göre DFS daha iyi bulunmuştur (ortanca süre 19 aya karşı 30 ay, HR 1.52, %90 GA = 1.23-1.86, p <0.001). Bu çalışmanın sonucunda, mide ve gastroözefajial bileşke adenokarsinomunda, küratif cerrahi uygulanmış ve nüks riski yüksek olan hastalarda postoperatif KRT önerilmiştir.

Bu çalışmada kaydedilen sağkalım yararı, tamamen uzak metastazlar üzerinde hiçbir etkisi olmayan, lokal kontroldeki bir artıştan kaynaklanmaktadır. Bu sonuçlar 10 yılı aşkın bir süredir devam etmektedir. Bununla birlikte, kısmen INT0116 kohortunun cerrahi kalitesine yönelik eleştiriler nedeniyle postoperatif KRT evrensel olarak benimsenmemiştir, çünkü D2 nodal diseksiyon önerisine rağmen, kohortun %54'ünden daha azına D1 nodal diseksiyon uygulamıştır. Ayrıca, çalışmada RT'den önce, eşzamanlı ve sonrasında verilen bolus 5-FU/lökovorin kullanılmıştır. Bu kemoterapi protokolü, şimdi bazıları tarafından modası geçmiş bir protokol olarak kabul edilmektedir.

Başarısızlık paterni, 5-FU/lökovorin'in lokal kontrol ve uzak metastazlar üzerinde etkisinin minimal olduğunu göstermektedir. Yüksek rekürrens oranları, yeni sistemik tedavilerin geliştirilmesi fikrini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, RT'de artık modası geçmiş bir teknik olarak kabul edilen basit paralel-karşıt ön ve arka alanlar (AP-PA) kul-

lanılarak uygulanmıştır. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) ve daha yeni RT teknikleri yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) veya volümetrik ark radyoterapisi (VMAT) gibi RT hedeflerine daha iyi uyum ve daha düşük kritik organ dozları nedeniyle mide kanserli hastalarda tedavi standardı olarak kabul edilmektedir [9].

CALGB 80101 (ALLIANCE) Çalışması:

INT0116 çalışmasının ardından MAGIC çalışması 2006'da rapor edilmiştir. Bu çalışmada, perioperatif epirubisin, sisplatin ve 5-FU (ECF) kemoterapisi kullanılmıştır. Rezektabl mide kanseri hastalarında sağkalımı artırdığını gösteren bir çalışmaydı [10,11]. Bu çalışma, araştırmacıları, uzak kontrolü artırmak amacıyla KRT ile eş zamanlı 5FU/LV'den potansiyel olarak daha aktif olan diğer kemoterapi protokollerini incelemeye yönlendirmiştir. CALGB 80101 çalışması, INT0116 çalışmasını takip etmiştir. Bu çalışma, adjuvan KRT'de ECF tedavi protokolünü, FU/LV ile karşılaştırıldığında sağkalımı artırıp artırmadığını araştırmıştır.

Bu çok merkezli faz 3 çalışması, 2002- 2009 yılları arasında yürütülmüştür. Komplet rezeke edilmiş mide/ gastroözefajial bileşke adenokarsinomalı hastalar, 5FU/LV veya ECF kemoterapisi (epirubisin 50 mg/m² 2 gün, sisplatin 60 mg/m² 1 gün, ve 5-FU 200 mg/m² 2 sürekli infüzyon 1-21 günleri) ile adjuvan KRT'ye randomize edilmiştir. Bu çalışmada, 5FU/LV verilen hastalara karşı ECF verilenlerde, %30 medyan OS faydasını %80 güçle saptamak için, 2005 yılında, 540 hasta sayısı olarak revize edilmiştir.

Çalışmada, Beş yüz kırk altı hasta analiz edilmiştir. İkiyüz seksen hasta 5FU/LV ve 266'sı ise ECF almıştır. Altı buçuk yıllık medyan takip ile 5 yıllık OS oranları her iki kolda da %44 olarak aynı bulunmuştur. Beş yıllık hastaliksız sağkalım (DFS) oranları, 5FU/LV kolunda %39 ve ECF kolunda %37 ile benzer bulunmuştur. İki kol arasında lokal veya uzak nüks oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır. ECF kolunda gözlenen grade \geq 3 ishal, mukozit, dehidratasyon ve grade 4 nötropeni oranı, kontrol grubuna göre yaklaşık yarısı kadar bulunmuştur.

Çalışmada, adjuvan ECF kemoterapisinin, mide/ gastroözefajial bileşke adenokarsinomunun tam rezeksiyonu sonrasında RT'den önce ve sonra 5FU/LV ile karşılaştırıldığında sağkalım yararı gösterilememiştir. Toksikite profili, ECF kolunda daha iyi bulunmuştur. Bu çalışma, TROG 0302 ile birlikte, mide kanseri için postoperatif KRT'de eş zamanlı ECF protokolünün kabul edilebilir olduğunu göstermiştir [10].

Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 0302 Çalışması:

TROG 0302 çalışması, INT0116'nın bazı tuzaklarını ele almak için tasarlanmıştır. Çalışmada, ECF kemoterapisi ve 3BKRT kullanılmıştır. Bu pilot çalışma, önerilen adjuvan kemoterapi ve RT protokolünün uygulanabilirliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır [12].

Bu çalışma, 2003-2006 yılları arasında yürütülen prospektif, çok merkezli, tek kollu bir çalışmaydı. Mide/ gastroözofageal bileşke adenokarsinomalı, R0 rezeksiyon yapılan

ve cerrahi sınır negatifliği olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalara bir kür ECF ve ardından KRT (eş zamanlı 5-FU ile 25 fraksiyonda 45 Gy) ve ardından 2 kür ECF verilmiştir. RT, 3BKRT tekniği kullanılarak uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktaları, protokol tedavisini tamamlayan hastaların yüzdesi, majör radyoterapi protokol ihlalleri ve grade ≥ 3 toksisite yüzdesi olarak belirlenmiştir.

Çalışmada, Elli dört hasta analiz edilmiştir. ECF protokolünün, KRT ile güvenle uygulanabilirliği bulunmuştur. Grade ≥ 3 gastrointestinal toksisite, INT0116'dan daha düşük (%33 karşı %28), grade ≥ 3 nötropeni ise daha yüksek (%54 karşı %65) olarak gözlemlenmiştir. Tedaviye uyum oranı ise, INT0116 için %83, TROG 0302'de ise %94 oranı ile daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmayla ECF kemoterapisi, mide kanserli hastalarda KRT'yle birlikte güvenle uygulanabilir sonucuna varılmıştır.

TROG 0302, MRC MAGIC çalışmasında kullanılan çağdaş ECF protokolünü içermektedir. INT0116'daki sağkalım yararı, artmış lokal kontrol tarafından yönlendirilirken, MAGIC çalışmasındaki fayda ise, artmış uzak kontrol tarafından yönlendirilmiştir. Bu nedenle, her iki çalışmanın bileşenlerini birleştirmek, sağkalım faydasını optimize etmek için mantıklı görülmüştür. RT tedavisine uyumdaki artış, kullanılan daha iyi RT tekniği nedeniyle, kritik organ dozlarındaki azalmadan dolayı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma, KRT'nin ECF ile güvenli bir şekilde birleştirilebileceğini göstermiş ve TOPGEAR çalışmasına teşvik etmiştir [9].

Cerrahi Sonrası Kemoterapiye Karşı Kemoradyoterapi ve Rezektabl Gastrik Kanserler için Preoperatif Kemoterapi (CRITICS) Çalışması:

Kuzey Amerikalı klinisyenler, INT0116'yı takiben adjuvan KRT'yi benimserken, Avrupa'dakiler rezeke edilmiş mide/gastroözefajial bileşke kanseri olan hastalar için büyük ölçüde perioperatif kemoterapiyi (MAGIC'e göre) benimsemişlerdir. Uygulamadaki tutarsızlık, CRITICS çalışmasının tasarımına yol açmıştır. Bu çalışmada, perioperatif kemoterapiyi, preoperatif kemoterapi ve ardından adjuvan KRT ile karşılaştırmayı amaçlamışlardır.

Bu çalışma, 2007-2015 yılları arasında yürütülen uluslararası, randomize bir faz 3 çalışmasıydı. Mide/ gastroözefajial bileşke adenokarsinomlu hastalar, perioperatif ECF (X: kapesitabin) veya preoperatif ECF(X) ve postoperatif KRT'ye (eş zamanlı sisplatin 20 mg/m² her hafta ilk gününde ve kapesitabin 575 mg / m² günde iki kez, RT günlerinde) randomize edilmiştir.

Kaydedilen 788 hastanın %84'ü preoperatif 3 kür kemoterapiyi tamamlamıştır. Kemoterapi kolunun %46'sı ve KRT kolunun %50'si protokole göre postoperatif tedaviyi tamamlamıştır. Medyan takip 61,4 ay olarak bulunmuştur. Kemoterapi ve KRT kolları arasında OS'de anlamlı bir fark gözlenmemiştir (%42'ye karşı %40). Beş yıllık DFS sırasıyla %39'a karşı %38 olarak bulunmuştur. Perioperatif cerrahi komplikasyonlar ve postoperatif tedavi grade ≥ 3 toksisitesi kollar arasında benzer olarak bulunmuştur. Postoperatif kemoterapi ve KRT arasında OS açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu çalışmada, tek başına postoperatif kemoterapi ile karşılaştırıldığında, postoperatif KRT için OS veya DFS yararı gösterilememiştir. Sonuçlar, perioperatif kemoterapi alan hastalarda, postoperatif KRT'nin rolü olmadığını göstermiştir. Beklendiği gibi, toksisite profilleri, kemoterapi kolunda daha fazla hematolojik toksisite ve KRT kolunda ise daha fazla gastrointestinal toksisite ile farklılık göstermiştir. Önemli bir gözlemede, postoperatif tedavi için tedaviye uyum oranları olmuştur. Kemoterapi için %46 ve KRT için %50 olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki kohortun sadece yarısının cerrahi sonrası tedaviyi planlandığı gibi tamamlayabildiği göz önüne alındığında, CRITICS sonuçları beklediği gibi olmuştur [13].

Mide Kanserinde Adjuvan KRT (ARTIST) Çalışması:

Kore ARTIST çalışması, D2 nodal diseksiyon ile tam rezeksiyon yapılan mide adenokarsinomlu hastalarda postoperatif kapesitabin ve sisplatin (XP), XP artı kapesitabin ile eşzamanlı (XP/XRT/XP) RT ile karşılaştırmıştır.

Bu çalışma, 2004-2008 yılları arasında yürütülen prospektif, randomize bir faz 3 çalışmasıydı. D2 nodal diseksiyon ile küratif rezeksiyon yapılan mide adenokarsinomlu hastalar, postoperatif XP veya XP/XRT/XP kollarına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası DFS olarak belirlenmiştir. Çalışma, XP kolu için 0,23 ve XP/XRT/XP kolu için 0,16'lık bir hazard oranını tespit etmek için %80 güce sahip olacak şekilde tasarlanmıştır. Nihai analiz, 227 olayın gerçekleştiği zaman için planlanmış, ancak 127 olayda yapılmıştır.

Tedavi, XP kohortunun %75'inde ve XP/XRT/XP kohortunun %82'sinde planlandığı gibi tamamlanmıştır. Medyan takip süresi 53 ay olarak bulunmuştur. Üç yıllık DFS'de hiçbir fark olmaksızın birincil sonlanım noktası karşılanamamıştır. Tedaviyle ilgili grade ≥ 3 toksisite her iki kolda benzer olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, nod pozitif hastaların (hastaların %86'sını oluşturan) planlanmamış bir alt grup analizi, XP/XRT/XP kolunda 3 yıllık DFS'de anlamlı artış göstermiştir (%72,3'e karşı %77,5; $p = 0.037$). Çok değişkenli analizde bu anlamlılık korunmuştur (hazard oranı = 0.69; $p = 0.047$).

Bu çalışmadaki tüm hastalar tek bir merkezden alınmıştır, bu da özellikle adjuvan kemoterapinin standart tedavi olmadığı Batı ülkelerinde, bulguların daha geniş topluluğa genellenebilirliği hakkında sorulara sebep olmuştur. Ayrıca, beklenenden daha az olay olduğu için (planlanan 227 olayla karşılaştırıldığında 127 olay) çalışmanın nihai analizi başlangıçta planlanandan daha erken gerçekleştirilmiştir. Bu muhtemelen hastaların neredeyse %60'ının erken evre hastalığı (yani IB/IIA) olması ve bunların %20'sinden fazlasının T1/T2 primerleri olmasıyla ilişkilendirilmiştir [14]. Planlanmamış analiz, nod pozitif RT alan hastalarda potansiyel DFS yararını göstermiştir ve ARTIST-II çalışmasının geliştirilmesine neden olmuştur [15].

Preoperatif Tedavi Stratejileri:

Mide kanseri için preoperatif KRT'nin postoperatif tedaviye kıyasla birkaç farklı avantajı vardır. Bunlar:

- 1- Artan R0 rezeksiyon oranları ile potansiyel tümör evresinin düşüşü;
- 2- Postoperatif tedaviye göre daha iyi tolere edilebilirlik, böylece hasta uyumunun artması;
- 3- Potansiyel olarak RT için daha iyi hedef volüm tanımlama ve RT geç toksisitesinin azaltılması;

Birkaç faz II çalışma, mide kanserli hastalarda preoperatif KRT ile güvenilirlik, tolere edilebilirlik ve daha iyi patolojik sonuçlar göstermiştir. Ancak DFS ve OS üzerinde etkisi kanıtlanmamıştır. Ajani ve ark. ları 2004 yılında, 34 hastada preoperatif kemoterapi (2 siklus 5FU/LV/sisplatin) ve ardından preoperatif KRT (45 Gy eşzamanlı 5FU) ve bunun sonucunda %70 R0 rezeksiyon, %30 patolojik tam yanıt (pCR) ve %24 ile patolojik kısmi yanıt (pPR) oranları ile sonuçlandığını bildirmişlerdir [16]. PCR veya pPR elde edilen hastalarda, edilemeyenlere göre daha uzun medyan sağkalımları tespit edilmiştir (12.6 aya karşı 63.9 ay, $p = 0.03$). Bu protokol, 43 hastada %26'lık bir pCR oranı gösteren ve 1 yılda pCR'si olanların %82'sinin ve pCR'si olmayanların %69'unun yaşadığı RTOG 9904 çalışmasında kullanılmıştır [17]. Hollanda'dan yapılan bir faz I/II çalışmasına, neoadjuvan KRT (CROSS çalışmasına benzer şekilde haftalık karboplatin ve paklitaksel ile birlikte 45 Gy) ile tedavi edilen lokal ileri evre mide kanserli 25 hasta dahil edilmiştir [18]. R0 rezeksiyon oranı %72 ve pCR oranı %16 olarak bulunmuştur. Preoperatif protokolün iyi tolere edildiği ve cerrahiye tehlikeye atmadığı bildirilmiştir. Bu faz II çalışmaları, preoperatif KRT ile fizibilite, güvenilirlik, tolere edilebilirlik ve daha iyi patolojik sonuçlar göstermiştir, ancak DFS ve OS üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Yaklaşık 30 yıl önce yürütülen bir faz III Çin çalışmasında preoperatif RT, tek başına araştırılmıştır [19]. Bu çalışmada, rezektabl mide kanseri olan 370 hasta, preoperatif RT (20 fraksiyonda 40 Gy) veya tek başına cerrahiye randomize edilmiştir. 5 yıllık sağkalım oranları preoperatif RT için %30 ve tek başına cerrahi için %20 olarak bulunmuştur ($p = 0.009$). Preoperatif RT uygulanan hastalarda R0 rezeksiyon oranı daha yüksekmiş (%62'ye karşı %80) ve bu grup için pCR oranı %11 olarak bulunmuştur.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, %70'in üzerinde R0 rezeksiyon oranları ve %30'a varan pCR oranları göstermiştir. Önemli olarak, çalışmalar kabul edilebilir toksite bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda, postoperatif morbidite veya komplikasyonlarda artış olmamıştır. Preoperatif RT ve KRT'yi kullanan bu çalışmalar, randomize bir faz III çalışmasında, daha fazla araştırmayı garanti eden bazı umut verici sonuçlar göstermiştir.

Mide ve Gastroözefagial Bileşke Adenokarsinomu için Preoperatif Tedavi Çalışmaları (TOPGEAR):

KRT'nin tek başına kemoterapiye göre rölatif etkinliği konusunda görüşler bölünmüş durumdadır. Klinik uygulamalar, kurumlar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Ele alınması gereken önemli soru, rezektabl mide kanserinin adjuvan tedavisinde KRT'nin tek başına kemoterapiye üstün olup olmadığıdır. Postoperatif ortamda düşük uyum oranları ile bu çalışma, preoperatif RT'yi araştırmak için tasarlanmıştır.

TOPGEAR çalışmasında, rezektabl mide/gastroözefagial bileşke adenokarsinomlu hastalar tek başına perioperatif kemoterapi veya perioperatif kemoterapi artı preoperatif KRT alacak şekilde randomize edilmiştir. Bu çalışma uluslararası çok merkezli, randomize bir faz II/III çalışmasıdır [20]. Perioperatif kemoterapi rejimi, yayınlanan ilk protokolden bu yana güncellenmiştir ve şimdi ECF, ECX, EOX veya FLOT (5-FU, LV, oksaliplatin ve doksetaksel) içermektedir. KRT kolunda, hastalara ya 2 siklus ECF, ECX veya EOX ya da 3 siklus FLOT, ardından KRT ve cerrahi yapılmıştır. KRT tedavisinde, eşzamanlı 5-FU veya kapesitabin ile 45 Gy RT verilmiştir.

Çalışmanın II.faz bileşeni tamamlanmıştır. İlk 120 hastanın güvenlik ve uyum verileri, iki kol arasında kemoterapi uyumunda önemli bir farklılık göstermemiştir [21]. Preoperatif kemoterapinin tüm sikluslarını alan hastaların oranı her iki grupta da %90'ın üzerinde saptanmıştır. Cerrahi olan hastalardan, Kemoterapi grubundaki hastaların %65'i, KRT grubundaki hastaların %53'ü cerrahi sonrası kemoterapinin tüm kürlerini almıştır. Cerrahi yapılan hastaların oranı KRT grubunda %85, kemoterapi grubunda %90 olarak bulunmuştur. İki grup arasında gastrointestinal ve hematolojik toksisite açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Grade \geq 3 cerrahi komplikasyon oranlarında da gruplar arasında fark bulunmamıştır (yaklaşık %22).

TOPGEAR'dan alınan erken güvenlik ve tedavi uyum verileri, preoperatif KRT'nin kabul edilebilir bir toksisite profili ile güvenli ve uygulanabilir olduğunu göstermiştir. Daha da önemlisi, cerrahi uyumu olumsuz etkilemediği ve cerrahi morbiditeyi artırmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma, sürecinin son aşamalarında ve sonuçları sabırsızlıkla beklenmektedir.

İntraoperatif Radyoterapi (IORT):

Postoperatif veya preoperatif RT'ye alternatif yaklaşım intraoperatif RT (IORT)'dir. Modern sistemik tedavi çağında IORT'nin faydası sorgulanmıştır. Bu tekniğin avantajı tek fraksiyonda yüksek doz (10-35Gy) tümör veya tümör yatağına yakın normal dokuyu koruyarak verilmesidir. İki tane randomize çalışmada mide kanserli hastalar için cerrahi ile kombine IORT'nin etkisi araştırılmıştır. Abe ve ark. Kyoto Üniversitesinden 211 hasta sayılı randomize çalışmada, cerrahi ve cerrahi+IORT'ye (28-35Gy), hastalar randomize edilmiş. Mide duvarında sınırlı tümöre sahip hastalar için cerrahi ve cerrahi+IORT 5 yıllık sağkalım benzer, ancak rezeksiyon ile bitişik IORT alan Japon

evrelemesine göre evre II-IV olan hastalarda, RT almayanlara göre sağkalımlarında düzelme görülmüştür. Evre IV (genellikle maksimal rezeksiyondan sonra lokal rezidüel hastalığı olan) hastalar arasında sadece cerrahi yapılanlarda 5 yıl yaşayan hasta yoktu, fakat IORT yapılan hastaların %15'i 5 yıl yaşamıştır. Kyoto Üniversitesi, lokal ileri evre mide kanserlerinin tedavisinde IORT'nin yararlı olabileceğini önermektedir [22].

IORT'nin sağkalımını gösteren ilk çalışmaların hiçbiri, artık standart bakım olarak kabul edilecek olan postoperatif kemoterapiyi içermiyordu. Sağlam verilerle desteklenmemekle birlikte, birçok çalışma, IORT'nin (+/- preop EBRT) mide kanserlerinin yönetiminde hala bir rol oynayabileceğini savunmaktadır. Deneyimli merkezler tarafından uygulandığında, bu modalite, cerrahi komplikasyonlarda minimal artışlarla çok iyi tolere edilir. IORT tarafından sağlanan rölatif lokal kontrolün büyüklüğü genellikle adjuvan kemoterapi ve hatta EBRT ile gözlemlenenden daha büyüktür. Lokal kontroldeki artışın, sistemik hastalık kontrolünü iyileştiren adjuvan stratejilerle birleştirildiğinde klinik olarak daha anlamlı hale gelebileceğini varsaymak mantıklıdır. En az bir çalışma, IORT'nin ardından adjuvan kemoterapi ve EBRT'nin uygulanabilir olduğunu ve adjuvan EBRT ve tek başına kemoterapiye kıyasla lokal kontrolü iyileştirdiğini göstermiştir. IORT'yi adjuvan kemoterapi ile birleştiren ek çalışmalar önerilmiştir, ancak henüz veri bulunmamaktadır [23].

RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

Simülasyon

Bilgisayarlı Tomografi (BT) simülasyonundan önce hastalar 2-3 saat aç kalmalıdır. Tedavilerden önce de günlük tedavi tekrarlanabilirliğini artırmak için aç bir mide ile tedaviye girmesi sağlanmalıdır. Hasta tedavi düzeninin tekrarlanabilirliğine ilişkin ayrıntılar, organ hareketi ve mide şişkinliğinin günlük varyasyonları, RT tedavisinin doğru şekilde verilmesini etkileyen önemli bileşenlerdir. RT planlaması, hasta sırtüstü yatar pozisyonda, diyaframın (mide için) veya karınanın üstünden (gastroözefagial bileşke veya kardia tümörü için) L4'ün altına kadar olacak şekilde, 3-5 mm kalınlığında BT taramaları yapılmalıdır. YART ile tedavi için Vac-Lok vakum yatak ile immobilizasyon önerilir.

Özellikle lenf nodları ve kan damarlarını göstermek ve klinik hedef volüm (CTV) tanımlamasını yönlendirmek için intravenöz kontrast tercih edilir. Preoperatif tümör hacminin ve tedavi edilecek nodal grupların belirlenmesine yardımcı olmak için preoperatif BT taramaları kullanılmalıdır. Mide kanseri için adjuvan RT için CTV, birincil hastalığın lokalizasyonuna ve ayrıca lenf nodu metastazının durumuna bağlıdır. Tümör yerleşimine bağlı olarak CTV tedavi volümleri için önerilen hedef hacimler Tablo 1,2,3,4'te ayrıntılı olarak verilmiştir [22, 24].

Tablo 1: Primer bölge ve TN evre tedavi volumleri: GE bileşke tümörleri için

Primer bölge ve TN evre	Kalan mide	Tümör yatağı volumleri ^a	Nodal volumler	Tolerans organları veya yapılar
GE bileşke	Eğer sağ böbreğin 2/3'ü alan dışında kalıyorsa	T evresine bağlı	N evresine bağlı	Kalp, akciğer, spinal kord, böbrek ve karaciğer
Subseroza invazyonlu T2No	Cerrahi ve patolojik bulgulara bağlı olarak değişken ^b	Medial sol hemidiafragma, pankreasın komşu gövdesi	Hiç veya perigastrik, periösefagial ^c	
T3No	Cerrahi ve patolojik bulgulara bağlı olarak değişken ^b	Medial sol hemidiafragma, pankreasın komşu gövdesi	Hiç veya perigastrik, periösefagial, mediastinal, çöliak ^c	
T4No	Tercih edilir ama cerrahi ve patolojik bulgulara bağlı ^b	T3No gibi artı 3-5cm margine ile komşu bölgeler	Komşu bölgelerle ilişkili nodlar±periösefagial, mediastinal, çöliak, perigastrik	
T1-2N+	Tercih edilir	T1 için endike değil, T2No gibi (subseroza invazyonlu)	Periösefagial, mediastinal, proksimal perigastrik, çöliak	
T3-4N+	Tercih edilir	T3-4No gibi	T1-2N+ ve T4No gibi	

Tablo 2: Primer bölge ve TN evre tedavi volumleri: Kardia/midenin 1/3 proksimal kısmı tümörleri için

Primer bölge ve TN evre	Kalan mide	Tümör yatağı volumleri ^a	Nodal volumler	Tolerans organları veya yapılar
Kardia/mide 1/3 proksimal kısmı	Tercih edilir, eğer böbreğin 2/3'ü alan dışında kalıyorsa ^a (genellikle sağ)	T evresine bağlı	N evresine bağlı	Kalp, akciğer, karaciğer spinal kord, böbrekler
Subseroza invazyonlu T2No	Cerrahi ve patolojik bulgulara bağlı olarak değişken ^b	Medial sol hemidiafragma, pankreasın komşu gövdesi (± kuyruk)	Hiç veya perigastrik ^c	
T3No	Cerrahi ve patolojik bulgulara bağlı olarak değişken ^b	Medial sol hemidiafragma, pankreasın komşu gövdesi (± kuyruk)	Hiç veya perigastrik, opsiyonel: periösefagial, mediastinal, çöliak ^c	
T4No	Tercih edilir ama cerrahi ve patolojik bulgulara bağlı ^b	T3No gibi artı 3-5cm margine ile komşu bölgeler	Komşu bölgelerle ilişkili nodlar±periösefagial, perigastrik, mediastinal, çöliak	
T1-2N+	Tercih edilir	T1 için endike değil, T2 için yukardaki gibi	perigastrik, çöliak, splenik, suprapankreatik ± periösefagial, mediastinal, pankreatikoduodenal, porta hepatis ^d	
T3-4N+	Tercih edilir	T3-4No gibi	T1-2N+ ve T4No gibi	

Tablo 3: Primer bölge ve TN evre tedavi volümleri: Midenin gövdesi/midenin 1/3 orta kısmı tümörleri için

Primer bölge ve TN evre	Kalan mide	Tümör yatağı volümleri ^a	Nodal volümler	Tolerans organları veya yapılar
Midenin gövdesi ve orta 1/3 kısmı	Evet, ancak bir böbreğin 2/3'ü alan dışında ise	T evresine bağlı	N evresine bağlı, bir böbreğin 2/3'ü alan dışında ise	Spinal kord, böbrek ve karaciğer
Subserozaya invazyonlu T2No, özellikle posterior duvar	Evet	Pankreasın gövdesi (±kuyruk)	Hiç veya perigastrik, opsiyonel:çöliak, splenik, suprapankreatik, pankreatikoduodeodenal, porta hepatis ^c	
T3No	Evet	Pankreasın gövdesi (±kuyruk)	Hiç veya perigastrik, opsiyonel:çöliak, splenik, suprapankreatik, pankreatikoduodeodenal, porta hepatis ^c	
T4No	Evet	T3No gibi artı 3-5cm margine ile komşu bölgeler	Komşu bölgelerle ilişkili nodlar± perigastrik, çöliak, splenik, suprapankreatik, pankreatikoduodenal, porta hepatis	
T1-2N+	Evet	T1 için endike değil, subserozaya invazyonlu T2No gibi	Perigastrik, splenik, çöliak, suprapankreatik, pankreatikoduodenal, porta hepatis	
T3-4N+	Evet	T3-4No gibi	T1-2N+ ve T4No gibi	

Tablo 4: Primer bölge ve TN evre tedavi volümleri: Midenin distal 1/3 kısmı/ antrum/pilor tümörleri için

Primer bölge ve TN evre	Kalan mide	Tümör yatağı volümleri ^a	Nodal volümler	Tolerans organları veya yapılar
Antrum/ pilor/ midenin distal 1/3 kısmı	Evet, ancak bir böbreğin 2/3'ü alan dışında ise, genellikle sol	T evresine bağlı	N evresine bağlı	spinal kord, böbrekler, karaciğer
Subserozaya invazyonlu T2No	Cerrahi ve patoloji bulgularına göre değişken ^b	Pankreasın başı (±gövde) duodenumun 1. ve 2. kısmı	Hiç veya perigastrik, opsiyonel:çöliak, suprapankreatik, porta hepatis, pankreatikoduodeodenal ^c	
T3No	Cerrahi ve patoloji bulgularına göre değişken ^b	Pankreasın başı (±gövde) duodenumun 1. ve 2. kısmı	Hiç veya perigastrik, opsiyonel: çöliak, suprapankreatik, porta hepatis, pankreatikoduodeodenal ^c	
T4No	Cerrahi ve patoloji bulgularına göre değişken ^b	T3No gibi artı 3-5cm margine ile komşu bölgeler	Komşu bölgelerle ilişkili nodlar± perigastrik, suprapankreatik, pankreatikoduodenal, porta hepatis, çöliak	

T1-2N+	Tercih edilir	T1 için endike de- ğil,subseroza invaz- yonlu T2No gibi	Perigastrik, suprapankre- atik, pankreatikoduode- nal, porta hepatis, opsiyo- nel splenik hilum	
T3-4N+	Tercih edilir	T3-4No gibi	T1-2N+ ve T4No gibi	

T: tümör, N: nod

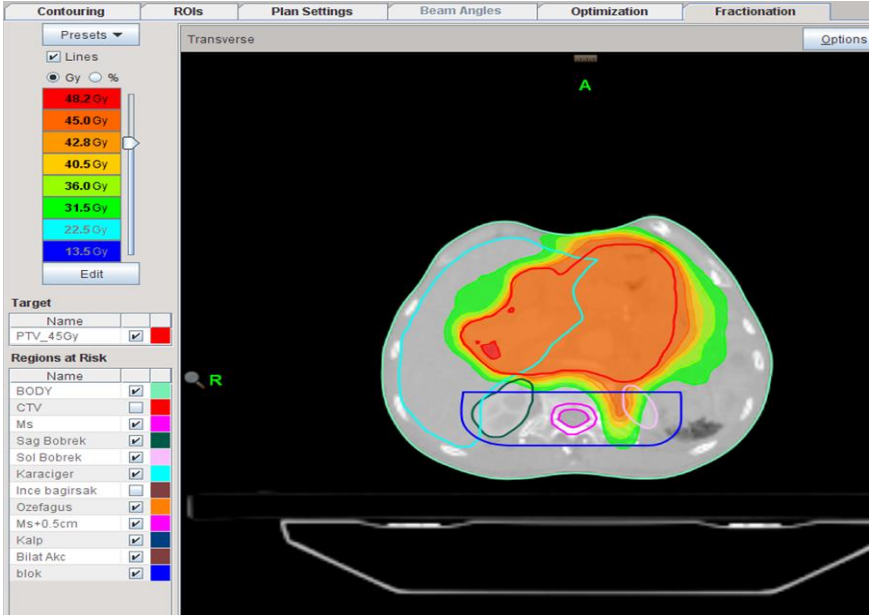
- ^a preoperatif görüntüleme (CT, baryumlu grafi), cerrahi klips ve postopertaif görüntüleme (CT, baryumlu grafi) kullanılarak,
- ^b patolojik olarak >5cm cerrahi marjinler için rezidüel midenin tedavisi isteğe bağlı, özellikle bu, normal doku morbiditesini önemli derecede arttırıyorsa
- ^c eğer yeterli cerrahi nod disseksiyonu (D2 disseksiyon) ve patolojik olarak en az 10-15 nod çıkarılmışsa T2-3No lezyonlar için nodların alana dahil edilmesi opsiyoneldir
- ^d eğer nod pozitifliği minimale (örnek; 1-2 (+) ve 10-15 lenf nodu incelenmişse) pankreatikoduodenal ve porta hepatis nodlarının riski düşüktür ve bu bölge radyoterapisine gerek yoktur. Periozofagial ve mediastinal nodlar özofagial uzanım varsa risklidir.

Adjuvan RT için üç alan CTV olarak tanımlanmalıdır: mide tümör yatağı, anastomoz veya güdükler ve bölgesel lenfatiklerdir. Ayrıca hepatogastrik bağ, tekrarlamaya riski yüksek olduğundan tercihen her durumda tedavi edilmelidir. Mide küçük kurvatur ve karaciğer arasında uzanan ve cerrahide her zaman tamamen çıkarılmayan sol ve sağ mide nodlarını içeren küçük omentumun bir kısmını temsil eder.

YART faydaları birçok yayın tarafından önerilmiştir. YART'da, tümör yatağı ve lenfatik drenaj bölgeleri de dahil olmak üzere subklinik hedef hacimler tanımlanmalıdır. Planlama hedef hacmi (PTV): Organ hareketi ve tedavi belirsizliklerini dikkate alarak CTV + marj. Minimum 1 cm marj önerilir. Yüksek enerjili (≥ 6 MV) fotonlar kullanılarak eş zamanlı kemoterapi ile adjuvan RT için 25 fraksiyonda 1.8 Gy'den toplam 45 Gy doz önerilir. Çevredeki kritik organlara verilen dozlar tolerans dahilindeyse, cerrahi sınır pozitifliğinde veya rezidüel hastalık için 50.4-54 Gy'ye çıkacak şekilde ek doz verilir [25].

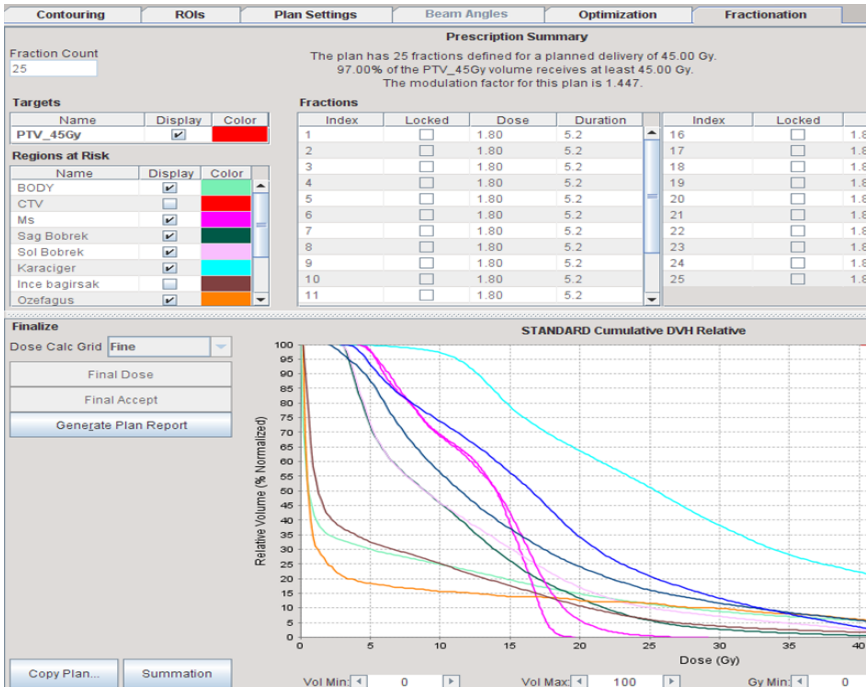
İdeal olarak, PTV 45 hacminin en az %95'i 45 Gy almalıdır. Ayrıca, PTV 45'in %100'üne yönelik doz ≥ 42.75 Gy olmalıdır. Doz kısıtlamaları için CTV'yi çevreleyen kritik normal yapılar ana hatlarıyla belirtilmelidir. Bu yapılar spinal kord, karaciğer, ince bağırsaklar, kalp ve bilateral böbrekleri içerir.

Mide kanserine ait CTV, kritik organ volümleri ve YART tedavi görüntüsü Şekil 1, tedaviye ait doz volüm histogram eğrileri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Mide kanserine ait CTV, kritik organ volümleri ve YART tedavi görüntüsü

CTV: klinik hedef volüm, YART: yoğunluk ayarlı radyoterapi



Şekil 2: Tedaviye ait doz volüm histogram eğrileri

Doz Kısıtlamaları (OAR)

Karaciğer; ortalama doz 30-32 Gy, V30 < %33

İnce barsak; V45 < 195 cc

Kalp; ortalama doz < 26 Gy (perikard), V30 < % 46 (perikard), V25 < %10 (tüm kalp)

Böbrek; bilateral böbrek ortalama doz < 15-18 Gy, Tek böbrek, V20 < %33

Akciğer; maksimum % 20'si <20 Gy

Spinal kord: Dmax < 45 Gy'dir [26].

SONUÇ

Mide kanseri, çok faktörlü bir etiyojolojiye sahip karmaşık bir süreçtir ve dünya çapında önemli bir hastalık yükünü temsil eder. Tanı ve evreleme, endoskopi, endoskopik ultrasonografi, endoskopik mukozal rezeksiyon ve submukozal diseksiyon teknikleri ve görüntüleme BT/PET görüntüleme modalitelerini içeren multimodal bir yaklaşım gerektirir. Tanı ve evreleme yapıldıktan sonra tedavi, en uygun terapötik yaklaşımı belirlemek için gastrointestinal endoskopistleri, tıbbi onkologları, cerrahi onkologları ve radyasyon onkologlarını içeren dikkatli multidisipliner planlamayı içerir. Erken lezyonlar için terapötik endoskopik yaklaşımlar, endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal diseksiyon içerir. Lokal ileri lezyonlar için, cerrahi rezeksiyondan önce evrelemeye göre adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi tedavisi gerekebilir. Görüntü kılavuzluğunda RT, yine evre ve anatomiye bağlı olarak önemli bir adjuvan veya neoadjuvan tedaviyi temsil eder.

Birçok merkezlerden yapılan çok sayıda randomize çalışma, kemoterapi veya KRT ile adjuvan tedavinin, optimal cerrahi rezeksiyon geçirmiş hastalarda bile OS'yi artırabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, şu anda hastalar için bireysel belirli bir modalitenin seçimine rehberlik edecek çok az veri bulunmaktadır. Modern uygulama kalıpları bölgeye göre değişmektedir. Postoperatif kemoterapi Asya tıp merkezlerinde çok yaygın olarak kullanılırken, batıda postoperatif KRT veya perioperatif kemoterapi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Preoperatif yaklaşımların çoğu (perioperatif kemoterapi hariç) deneysel olarak kabul edilir. Birkaç faz II çalışma, mide kanserli hastalarda preoperatif RT'nin potansiyel kullanımını araştırmıştır. Bu çalışmalar preoperatif RT'nin uygulanabilir ve güvenli olduğunu, yüksek uyum oranları ve cerrahi komplikasyonlarda artış olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, preoperatif RT'nin sağkalam yararı henüz belirlenmemiştir ve şu anda randomize faz III TOPGEAR çalışmasında araştırılmaktadır.

Farklı adjuvan tedavi yaklaşımlarının da etkinliğini doğrudan karşılaştırmayı amaçlayan devam eden çok sayıda, çok merkezli çalışma bulunmaktadır. Heyecan verici yeni araştırma yaklaşımları arasında modern sitotoksik ajanlarla yoğunlaştırılmış kemoterapi rejimleri, hedefe yönelik tedavilerin dahil edilmesi ve preoperatif KRT ile kombinasyon halinde kullanılması yer alıyor.

KAYNAKLAR

1. Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1184-1187.
2. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 2-8.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34.
4. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Farin K, Neale FD, Farin K. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713.
5. Jemal A, Thomas A, Murray T, Samuels A. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
6. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5598-5606.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5): E359-386.
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-730.
9. Ping S, Leong T. Role of Radiation Therapy in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2021 Mar 10. doi: 10.1245/s10434-021-09639-y. Online ahead of print.
10. Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, Tepper JE, Ye X, Swanson RS et al. Adjuvant chemoradiotherapy with epirubicin, cisplatin, and fluorouracil compared with adjuvant chemotherapy with fluorouracil and leucovorin after curative resection of gastric cancer: results from CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3671-3677.
11. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
12. Leong T, Joon DL, Willis D, Jayamoham J, Spry N, Harvey J, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):690-695.
13. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordsmark M et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-628.
14. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park YS, Lim HY et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):268-273.
15. Lordick F, Nilsson M, Leong T. Adjuvant radiotherapy for gastric cancer—end of the road? *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):287-289.

16. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters P W, Lynch P M et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J ClinOncol*. 2004;22(14):2774–2780.
17. 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 ClinOncol*. 2006;24(24):3953–3958.
18. Trip AK, Poppema BJ, van Berge Henegouwen MI, Siemerink E, Beukema JC, Verheij M et al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *RadiotherOncol*. 2014;112(2):284–288.
19. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(5):929–934.
20. Leong T, Smithers BM, Michael M, GebSKI V, Boussioutaset A, Miller D al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC Cancer*. 2015;15: 532.
21. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, GebSKI V, Miller D et al. TOPGEAR: a randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann SurgOncol*. 2017;24(8):2252–2258.
22. Czitö BG, Palta M, Willett CG. Stomach Cancer. In: Halperin EC, Wazer ED, Perez AC, LW Brady (Eds): *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology* (7th Edn). Philadelphia, Wolters Kluwer, 2018. P.4419–4508.
23. Caster JM, Tepper JE. Gastric Cancer. In: Lee NY, Lu JJ, eds. *Gastrointestinal Malignancies A Practical Guide on Treatment Techniques*, Switzerland: Springer; 2018. p. 53–94.
24. Ashman JB, Hallemeier CL, Wu Z, Bass A, Beamer S, Tepper JE. Esophagus-Gastric Cancer. In: Tepper JE, Foote RL, Mischalski JM eds. *Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology*. Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2021. P.908–945
25. Tey J, Lu JJ. Gastric Cancer. In: Lee NY, Riaz N, Lu JJ, eds. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*, Switzerland: Springer; 2015. P. 261–274.
26. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Haken RKT, Constine LS, Eisbruch A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(3):10–19.

MİDE KANSERİ TEDAVİSİNDE İMMÜNOTERAPİ

Immunotherapy for the Treatment of Gastric Cancer

Melih Şimşek

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bölümü,

ORCID ID: 0000-0003-0633-8558

Hacı Mehmet Türk

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bölümü,

ORCID ID: 0000-0003-2206-8148

ÖZET

Mide kanseri en sık malignitelerden biri olup mortalite oranı yüksektir. Yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesine karşılık kötü prognozlu bir hastalıktır. Erken evre olgularda cerrahi ve adjuvan tedavilerle kür sağlanabilse de ileri evrede 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %5 olmaktadır. Ne yazık ki olguların büyük çoğunluğuna lokal ileri ve metastatik evrede tanı konulmaktadır. Bu nedenle yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç devam etmektedir.

Geleneksel tedaviler olan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin ardından kanser hastaları için immünoterapiler yeni bir umut olmuştur. İmmün kontrol noktası blokajının birçok farklı kanser türünde etkili olması, bu ajanların mide kanserinde de araştırılması gerekliliğini beraberinde getirmiştir. Lokal ileri ya da metastatik mide kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda nivolumab ve pembrolizumab ile klinik yarar gözlenmiştir. Toripalimab, avelumab, atezolizumab ve durvalumab gibi anti-PD1 ajanlar, ipilimumab ve tremelimumab gibi anti-CTLA-4 ajanlar, CAR-T hücre tedavileri ve selüler immünoterapilerle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

İmmünoterapiler sınırlı sayıda hastada yarar göstermekte ve sağkalım yararı yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle immünoterapilere yanıtı predikte edebilecek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla PD-L1, tümör infiltrate eden lenfositler, mikrosatellit instabilite, EBV, tümör mutasyon yükü ve gut mikrobiyomu gibi biyobelirteçler araştırılmıştır. Ancak yanıtı predikte edebilecek bir biyobelirteç henüz tanımlanamamıştır. Prediktif biyobelirteçlerin tanımlanmasıyla immünoterapiden yarar görecektir hastalar belirlenebilecektir. Böylece mide kanseri olgularında daha iyi sağkalım sonuçları elde edilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, immünoterapi, mide kanseri, nivolumab, pembrolizumab

ABSTRACT

Gastric cancer is one the most common malignancies with high mortality rate. Although development of new treatment methods, the prognosis is poor. Cure could be achieved in early stage cases with surgery and adjuvant therapies, but 5-year overall survival rate for advanced stage disease is still approximately 5%. Unfortunately, majority of the cases are diagnosed at locally advanced or metastatic stage. Therefore, new treatment methods are still needed.

Immunotherapies, following conventional treatments such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy, became a new hope for patients with gastric cancer. The efficacy of immune checkpoint blockade in various cancer subtypes, brought the necessity of investigation of these agents in gastric cancer. In trials conducted in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer, clinical benefit has been observed with nivolumab and pembrolizumab. Studies with anti-PD-1 agents such as toripalimab, avelumab, atezolizumab, and durvalumab, ant-CTLA-4 agents including ipilimumab and tremelimumab, CAR-T cell therapies, and cellular immunotherapies are ongoing.

Immunotherapies show benefit in a limited number of patients and survival benefit is inadequate. Therefore, biomarkers that may predict the response to immunotherapies are required. For this purpose, biomarkers such as PD-L1, tumor infiltrating lymphocytes, microsatellite instability, EBV, tumor mutational burden, and gut microbiome have been investigated. But a biomarker that can predict benefit still could not have been determined. The patients who benefit from immunotherapies can be defined with the determination of predictive biomarkers. Thus, it is thought that better survival outcomes can be achieved in gastric cancer patients.

Keyword: Biomarker, gastric cancer, immunotherapy, nivolumab, pembrolizumab

GİRİŞ

Mide kanseri en sık 6. malignite ve kanser ilişkili ölümlerde en sık 2. nedendir [1]. Güncel tedavilere karşın, mide kanserinde prognoz hala çok kötüdür [2]. Erken evre mide kanserinde endoskopik girişimler ya da radikal rezeksiyonla kür sağlanabilmektedir. Mide kanserinde olguların yaklaşık yarısına lokal ileri ya da metastatik evrede tanı konmakta olup [3] bu olgularda cerrahi tedavi uygulanmamaktadır [4]. Mide kanserinde metastaz riski de yüksektir ve bu durum da mortaliteyi artırmaktadır [5]. İleri evre ya da metastatik mide kanserinde 5 yıllık genel sağkalım (GSK) %5 olup yeni ve etkili tedavi seçeneklerine ihtiyaç sürmektedir.

İmmün kontrol noktası blokajı (İKB) mide kanseri de dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde yeni bir immün tedavi olmuştur [6]. Güncel bir çalışmada, programlı hücre ölümü proteini-1'e (PD-1) karşı bir monoklonal antikor olan nivolumabla daha önce tedavi edilmiş ileri evre mide ve gastroözefageal bileşke kanseri tanılı hastalar-

da klinik iyileşme bildirilmiştir [7]. Son yıllarda immünoterapilerin kanser hastalarının tedavisinde önemli başarılar göstermeleri, etki potansiyellerini ortaya koymaktadır. Kanser immünoterapisi; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin ardından yeni bir tedavi seçeneği olarak umut vaat etmektedir. Sitokinler, antikorlar, immün kontrol noktası inhibitörleri (İKİ) ve immün hücreler immün yanıtta önemli fonksiyonlar görmektedir. İmmün mekanizmalarla ilgili araştırmalar, immünoterapi ve İKB uygulamalarının etkili tedaviler olduklarını göstermektedir. Günümüzde en çok kullanılan immünoterapi yöntemleri CTLA-4 ve PD-1 yolaklarının baskılanması ve kimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavisidir. Bu tedavilerin klinik pratikte başarıyla kullanılması konakçı immün hücrelerinin, özellikle de T hücrelerinin, tümör hücrelerini tanıma ve onlara saldırmalarındaki önemini yeniden ortaya koymuştur. Kanser kendisini hedef alan mevcut tedavilerden farklı olarak immünoterapiler, kanseri konakçının immün sistemi aracılığı ile tedavi etmektedir.

Cerrahi ve kemoterapi gibi ana tedavilere ek olarak trastuzumab ve ramusirumab gibi moleküler hedefli ajanlar ve İKİ son yıllarda mide kanseri tedavisinde önem kazanmıştır. İKİ, anrezektabil ileri evre ya da rekürren mide kanseri tanılı hastaların tedavisinde yerini almıştır [7]. Nivolumab, pembrolizumab gibi anti-PD-1 ajanlar yanında avelumab, atezolizumab ve durvalumab gibi anti-PD-L1 ajanlar ve anti-CTLA4 ipilimumab ile çalışmalar devam etmektedir. Ancak ileri evre mide kanserinde İKİ sınırlı sayıda hastada etkili olmakta ve prognozdaki iyileşme yetersiz kalmaktadır. Bu durumun en önemli nedenin de immün kaçış olduğu düşünülmektedir. Bazı kanserler büyümek için regülatuar T hücreleri (Tregs) ve immün kontrol molekülleri gibi immünsüpresif mekanizmalar kullanırken; bazı kanser hücreleri immün sistemden kaçmak için yüksek düzeyde immünojenik olan kendi antijenlerinin sayısını azaltmaktadır.

İmmün kontrol noktaları, fizyolojik immün yanıtları kontrol ederek doku hasarının önlenmesinde kritik role sahiptir, ancak kanser hücrelerinin immün kaçışına da imkân verebilirler. CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 gibi immün kontrol noktası molekülleri, farklı yollarla T hücre aktivasyonunun baskılanmasına katılmaktadır. Mide kanseri olgularında, PD-1 pozitif CD4+ T hücre ve PD-1 pozitif CD8+ T hücre sıklığının sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir [8]. Benzer şekilde PD-1 pozitif efektör T hücre sıklığında da artış olduğu belirtilmiştir [9]. PD-1 aktive T hücreleri, Tregs ve monositlerin yüzeyinde eksprese olmaktadır. PD-1'in iki ligandı PD-L1 ve PD-L2'dir. PD-L1 hem immün hem tümör hücrelerinde eksprese edilmektedir. PD-L2 ise daha çok antijen sunan hücrelerde eksprese olmaktadır. Tümör hücrelerinde eksprese olan PD-L1 tümöre ulaşan aktive T hücrelerindeki PD-1 ile birleşerek T hücre aktivasyonunu baskılamakta ve T hücreleri tümör hücrelerini yok edememekte, bu da hücrel ve humoral immün yanıtları azaltmaktadır [10]. PD-1/PD-L1 yolağının antikor aracılı blokajı, konak anti-kanser immün yanıtını güçlendirmektedir [11]. İleri evre mide kanserinde İKİ'nin kullanılmasının gerekçesi, mide kanseri olgularının %65'e varan oranda PD-L1 eksprese etmesidir [12]. PD-L1 pozitif metastatik mide kanseri ve gastroözofageal bileşke

(GÖB) tümörlerinde İKİ etkililik göstermiştir [13]. Bununla birlikte, metastatik mide kanserinde İKİ'nin değerlendirildiği daha sonraki faz 3 çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir [14,15]. Bu durum, çalışmalara dâhil edilen hasta gruplarının farklı olması nedeniyle olabilir. Örneğin; ATTRACTION-2 çalışmasında yalnızca Asyalı hastalar, JAVELIN Gastric 100 ve KEYNOTE-61 çalışmalarında ise ağırlıklı olarak Avrupa'dan hastalar dâhil edilmiştir.

İmmünoterapi Rejimleri

Farklı tip solid tümörlerde gösterdikleri klinik yarar sonrasında, immünoterapi ajanları terapötik kullanımda endikasyon almıştır. Mide kanserinde de MSI ve PD-L1 pozitif tümörlerde anti-PD-1/PD-L1 ajanlarla immünoterapinin kullanılması, hedefe yönelik tedavilerin önemi ve prediktif belirteçlere ilgi son yıllarda artarak devam etmektedir. İmmünoterapiler olarak monoklonal antikorlar, İKİ, sitokinle uyarılmış öldürücü hücreler, TILs ve T hücre reseptörlerinden yararlanılmaktadır. İmmünoterapinin en ilgi çekici özelliği, tümöre karşı immün yanıtı tekrar sağlayarak tümörleri kontrol etmeleridir. Bu bölümde mide kanserinde araştırılan immünoterapilerden kısaca bahsedilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Mide kanserinde araştırılan İKİ.

İmmün kontrol noktası	İKİ	Faz	Evre	Tedavi sırası	Yanıt
CTLA-4	Tremelimumab	Faz 2	Metastatik mide kanseri	2.sıra	4 hastada SH, 1 hastada KY
	İpilimumab	Faz 2	Lokal ileri/Metastatik mide kanseri	1.sıra sonrası (SH varsa)	PSK yararı yok
PD-1	Nivolumab	Faz 3	Metastatik mide kanseri	Çoklu sıra	Ortanca GSK'de belirgin uzama
		Faz 2	Metastatik mide kanseri	Çoklu sıra	GSK'de belirgin uzama yok
	Pembrolizumab	Faz 3	Metastatik mide kanseri	2.sıra	GSK'de belirgin uzama yok
		Toripalimab	Faz 1b/2	Mide kanseri	1.sıra ve 2.sıra
PD-L1	Avelumab	Faz 1	Metastatik mide kanseri	2.sıra	ORR %10 ve ortanca GSK 9,1 ay
	Durvalumab	Faz 1b/2	Metastatik-rekürren mide kanseri	2.-3. sıra	Yönetilebilir yan etki ile GSK için umut vaat etmekte

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijeni-4; GSK: Genel sağkalm; İKİ: İmmün kontrol noktası inhibitörleri; KY: Kısmi yanıt; ORR: Objektif yanıt oranı; PD-1: Programlı hücre ölümü proteini-1; PD-L1: Programlı hücre ölümü proteini ligand-1; PSK: Progresyonsuz sağkalm; SH: Stabil hastalık.

Nivolumab

Nivolumab T hücre fonksiyonunu güçlendirerek tümör büyümesini baskılayan anti-PD-1 bir monoklonal antikordur. ATTRACTION-2 çalışmasında nivolumab, ileri evre mide ya da GÖB kanserinde çoklu sıra tedavi almış hastalarda kullanıldığında plaseboya göre daha uzun ortanca GSK ve daha yüksek 2 yıllık sağkalım oranı göstermiş, fakat tedavi etkisi uzun süre devam etmemiştir [7]. Çalışmanın 2 yıllık güncellenmiş analizinde, GSK nivolumab kolunda %10,6 ve plasebo kolunda %3,2 olarak bildirilmiş ve bu yarar PD-L1 pozitifliği gibi olası prediktif faktörlerin varlığından bağımsız bulunmuş. ATTRACTION-2 çalışmasında genel popülasyonda %1,1 oranında tam yanıt görülmüştür [7]. Benzer şekilde objektif yanıt oranının (ORR) nivolumab kolunda %11,9 ve plasebo kolunda %0 olduğu belirtilmiştir [7]. Çalışmanın [16] yapılan bir alt grup analizinde, ortanca PSK plasebo koluna göre nivolumab kolunda daha uzun olduğu saptanırken (1,5 aya karşılık 1,7 ay; $p < 0.0001$); bu uzamış sağkalımın radyolojik yanıtla ilişkili olduğu ve diğer klinik özelliklerin ise tedavi etkililiği ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Nivolumab Japonya'da onaylanmış [16] olup Japon Mide Kanseri Tedavi Rehberinde ileri evre anrezektabl mide kanserli hastaların üçüncü basamak tedavisinde önerilmektedir [17].

Faz 2 ATTRACTION-4 çalışmasında, anrezektabl ileri evre ya da rekürren, HER2 negatif mide/GÖB kanserinin birinci sıra tedavisinde nivolumabın S-1 ve oksaliptatin rejimiyle (SOX) ya da kapesitabin ve oksaliptatin rejimiyle (KapeOx) kombinasyonunun etkililiği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir [18]. Hastalar nivolumaba (3 haftada bir 360 mg intravenöz) eklenen SOX (S-1, 40 mg/m² günde iki kez oral, 14 gün, sonrasında 7 günlük boşluk; oksaliptatin, 3 haftada bir 130 mg/m² D1 intravenöz) ya da KapeOX (Kapesitabin 1000 mg/m² günde iki kez oral, 14 gün, sonrasında 7 gün boşluk; oksaliptatin, 3 haftada bir 130 mg/m² D1 intravenöz) kollarına 1:1 randomize edilip hastalık progresyonu ya da kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi uygulanmıştır. Tedavi ilişkili en sık grad 3-4 yan etkiler, SOX rejimine nivolumab eklenen kolda %14,3 ile nötropeni iken; KapeOx rejimine nivolumab eklenen kolda nötropeni (%16,7), anemi, periferik duyuşal nöropati, iştahsızlık, tip 1 diyabetes mellitus ve bulantı (her bir yan etki için %11,1) olarak bildirilmiştir. Tedavi ilişkili ölüm bildirilmemiştir. ORR SOX-nivolumab kolunda %57,1 (%95 CI 34,0-78,2) ve KapeOx-nivolumab kolunda %76,5 (50,1-93,2) olarak saptanmıştır. Her iki grupta da ortanca GSK süresine ulaşamamıştır. Medyan PSK SOX-nivolumab kolunda 9,7 ay (5,8-NR) ve KapeOx-nivolumab kolunda 10,6 ay (5,6-12,5) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, anrezektabl ileri evre ya da rekürrens HER2 negatif mide/GÖB kanserinin tedavisinde, SOX/KapeOx ile kombine uygulanan nivolumabın iyi tolere edildiği ve umut vaat eden etkililik gösterdiği belirtilmiştir. Bu bulguların ardından çalışma faz 3'e taşınmış olup SOX/KapeOX ile kombine nivolumab SOX/KapeOx + plasebo tedavisi ile karşılaştırılması araştırılmaktadır.

Çoklu sıra tedavi sonrası etkililiği gösterilen nivolumab, Nisan 2021'de ileri evre ya da metastatik mide kanseri, GÖB kanseri ve özefageal adenokanserin başlangıç tedavisinde floroprimidin ve platin içeren kemoterapi rejimleri ile kombine kullanımda Birleşik

Devletler Besin ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Nivolumab etkililiği, daha önce tedavi almamış ileri evre ya da metastatik HER2 negatif mide kanseri, GÖB kanseri ve özefagus adenokarsinomu tanısı olan 1581 hastanın dahil edildiği faz 3, randomize, çok merkezli, açık etiketli CheckMate 649 çalışmasında (ClinicalTrials.gov: NCT02872116) değerlendirilmiş [19] ve hastalar, PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak üç kola ayrılmıştır. Bir kola nivolumaba (3 haftada bir 360 mg ya da 2 haftada bir 240 mg) eklenen kemoterapi (3 haftada bir kapesitabin ve oksaliptatin ya da 2 haftada bir lökoverin, fluorourasil ve oksaliptatin), bir kola nivolumab + ipilimumab ve bir kola yalnızca kemoterapi uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktaları GSK ya da progresyonsuz sağkalım (PSK) olarak belirlenmiştir. Kemoterapiyle kombine olarak nivolumab alan hastalarda, ortanca sağkalım süresi yalnızca kemoterapi alan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu bildirilmiştir (hazard oranı [HR] 0,80; 95% CI, 0,71-0,90; p =,0002; 13,8 aya karşılık 11,6 ay). Benzer şekilde PD-L1 CPS 5 ya da üzerinde olan ve nivolumab + kemoterapi uygulanan hastalarda GSK (HR 0,71 [%98,4 CI 0,59-0,86]; p<0,0001) ve PSK'de (HR 0,68 [%98 CI 0,56-0,81]; p<0,0001) yalnızca kemoterapi uygulanan hastalara göre anlamlı iyileşme görülmüştür. Ek sonuçlarda, PD-L1 CPS 1 ya da üzerinde olan ve tüm randomize edilen hastalarda PSK ile birlikte GSK'de anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bir yıl sonunda kemoterapi + nivolumab alan hastaların %55'inin ve yalnızca kemoterapi alan hastaların %48'inin hala hayatta olduğu saptanmıştır. Tedavi uygulanan tüm hastalar içinde nivolumab + kemoterapi uygulanan 782 hastanın 462'sinde (%59) ve yalnızca kemoterapi uygulanan 767 hastanın 341'inde (%44) grad 3-4 tedavi ilişkili yan etki gelişmiştir. Her iki grupta en sık yan etkiler bulantı, diyare ve periferik nöropati olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak nivolumabın ileri evre mide, GÖB ya da özefageal adenokarsinom tanılı daha önce tedavi edilmemiş hastalarda, nivolumabın kemoterapi ile kombine kullanımının, yalnızca kemoterapiye göre daha üstün GSK ve PSK gösteren ilk PD-1 inhibitörü olduğu ve kabul edilebilir toksisiteye sahip olduğu bildirilmiştir Nivolumab ve kemoterapi kombinasyonunun bu hasta grubunda yeni bir standart ilk sıra tedavi olduğu vurgulanmaktadır. Böylece nivolumab, mide kanserinin birinci basamak tedavisinde ilk FDA onaylı immünoterapi olmuştur.

Devam eden ATTRACTION-05 çalışmasında ise GÖB ve mide kanseri tanılı hastalarda adjuvan kemoterapiye eklenen nivolumab araştırılmaktadır. Yine randomize faz 2 EORTC VESTIGE çalışmasında, neoadjuvan kemoterapi sonrası rezeke edilmiş ve kötü patolojik yanıt saptanmış hastalarda adjuvan ipilimumab ile nivolumab kombinasyonu değerlendirilmektedir [20].

Pembrolizumab

Pembrolizumab humanize bir anti-PD-1 monoklonal antikordur. KEYNOTE-012 [21] ve KEYNOTE-059 [22] gibi klinik çalışmalar, pembrolizumabın PD-L1 pozitif mide kanseri tanılı hastalarda anti-tümör aktiviteyi artırdığı ve uygun bir güvenlik profili olduğunu bildirmektedir.

Faz 2, açık etiketli, tek kollu, çoklu kohortlu KEYNOTE 059 çalışmasında; ileri evre mide/GÖB kanseri tanısı olan, 2 ya da daha fazla sıra tedavi altında progresyon gelişen hastalarda tek ajan pembrolizumabın etkililiği ve güvenilirliği değerlendirilmiş, çalışmaya 16 ülkeden 259 hasta dâhil edilmiştir [22]. Ortanca izlem süresi 5,8 (0,5-21,6) ay olarak bildirilmiş ve hastalara 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab intravenöz olarak uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktaları ORR ve güvenilirlik olarak belirlenirken; PD-L1 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. ORR %11,6 iken; %2,3 tam yanıt elde edildiği bildirilmiş ve ortanca yanıt süresi 8,4 ay olarak saptanmıştır. PD-L1 pozitif grupta %15,5 olan ORR; PD-L1 negatif grupta %6,4 olarak bulunmuştur. Ortanca yanıt süresi PD-L1 pozitif hastalarda 16,3 ayken; PD-L1 negatif hastalarda 6,9 ay olarak belirtilmiştir. Tedavi ilişkili grad 3 ve üzerinde yan etkiler hastaların %17,8'inde gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına dayanılarak; pembrolizumab PD-L1 eksprese eden, rekürren, lokal ileri ya da metastatik mide kanseri tanılı hastaların tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır.

Pembrolizumab, Mayıs 2021'de FDA tarafından lokal ileri anrezektal ya da metastatik HER2 pozitif mide ya da GÖB adenokarsinomu tanılı hastaların birinci sıra tedavisinde trastuzumab, floroprimidin ve platin içeren kemoterapi ile kombinasyonda hızlandırılmış onay almıştır. Onay, daha önce metastatik hastalık için sistemik tedavi almamış HER2 pozitif ileri evre mide ya da GÖB adenokarsinomu tanılı hastalarda devam eden çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü KEYNOTE-811 (NCT03615326) çalışmasındaki ilk 264 hastanın önceden belirlenmiş ara analiz sonuçlarına dayanmaktadır [23]. Hastalar, trastuzumaba eklenen fluorourasil-sisplatin ya da kapesitabin-oksalipatin tedavisi ile kombine olarak üç haftada bir 200 mg pembrolizumab ya da plasebo kollarına 1:1 oranında randomize edilmiştir. Genel yanıt oranı pembrolizumab kolunda %74 (95% CI 66, 82) ve plasebo kolunda %52 (95% CI 43, 61) olarak saptanmıştır (p <0,0001). Ortanca yanıt süresi pembrolizumab kolunda 10,6 ay (1,1-16,5 ay) ve plasebo kolunda 9,5 ay (1,4-15,4 ay) olarak bulunmuştur. Yan etkilerin pembrolizumabın bilinen yan etkileri ile tutarlı olduğu gözlenmiş ve bu endikasyonda trastuzumab ve kemoterapi ile kombine tedavide önerilen pembrolizumab dozu üç haftada bir 200 mg ya da 6 haftada bir 400 mg olarak belirtilmiştir. Bu olumlu sonuca karşılık, faz 3 KEYNOTE-061 çalışmasında pembrolizumab, birinci sıra tedavi olarak floroprimidin ve platin uygulanan ve progresyon gelişen PD-L1 pozitif ileri evre mide ya da GÖB kanseri olgularında ikinci sırada paklitaksele karşı sağkalım yararı gösterememiştir [24].

Toripalimab

Toripalimab humanize bir anti-PD-1 monoklonal antikordur. Bu grup ajanlardan Çin Besin ve İlaç İdaresi tarafından ilk onaylanandır [25]. Güncel bir çalışmada, kemoterapiye dirençli ileri evre mide kanserinde toripalimabın etkililiği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir [26]. Çalışmada, 58 kemoterapi dirençli hasta ve 18 kemoterapi almamış hasta iki kola ayrılmış olup, kemoterapi dirençli gruba tek ajan toripalimab 3

mg/kg, 2 haftada bir uygulanmıştır. ORR %12,1 ve hastalık kontrol oranı %39,7 olarak saptanmıştır. Ortanca PSK 1,9 ay ve ortanca GSK 4,8 olarak bulunmuştur.

Daha önce kemoterapi almamış grupta toripalimab 360 mg D1, oksaliplatin 130 mg/m² D1 ve kapesitabin 1000 mg/m² D1-D14, üç haftada bir uygulanmıştır. ORR %66,7 ve hastalık kontrol oranı %88,9 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmada, toripalimab etkililiği ile PD-L1 ekspresyonu, TMY ve EBV DNA kopya sayısı gibi biyobelirteçler arasındaki ilişki de incelenmiş ve biyobelirteçler içinde yalnızca yüksek TMY'nin toripalimab tedavisinde GSK için prediktif olduğu bildirilmiştir. Faz 3 bir klinik çalışmada ise ileri evre mide kanseri olgularının birinci sıra tedavisinde toripalimab ile kapesitabin-oksaliplatin kombinasyonunun etkililik ve güvenilirliğinin araştırılmaktadır [26].

CAR-T Hücre Tedavisi

Kemoterapiye dirençli hematolojik malignitelerde CAR-T hücre tedavisi ile elde edilen iyi sonuçlar, mide kanserinde de aynı stratejinin geliştirilmesine olanak vermektedir. Uygulanması zor olmakla birlikte prelinik sonuçlar umut vaat etmektedir.

CAR-T hücreleri, majör doku uyumluluğu kompleksinden (MHC) bağımsız olarak tümör hücrelerinin yüzeyindeki antijenleri direkt olarak tanımaktadır. Anti CD-19 CAR-T hücreleri ile kemoterapiye dirençli hematolojik malignitelerin tedavisinde olumlu sonuçlar ortaya konmuştur [27]. CAR-T hücreleri ile çalışmalar henüz erken dönemde olup, T hücre reseptörü ve İKİ'ne göre daha az etkili görünmektedir. Ancak FDA tarafından iki yeni nesil CAR-T hücre tedavisinin onaylanması sonrası mide kanserinde etkili bir CAR-T hücre tedavisinin olası olduğu belirtilmiştir [28].

Mide kanserinde CAR-T hücre çalışmaları henüz yolun başındadır, ancak pozitif sonuçlar klinik kullanımı için daha ileri araştırmalar için bir gerekçe ortaya koymuştur ve eldeki kanıtlar güçlü bir şekilde mide kanseri tanımlı hastalarda CAR-T hücre tedavisinin potansiyelini desteklemektedir [29].

Sellüler İmmünoterapi

Sellüler immünoterapi hücresel temelli bir tedavi olup başlıca rolü sitokinle uyarılmış öldürücü hücreler, dendritik hücreler ve $\gamma\delta$ -T hücreler oynamaktadır. Tedavide kullanılacak olan hücreler hastanın periferik kanından elde edilmekte, in vitro kültürde sitokinlerle genişletilmekte ve tümör hücrelerini yok etmek için tekrar hastaya verilmektedir. Kemoterapiye eklenen sellüler immünoterapi mide kanserinde, özellikle evre 3 hastalıkta, sağkalımı iyileştirmekte olup bu hastalar için değerli bir tedavi yöntemi olarak belirtilmiştir [30]. Sellüler immünoterapi, doğal öldürücü hücreler gibi efektör immün hücreleri güçlendirerek tümör hücrelerini direkt olarak elimine edebilmektedir. Bir meta-analizde, kemoterapiye eklenen sellüler immünoterapi ile özellikle evre 3 mide kanserinde GSK ve HSK'de dikkate değer iyileşme bildirilmiş, ancak önceki çalışmadan anlamlı düzeyde farklı olarak evre 2 hastalıkta aynı yarar gösterilememiştir [31]. Bu kombinasyonla tolere edilemeyen yan etkiler ortaya çıkmamıştır. Sellüler immünoterapi evre 2'den ziyade evre 3 hastalığı olanlarda daha fazla yarar sağlayabilmektedir.

İmmünoterapi için Biyobelirteçler

İmmünoterapi mide kanseri için tedavi yaklaşımını değiştirmiş, GSK ve klinik yanıtlarda iyileşme sağlamıştır. Bununla birlikte, bu ajanlara uzun vadeli yanıtlar yalnızca özgül bir hasta alt grubunda beklenmektedir. Özellikle PD-L1 pozitif ve gastroözofageal bileşke (GÖB) tümörlerinde etkililik gözlenmektedir. Maalesef yanıt oranları düşük olup hangi hasta alt grubunun daha fazla yarar göreceğini predikte eden faktörlerin tanımlanması gerekmektedir. Mide kanserinde klinik yarar elde etmek ve yanıtı predikte etmek amacıyla birçok biyobelirteç değerlendirilmiş, ancak bu amaçla kullanılacak yeterli bir biyobelirteç henüz bulunamamıştır. Bu bölümde immünoterapi için değerlendirilmiş olan bazı biyobelirteçlere değinilmektedir.

PD-L1

Tümör hücreleri ve çevrelerindeki stromal hücreler PD-L1 eksprese ederek T hücre aktivasyonunu durdurmakta, böylece kontrolsüz tümör çoğalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle PD-L1, İKİ için bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.

KEYNOTE-061 çalışmasında, PD-L1 ekspresyonu varlığında pembrolizumabla daha iyi tedavi sonuçları gösterilmiştir. Bu veriler, tek ajan pembrolizumabla tedavi için hasta seçiminde PD-L1 ekspresyonunun yararını desteklemektedir. KEYNOTE-061 çalışmasında, PD-L1 ekspresyonu 223C pharmDx testi ile prospektif olarak tümör hücrelerinde ve tümör ilişkili lenfositlerle makrofajlarda değerlendirilmiştir [22]. ATTRACTION-02 çalışmasında ise PD-L1, 28-8 pharmDx testi ile değerlendirilmiş ve nivolumabın tüm hastalarda anlamlı yarar sağladığı görülmüştür [14]. Mide kanserinde PD-L1 pozitifliği tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve invazyon derinliği gibi negatif özelliklerle ilişkili bulunmuş olup, PD-L1 ekspresyonunun mide kanserinde prognostik bir belirteç olarak rolü netleşmemiştir (32). JAVELIN Gastric 300 ve ATTRACTION-2 çalışmalarının verileri, PD-L1 pozitifliğini İKİ'ne yanıt için prediktif bir belirteç olarak desteklememiştir [14, 15].

Güncel çalışmalar, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu performans skoru (ECOG PS), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve PMI gibi beslenme parametrelerinin PD-1 inhibitörlerine yanıtı predikte edebileceği göstermiştir [33, 34]. Bir çalışmada, ECOG PS 0 olan hastalarda objektif yanıt oranının (ORR) ECOG PS 1-2 olan hastalardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir [33]. Faz 3 CLASSIC çalışmasının post-hoc analizinde, PD-L1 pozitif hastaların kapesitabin ve oksaliplatin içeren adjuvan kemoterapiden yarar gördüğü saptanmıştır [35]. Çoğu çalışmada daha yüksek PD-L1 ekspresyonunun daha iyi ORR ile ilişkili olduğu bulunmuştur [22, 33, 36].

Tümör infilte eden lenfositler (TILs)

T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerden oluşan TILs'in yokluğunun immünoterapiye dirence katkıda bulunabileceği belirtilmiştir [37]. T hücreleri sitotoksik lenfositleri (CD8+), yardımcı T hücrelerini (CD4+), hafıza T hücrelerini (CD45RO+) ve

Tregs'i (FOXP3+) içermektedir. Stromal TILs tümör stromasını infiltre eden mononükleer inflamatuvar hücreleri temsil ederken, tümör içi TILs tümör içerisindeki intraepitelyal lenfositler/mononükleer hücreler olarak tanımlanmaktadır. Mide kanserinde TILs'ın prognostik biyobelirteç olarak değerlendirildiği çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bir çalışmada, tümör içinde ve tümör dışında artmış CD8+ T hücrelerinin uzamış hastaliksız sağkalım (HSK) ve GSK ile ilişkili olduğu saptanmışken [38]; diğer bir çalışmada PD-L1 ekspresyonunda artışın daha kötü GSK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [39].

Ancak TILs'ın mide kanserindeki rolleri ve tipleri bilinmemektedir. Tümör prognozuyla ilişkili olan bu immün hücrelerin tanımlanması ile tümör progresyonundaki rolleri netleşecek ve yeni immün ilişkili tedavi hedeflerinin belirlenmesi ile mide kanserindeki sorunların çözümüne katkıda bulunacaktır.

Mikrosatellit instabilite (MSI)

Yakın zamanda Kanser Genom Atlasında mide kanseri MSI tümörler, Epstein-Barr virüs (EBV) enfekte tümörler, genomik stabil (GS) tümörler ve kromozomal anstabil (CIN) tümörler olmak üzere dört moleküler alt tipe ayrılmıştır [40]. Bu gruplar içinde MSI-H ve EBV pozitif olanların CD8+ T hücreleri ve TILs tarafından daha fazla infiltre edildiği, bu nedenle İKİ'ne yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [41]. MSI-H'de DNA uyumsuzluk onarım defektlerine bağlı somatik mutasyonlar artmış sayıdadır ve EBV pozitif onkojenik virüslere bağlı alterasyonlarla ilişkilidir [12].

MSI-H tümörlerde mutasyon yükü daha yüksek olup mide kanseri tanılı hastaların %22'sini oluşturmaktadırlar [40]. MSI-H mide kanseri genellikle distal yerleşim, kadın cinsiyet, nispeten ileri yaş, daha erken evre ve Lauren intestinal tiple ilişkilidir [42]. Yetersiz uyumsuzluk onarımı (dMMR) varlığı, tümör hücrelerinde sık genetik mutasyonların birikimiyle sonuçlanmaktadır. Yüksek mutasyon yükü de tümör hücrelerinin bazı yeni antijenler üretmesi ile T hücre aktivasyonunu ve güçlenmesini tetiklemektedir. Tümör immün tepkisi arttıkça tümör hücrelerinde immün kontrol moleküllerinin ekspresyonu da artmakta ve immün hücreler uyarılmaktadır [43].

KEYNOTE-061 çalışmasının post-hoc analizinde, MSI-H tümörü olan hastalarda pembrolizumabla PD-L1 durumundan bağımsız ciddi yarar gösterilmiştir [24]. Dahası, pembrolizumabla tedavi edilen 61 mide kanseri tanılı hastanın değerlendirildiği faz 2 bir çalışmada, MSI-H tümörlerde yanıt oranı %85,7 olarak bildirilmiştir [36]. Bu sonuçlar, özellikle MSI-H mide kanseri alt tipinin anti-PD-1 tedaviye yanıt verdiğini desteklemektedir. FDA, anrezektabl ya da metastatik, MSI-H ya da dMMR solid tümörü olan, daha önceki tedaviler altında progresyon saptanan ve alternatif tedavi seçeneği bulunmayan, yetişkin ve çocuk hastaların tedavisinde pembrolizumabı onaylamıştır.

MSI indeksinin mide kanseri tanılı hastalarda özgül histopatolojik özelliklerle, daha iyi prognozla ve sağkalımla ilişkili olduğu ve bildirilmiştir [40]. Klinik olarak bir tümör, mikrosatellit bölgelerinde iki ya da daha fazla değişmiş dinükleotid dizisi barındırıyorsa MSI-H olarak adlandırılırken, diğer olgular MSI-düşük ya da mikrosatellit

stabil (MSI-L/MSS) olarak adlandırılmaktadır [44]. MSI-H tümörler PD-1 yolağının blojından yarar görebilmektedir ve FDA tarafından pembrolizumab endikasyonu için MSI durumunun göz önünde bulundurulması önerilmektedir [45]. Buna karşın MSI-H mide kanseri olgularının önemli bir kısmı immünoterapiye duysız kalmaktadır [43] ve bu hastaların prognozunun belirlenmesi için moleküler belirteçlerin tanımlanması gerekmektedir.

EBV

EBV pozitif mide kanserleri, tümör içi ve tümör çevresinde bol TILs, erkek cinsiyet baskınlığı, nispeten genç yaş, daha erken evre hastalık ve daha olumlu prognoz gibi farklı klinikopatolojik özelliklere sahiptir [40]. Faz 2 bir çalışmada, EBV pozitif mide kanseri tanılı hastalarda pembrolizumabla %100 yanıt oranı bildirilmiştir [36]. Mide kanserinde EBV pozitifliği İKİ kullanımı için prediktif bir biyobelirteç olabilir. Güncel faz 2 bir klinik çalışmada EBV pozitif ileri evre mide kanseri tanılı tüm olgularda immünoterapiye yanıt verdiği saptanmışken; diğer iki çalışmada EBV pozitif dört hastadan üçünün yanıtı olmadığı gösterilmiştir [26, 33]. Araştırmacılar, yanıt oranlarındaki uyumsuzluğun kısmen az hasta sayısı ve tümör içi heterojeniteyle açıklanabileceğini vurgulamışlardır.

Tümör Mutasyon Yükü (TMY)

TMY, immünoterapi yanıtı için yeni bir prediktif biyobelirteçtir. Kanser hücrelerinin DNA'sında bakılan genomda, megabaz başına toplam somatik isimsiz mutasyonların sayısal bir ölçümüdür [46]. TMY'nin immünoterapiye iyi yanıt ve sağkalımda iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [46]. TMY çeşitli kanserlerde immünoterapiye klinik yanıtı ve prognozu predikte etmek için bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir [26,47]. TMY yüksek tümörlerin, İKİ'ne yanıtta immün sistem tarafından tanınabilen yeni antijenleri daha fazla eksprese ettiği hipotezi sunulmuştur [46]. İleri evre mide kanseri tanılı Çinli hastalarda, toripalimabın etkililiği ve güvenilirliğinin araştırıldığı NCT02915432 klinik çalışmasında, yüksek TMY'ye sahip hastalarda belirgin tedavi yanıtının ve GSK yararının düşük TMY'li hastalardan fazla olduğu gözlenmiştir [26]. FDA, doku TMY düzeyi 10 mutasyon/megabaz üzerinde olan metastatik solid tümör tanılı yetişkin ve çocuk hastaların tedavisinde pembrolizumabı onaylamıştır. Bazı çalışmalarda TMY'nin tedavi etkililiği ile ilişkili olduğu gösterilmişken [36, 48]; bir Japon çalışmasında yüksek TMY nivolumab yanıtını predikte etmekte başarısız olmuştur [33].

Gut Mikrobiyomu ile Mide Kanserinde İmmün Yanıt Bağlantısı

Gut mikrobiyomu mide kanseri karsinogenezinde önemli bir rol oynamakta olup immünoterapi yanıtını etkilemektedir. Bağırsak bakterileri, bazı mekanizmalar yoluyla anti-tümör immün yanıtı destekleyebilir. Bakterilerden salınan peptid ya da lipid yapılar farklı bir dizi T hücre reseptörünü aktive edebilir, bu sayede sayıları artarak dola-

şima girecek T lenfositlerini seçebilmektedir. Yakın zamanda mide kanseri tanıli hastalarda PD-L1 ekspresyonunun H. pylori durumuyla anlamlı ilişkisi olduğu, H. pylori pozitif tümörlerde PD-L1 CPS yüksek olan grubun oranının H. pylori negatif tümörlere göre daha büyük olduğu gözlenmiştir [50]. Bu çalışmada H. pylori ve EBV enfeksiyonu arasında ilişki saptanmamış ve H. pylori enfeksiyonlu olguların da anti-PD-1 tedavi için aday olabileceği öne sürülmüştür [49].

İleri evre kanserlerde antibiyotikler İKİ'nin klinik yararını baskılayabilmektedir. Preklinik ve insan çalışmaları, özellikle kanser gelişimindeki bakteriler ve immünoterapiye yanıt ile mikrobiyotanın rolü için kanıt oluşturmaktadır. İnsan gastrointestinal mikrobiyotasının dinamik doğası ve karmaşık yapısı nedeniyle metabolik aktif bir organ olarak kabul edilmiştir. Mikrobiyota immün hücrelerle etkileşerek gastrointestinal dengeyi düzenlemekte ve immünoterapiye yanıtı etkilemektedir.

SONUÇ

Son yıllarda cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi gibi etkili ve yeni yöntemler geliştirilmesine rağmen, mide kanserinin prognozunda istenilen düzeyde bir iyileşme elde edilememiştir. Bunun altında yatan en önemli neden olguların çoğuna geç dönemde tanı konulabilmesidir. Metastatik mide kanserinde 5 yıllık GSK oranı hala yaklaşık %5 civarındadır ve etkili tedavilere olan ihtiyaç devam etmektedir.

Birçok malign hastalıkta etkililiği gösterilmiş olan İKİ, mide kanserinde de yeni bir tedavi seçeneği olmuştur. İmmünoterapi ajanları, geleneksel kemoterapiden farklı olarak tümörü değil immün hücreleri hedef almakta ve böylece kansere karşı mücadeleyi tetiklemektedir. Nivolumab ve pembrolizumab ile ileri evre ya da metastatik mide kanseri hastalarında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çoklu sıra tedavi sonrası kullanıldıklarında bu ajanlarla yanıt oranlarında artış saptanmıştır. İzleyen klinik çalışmalarda ilk sırada kullanıldıklarında da benzer yanıtlar gözlenmesinin ardından bu ajanlarla daha erken evre hastalıkta çalışmalara başlanmıştır. Yakın zamanda bu ajanlara yenilerinin eklenmesi beklenmektedir. Mide kanserinin tedavisinde CAR-T hücre tedavisi ve sellüler immünoterapi gibi farklı immünoterapi yöntemleri halen araştırılmaktadır.

İmmünoterapiler ile mide kanserinde GSK ve klinik yanıtlarda iyileşme sağlansa da bu olumlu sonuçlara karşın yanıt alınan olgu oranı hala yeterince yüksek değildir ve yanıtlar uzun süreli olmamaktadır. Bu durum da ilgi, hangi hasta grubunun bu ajanlardan daha fazla yarar görebileceğini predikte edecek biyobelirteçlere yöneltilmiştir. Bu biyobelirteçler içinde özellikle PD-L1 pozitifliği ile İKİ'ne yanıt arasında ilişki ortaya konulmuştur. Diğer biyobelirteçlerle ilgili araştırmalar ise devam etmekte olup bu çalışmalara yenilerinin eklenmesi beklenmektedir.

Sonuç olarak önümüzdeki yıllarda mide kanserinin tedavisinde bu immünoterapilerin, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi standart tedavilerin yanında yer bulacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Roviello G, D'Angelo A, Roudi R, Petrioli R, Mini E. Novel Agents in Heavily Pretreated Metastatic Gastric Cancer: More Shadows Than Lights. *J Oncol*. 2019;2019:5692317.
3. Petrillo A, Pompella L, Tirino G, Pappalardo A, Laterza MM, Caterino M, et al. Perioperative Treatment in Resectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3).
4. Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):10.
5. Gao K, Wu J. National trend of gastric cancer mortality in China (2003-2015): a population-based study. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):24.
6. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018;359(6382):1350-5.
7. Chen LT, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer*. 2020;23(3):510-9.
8. Zgodzinski W, Grywalska E, Zinkiewicz K, Surdacka A, Majewski M, Zakoscielny A, et al. Peripheral blood T lymphocytes are downregulated by the PD-1/PD-L1 axis in advanced gastric cancer. *Arch Med Sci*. 2019;15(3):774-83.
9. Kamada T, Togashi Y, Tay C, Ha D, Sasaki A, Nakamura Y, et al. PD-1(+) regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(20):9999-10008.
10. Wang J, Yuan R, Song W, Sun J, Liu D, Li Z. PD-1, PD-L1 (B7-H1) and Tumor-Site Immune Modulation Therapy: The Historical Perspective. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):34.
11. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-65.
12. Togasaki K, Sukawa Y, Kanai T, Takaishi H. Clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of unresectable advanced or recurrent gastric cancer: an evidence-based review of therapies. *Onco Targets Ther*. 2018;11:8239-50.
13. Roviello G, Corona SP, D'Angelo A, Rosellini P, Nobili S, Mini E. Immune Checkpoint Inhibitors in Pre-Treated Gastric Cancer Patients: Results from a Literature-Based Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2).
14. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-71.
15. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treat-

- ment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol.* 2018;29(10):2052-60.
16. Kato K, Satoh T, Muro K, Yoshikawa T, Tamura T, Hamamoto Y, et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2). *Gastric Cancer.* 2019;22(2):344-54.
 17. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021;24(1):1-21.
 18. Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol.* 2019;30(2):250-8.
 19. 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. *Lancet.* 2021.
 20. Smyth E, Knödler M, Giraut A, Mauer M, Nilsson M, Van Grieken N, et al. VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study. *Front Oncol.* 2019;9:1320.
 21. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):717-26.
 22. 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;4(5):e180013.
 23. Chung HC, Bang YJ, C SF, Qin SK, Satoh T, Shitara K, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol.* 2021;17(5):491-501.
 24. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123-33.
 25. Fu J, Wang F, Dong LH, Zhang J, Deng CL, Wang XL, et al. Preclinical evaluation of the efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity of JS-001, a programmed cell death protein-1 (PD-1) monoclonal antibody. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(5):710-8.
 26. Wang F, Wei XL, Wang FH, Xu N, Shen L, Dai GH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer

- treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1479-86.
27. Chow VA, Shadman M, Gopal AK. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(8):777-81.
 28. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018;359(6382):1361-5.
 29. Long B, Qin L, Zhang B, Li Q, Wang L, Jiang X, et al. CAR T-cell therapy for gastric cancer: Potential and perspective (Review). *Int J Oncol.* 2020;56(4):889-99.
 30. Hu G, Zhong K, Wang S, Wang S, Ding Q, Xu F, et al. Cellular immunotherapy plus chemotherapy ameliorates survival in gastric cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(10):1747-56.
 31. Wang X, Tang S, Cui X, Yang J, Geng C, Chen C, et al. Cytokine-induced killer cell/dendritic cell-cytokine-induced killer cell immunotherapy for the postoperative treatment of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12230.
 32. Wang L, Zhang Q, Ni S, Tan C, Cai X, Huang D, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric cancer: correlation with mismatch repair deficiency and HER2-negative status. *Cancer Med.* 2018;7(6):2612-20.
 33. Mishima S, Kawazoe A, Nakamura Y, Sasaki A, Kotani D, Kuboki Y, et al. Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):24.
 34. Ogata T, Satake H, Ogata M, Hatachi Y, Inoue K, Hamada M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive or prognostic factor for gastric cancer treated with nivolumab: a multicenter retrospective study. *Oncotarget.* 2018;9(77):34520-7.
 35. Kim MH, Zhang X, Jung M, Jung I, Park HS, Beom SH, et al. Immunohistochemistry Biomarkers Predict Survival in Stage II/III Gastric Cancer Patients: From a Prospective Clinical Trial. *Cancer Res Treat.* 2019;51(2):819-31.
 36. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim KM, Odegaard JI, Kim K, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med.* 2018;24(9):1449-58.
 37. Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. *Trends Immunol.* 2015;36(4):250-6.
 38. Liu K, Yang K, Wu B, Chen H, Chen X, Chen X, et al. Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(39):e1631.
 39. Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, Cornish T, Cuka N, Abdelfatah E, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut.* 2017;66(5):794-801.
 40. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-9.
 41. Cho J, Chang YH, Heo YJ, Kim S, Kim NK, Park JO, et al. Four distinct immune microenvironment subtypes in gastric adenocarcinoma with special reference to microsatellite instability. *ESMO Open.* 2018;3(3):e000326.

42. Pereira MA, Ramos M, Dias AR, Faraj SF, Ribeiro RRE, de Castria TB, et al. Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: HER-2, Microsatellite Instability and PD-L1. *Mol Diagn Ther.* 2019;23(6):761-71.
43. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(22):4151-62.
44. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):54.
45. Prasad V, Kaestner V, Mailankody S. Cancer Drugs Approved Based on Biomarkers and Not Tumor Type-FDA Approval of Pembrolizumab for Mismatch Repair-Deficient Solid Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):157-8.
46. Meléndez B, Van Campenhout C, Rorive S, Rummelink M, Salmon I, D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(6):661-7.
47. Romero D. TMB is linked with prognosis. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(6):336.
48. Xu J, Zhang Y, Jia R, Yue C, Chang L, Liu R, et al. Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 Combined with Apatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma, Gastric, or Esophagogastric Junction Cancer: An Open-label, Dose Escalation and Expansion Study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(2):515-23.
49. Liu X, Choi MG, Kim K, Kim KM, Kim ST, Park SH, et al. High PD-L1 expression in gastric cancer (GC) patients and correlation with molecular features. *Pathol Res Pract.* 2020;216(4):152881.

MİDE KANSERİNDE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİLER

Personalized Treatment For Gastric Cancer

Mahmut Uçar

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-3311-6152

ÖZET

Moleküler ve histopatolojik sınıflama ile birlikte risk faktör analizleri, mide kanserinin kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Böylelikle mide kanserinin tek tip hastalık olmadığı gözlemlenmiş yeni sekanslama yöntemlerinin kullanımı ile hastalığın ilerlemesinde etkin yollar tespit edilmiş, tümör mikro çevresine ilişkin bilgi birikimi artmış, hastalık alt grupları daha iyi anlaşılmış, hedefe yönelik tedavilerin gelişimine imkân sağlanmış ve bu tedaviler için uygun hasta seçimine olanak sağlanmıştır. Anti-HER-2 tedaviler, VEGFR inhibitörleri ve immünoterapiler mide kanseri tedavisinde standart hale gelmiştir. Anti-cloudin 18.2 ve matriks metalloproteaz inhibitörleri ile çalışmalar umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi; Kişiselleştirilmiş tedavi; Mide Kanseri

ABSTRACT

Risk factor analyses together with molecular and histopathological classification allowed comprehensive evaluation of gastric cancer. It has been observed that gastric cancer is not a single type of disease. With the use of new sequencing methods, effective pathways in the progression of the disease have been identified, knowledge about the tumor microenvironment has increased, disease subgroups are better understood. So development of targeted therapies has been enabled and appropriate patient selection for these treatments has been enabled. Anti-her-2 therapies, VEGFR inhibitors and immunotherapies have become standard treatments of gastric cancer. Studies with anti-cloudin 18.2 and matrix metalloproteinase inhibitors are promising.

Keyword: Gastric Cancer; Immunotherapy; Personalized treatment

GİRİŞ

Mide kanseri tüm dünyada görülme sıklığı açısından altıncı, kansere bağlı ölümlerde ise beşinci sırada sırada yer almaktadır [1]. İnsidansı doğu Avrupa, doğu Asya ve güney Amerikada daha yüksektir. Genetik faktörler, obezite, Helicobacter Pylori enfeksiyonu, Epstein Barr Virüsü, nitrat ve tuzun fazla tüketildiği diyet, hipoksik stres, pernis-

yöz anemi ve kronik atrofik gastrit mide kanseri gelişimi ve progresyonunda rol almaktadır [2]. Son yıllarda enteroskopi ve cerrahi alanında gelişmeler ile erken evre hastalıkta sağkalım artmışken halen ilerlemiş hastalık için uzun süreli hastalık kontrolü sağlanamamakla birlikte ileri evre hastalık için sağkalım oranı %25'in altındadır [1].

Moleküler ve histopatolojik sınıflama ile birlikte risk faktör analizleri mide kanserinin kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Louren sınıflamasına göre mide kanseri patolojik olarak intestinal tip, diffüz tip ve miks tip olarak sınıflandırılmıştır [3]. İntestinal tip sıklıkla ekzofitik, ülser lezyon şeklinde proksimal mideye yerleşir ve diğer tiplere göre daha iyi prognoza sahiptir. Bununla birlikte diffüz tip daha genç grupta izlenirken prognozu kötüdür [4].

Kanser genom atlası çalışmaları sonucunda mide kanseri genetik olarak (TCGA sınıflaması) 4 subgruba ayrılmıştır [5]. Bu subgruplar EBV pozitif, genomik stabil (GS), kromozomal instabil (CİN) ve mikrosatellit instabil (MSI) gruplardır. Diffüz tip mide kanserinde sıklıkla GS subgrup izlenmektedir. Gastroözefagial bileşke tümörleri sıklıkla CİN sub grubundadır. GS subtipi daha çok gençlerde görülmektedir. EBV pozitif tip ise erkeklerde daha sık görülmektedir.

EBV aktivasyonu tümör örneklerinin %9' unda görülmüştür. Bu subgrup aşırı DNA hipermetilasyonu ile karakterizedir. PIK3CA mutasyonu bu grupta %80 oranında izlenir. PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonu sıklıkla görülür [6].

MSI sub grubu DNA tamir genlerinde değişikliklerle karakterizedir ve örneklerin %22'sinde görülür. PIK3CA, ERBB3 ve ERBB2 değişiklikleri görülebilir. Lynch sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Bu grup intestinal tip ile ilişkili olup yaşlı hastalarda sıklıkla görülür. Daha az lenf nodu metatazi ile ilişkili ve prognozu da daha iyidir [7].

GS tümörler (%20) mutasyon oranı düşük tümörlerdir. ARID1, RHOA ve CDH1 bu grubun tipik somatik mutasyonlarıdır. Distal midede yerleşir, diffüz tip histoloji ile ilişkilidir, daha genç (median yaş 59) kişilerde görülür ve prognozu kötüdür [8].

CİN (%50) DNA anöploidisi, değişken kromozomal kopya sayısı ve tümör supresör TP53 mutasyonu ile karakterizedir. EGFR, MET, ERBB2, ERBB3, FGFR, VEGFA ve KRAS gibi reseptör tirozin kinaz RAS aktivasyonu görülebilmektedir [8].

Böylelikle mide kanserinin tek tip hastalık olmadığı gözlemlenmiş olup yeni sekanslama yöntemlerinin kullanımı ile hastalığın ilerlemesinde etkin yolaklar tespit edilmiş, tümör mikroçevresine ilişkin bilgi birikimi artmış, hastalık alt grupları daha iyi anlaşılmiş, hedefe yönelik tedavilerin gelişimine imkân sağlanmış ve bu tedaviler için uygun hasta seçimine olanak sağlanmıştır. Bu değerlendirme yöntemlerinin yaygınlaşması ve kullanıma girmesi ile daha etkin kişiselleştirilmiş tedavilerin planlanması ve sağkalım sürelerinin uzaması umut edilmektedir.

Sınıflama Sistemlerinin Kliniğe Yansıması

Mide kanserinin büyük çoğunlu adenokarsinomdan oluşmaktadır. Geleneksel morfoloji esaslı sınıflama, WHO sınıflandırma sistemini (papiller, tübüler, müsinöz, taşlı yü-

zük hücreli, koheziv)[9] ve Louren sınıflama sistemini içerir. Mide kanserinin heterojenitesi göz önüne alındığında sınıflandırmaları daha da iyileştirebilmek için moleküler analizler de uygulanmış ve farklı sınıflandırmalar da yapılmıştır. Bunlar; lei sınıflaması, kanser genom atlası (TCGA) sınıflaması, Asian Cancer Resarch Group sınıflaması ve diğerleridir [10].

TCGA sınıflaması kapsamlı olmasına ve klinik kullanım için bilgileri içermesine rağmen hiçbir sınıflama sistemi, tüm klinik anlamlı belirteçleri içermemektedir. İlginç olarak TCGA alt tipleri önceki veriler ile karşılaştırıldığında Kafkasyalılar arasında daha düşük MSI-H ve EBV pozitif mide kanseri sıklığı bakımından önemli ölçüde farklılık gösterir [11, 12]. Birçok belirteç test edilmekle birlikte ancak birkaçı tedavi için öngörücü nitelikte olmakta ve geri kalanları ise çeşitli sınıflamalarda kullanılmaktadır.

Tedaviye karar verme noktasında HER-2 pozitifliği öncelikle immünohistokimyasal (İHC) olarak ve sonrasında FISH ile test edilmelidir. İmmünoterapi için belirteç olan MSI-H durumu İHC veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ve EBV durumu in situ hibridizasyon yöntemi ile bakılmalıdır [13]. EBV pozitif mide kanseri potansiyel immünojenik tümör olarak kabul edilir ve immünoterapiden daha fazla oranda fayda göreceği düşünülebilir. Ancak günümüzde EBV durumu tedavi için bir belirteçten çok sınıflamada kullanılmaktadır.

PDL-1 pozitifliği sadece immünoterapi tedavilerinin faydasını öngörmenin yanında prognoz için de bir biyobelirteçtir [14]. Ancak PDL-1 pozitifliğinin prognostik bir belirteç olup olmadığı halen tartışmalıdır [15, 16].

Moleküler Hedefli Tedaviler

Son yıllarda düşük yan etki profili ve yüksek etkinlikleri ile moleküler hedefli tedaviler akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanserler gibi hastalıkların tedavisinde odak noktası haline gelmiştir. Bu gelişmeler ile birlikte mide kanseri tedavisinde moleküler hedefli tedaviler önemli ilerleme kaydetmiştir.

KontROLSÜZ hücre çoğalması kanserin özelliklerinden biridir. ERBB protein ailesi olarak da bilinen EGFR ailesi, tümör çoğalması, invazyon ve metastazını sağlamak için homolog ve heterolog dimerler oluşturmak üzere ligandlara bağlanan 4 reseptörler grubundan (EBGR1, HER2, EGFR3, EGFR4) oluşur. Bu reseptörler ligand ile uyarıldıktan sonra hücre içi RAS/RAF/MEK/ERK-MAPK veya PI3K/AKT/mTOR yollarını aktive ederek etkinliklerini gösterir [17]. Bu nedenle EGFR dimerlerinin oluşumunun engellenmesi tümör hücre çoğalmasının baskılanması için olası ilaç hedefi olarak çalışılmıştır.

HER-2 Amplifikasyonu

Mide kanserinde HER2 amplifikasyonu %20 oranında görülür. Bu oran gastroözofajial bileşke tümörlerinde %33'e kadar çıkmaktadır. Sıklıkla proksimal tümörlerde ve intestinal tipte rastlanılır. Klinik araştırmacılar bu reseptörü etkileyen ve dolayısı ile akti-

ve ettiği yolağı baskılayan trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtasine, lapatinib, trastuzumab-deruxtecan gibi birçok ilaç geliştirmişlerdir [18].

Trastuzumab, HER-2 reseptörünün hücre dışı kısmına bağlanarak HER-2 dimerizasyonunu engelleyen, hücre çoğalmasını baskılayan, antikor bağımlı sitotoksiteyi uyarak hücrenin fagositozunu arttıran monoklonal antikordur. Trastuzumab, HER-2 pozitif olan ileri evre mide kanserinde ilk hat tedavide kemoterapiye eklenerek ToGA çalışmasında test edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan genel sağkalımda anlamlı uzama sağlamıştır (11.1 vs 13.8 ay $p=0,0046$) [19]. Böylelikle bu grup hastalarda standart tedavi haline gelmiştir.

Trastuzumab deruxtecan, trastuzumab monoklonal antikoruna sitotoksik ajan olan deruxtecanın peptid bağlarla eklenmesi ile geliştirilmiştir. HER2 pozitif hücrelere bağlanan bu ilaç sitoplazmaya alınır ve burada deruxtecan serbest kalır. Tümör hücrelerinde sitotoksik etki gösterir. HER-2 pozitif mide kanserinde trastuzumabla kombine kemoterapi almış ve progresyon gelişmiş, halen HER-2 pozitif hastalarda ikinci hat tedavide DESTİNY çalışmasında kemoterapiye karşı tek ajan olarak trastuzumab deruxtecan test edilmiştir. Bu çalışmada yanıt oranında (%14 vs %51), ortanca genel sağkalımda (8.4 vs 12.5 ay), ortanca progresyonsuz sağkalımda (3.5 vs 5.6 ay) iyileşme izlenmiştir [20].

Bununla birlikte HER-2'yi hedefleyen pertuzumab (JACOB çalışması), T-DM1 (GATSBY çalışması), MM-111 ve lapatinib (LOGIC trial) gibi tirozinkinaz inhibitörleri randomize çalışmalarda ilerlemiş hastalıkta etkinlik gösterememiştir [21-23]. Trastuzumab tedavisi sonrasında HER-2 pozitifliği sıklıkla kaybolmakta ve bu çalışmalardaki başarısızlık da bununla ilişkilendirilmektedir [24].

FAZ I ve II sonuçları açıklanan PANTHERA çalışmasında HER-2 pozitif hastalarda kemoterapiye trastuzumab ve pembrolizumabın eklenmesi ile çalışmanın primer sonlanım noktası olan objektif yanıt oranında iyileşmeye ulaşılmış (ORR %76.7 PFS 8.4 ay) ve bu çalışmanın faz III ayağına geçilmiştir [25].

Anjiogenez ve VEGF

Tümör hücreleri ihtiyacı olan besin ve oksijeni sağlamak için kendi damar ağını oluşturur. Bu invazyon ve metastaza da olanak sağlar. VEGF-A ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan bevacizumab birçok solid tümör tedavisinde kullanılmaktadır. Mide kanserinde yüksek VEGF ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [26].

Mide kanserinde ilk hat tedavide kemoterapi ile kombine edilerek bevacizumab tedavisi, kemoterapi tedavisi ile AVAGAST çalışmasında test edilmiştir. Bu çalışmada her ne kadar yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım bevacizumab+KT kolunda anlamlı olarak daha iyi olsa da çalışmanın primer sonlanım noktası olan genel sağkalım açısından gruplar benzer izlenmiştir [27].

VEGFR inhibitörleri, hayvan mide kanseri modellerinde tümörde vaskülaritede azalma, apoptoziste artış, tümörde küçülme göstermişlerdir. Ramuricumab, VEGFR-

2'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. REGARD çalışmasında destek tedavisine karşı, RAINBOW çalışmasında ikinci hat tedavide paklitakselle kombine şekilde test edilmiş ve median sağkalımda anlamlı olarak uzama sağlamış ve pratikte kullanılmaya başlanmıştır [28].

Apatinib, VEGFR tirozinkinaz inhibitörüdür. Uzak doğuda mide kanseri ikinci hat tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak çalışma sonuçları değerlendirildiğinde bu ilacın etkinliği tartışmalıdır [29, 30]

Regorafenib VEGFR 1-2 reseptör kinaz inhibitörüdür. Çok merkezli faz II çalışmada birinci ya da ikinci basamak tedavi almış hastalarda plaseboya karşı progresyonsuz sağkalımda üstünlük sağlamıştır [31].

Nadir Hedefler

Fibroblast büyüme faktör reseptör-2 (FGFR-2) inhibisyonunun intrahepatik kolanjiokarsinomda umut veren çalışmaları ışığında FGFR-2 ekspresyonun yoğun olduğu mide kanseri tedavisinde de çalışmalar yapıldı. Ancak FGFR-2 amplifikasyonu mide kanserinde aynı hastada dahi oldukça heterojen izlenmektedir. FGFR-2 inhibitörü olan AZD4547'nin FGFR-2 pozitif mide kanserli hastalarda etkinliğinin test edildiği SHINE çalışması devam etmektedir [32]. Bematuzumab FGFR-2b selektif inhibitörü monoklonal antikordur. FIGHT çalışmasında FGFR-2 pozitif metastatik mide kanserinde kemoterapiye eklenmesi ile progresyonsuz sağkalımda 9.4 aya karşı 7.4 ay iyileşme sağlamıştır [33].

Günümüzde MET reseptör hedefli tedaviler için ne MET gen amplifikasyonu ne de IHC ile MET pozitifliği prognostik ya da prediktif değer taşımamaktadır [34, 35]. BRCA mutasyonu mide kanserinde oldukça nadir izlenmektedir. Ancak klinik etkinliği mevcuttur. Bu tümör tipleri platin temelli kemoterapilere ve PARP inhibitörlerine duyarlıdır. Platin tedavisinden sonra PARP inhibitörleri ile idame tedavi (NCT03427814) ve PARP inhibitörlerinin immünoterapi ile birlikte kullanımının (NCT02734004) klinik çalışmaları devam etmektedir. PARP inhibitörleri ile tümör antijen sunumunun artırılması ve bu durumun immünoterapinin etkinliğini arttırabileceği düşünülmektedir. Yine PARP inhibitörleri ile VEGF antikorunun kombine edilmesi (NCT03008278) umut vadetmektedir.

Yeni hedefler

Anti-Cloudin 18.2 Antikoru

Cloudin ailesi epitel hücreleri arasında bağlantıyı sağlayan, bariyer görevi gören, hücrelerin polaritesini sağlayan sıkı bağlantı proteinleridir. Cloudin 18.2 yalnızca mide mukoza hücrelerinin bağlantı noktalarında, kompleks içinde, erişilemez konumda bulunur. Hücrenin malign transformasyonu ile birlikte bozulmuş hücre polaritesinin sonucu olarak Cloudin 18.2 epitoplari açığa çıkar ve ulaşılabilir hale gelerek hedeflenebilir duruma gelir. Faz II FAST çalışmasında kemoterapiye anti-cloudin 18.2 antikorumların eklenmesi ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda avantaj sağlanmıştır [36]. Halen bu konu üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Matrix Metalloproteinaz İnhibitörleri

Tümör stromasını değiştirmek amacı ile matiks metalloproteinazların inhibisyonu günümüzde araştırılan diğer bir konudur. Bu doğrultuda fazIII GAMMA-1 çalışmasında test edilen andecaliximab antikorumun kemoterapi ile kombinasyonu kemoterapiye kıyasla anlamlı sonuçlara erişememiştir [37].

İmmünoterapi

Her ne kadar ideal belirteçler olmasa da immünoterapinin etkinliğini öngörmede tümör tarafından eksprese edilen PD-L1 düzeyi, tümör mutasyon yükü ve defektif mismatch tamiri mevcudiyeti biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. PD-L1 ve PD-1 ekspresyonu lokal sitokin ve diğer faktörlerin etkisinde olan dinamik belirteçlerdir. PD1 inhibitörlerine yanıt PD-L1 eksprese etmeyen tümörlerde daha nadirdir fakat yok değildir. PD-L1 pozitiflik oranı arttıkça yanıt daha sıktır. Mismatch tamir mekanizması bozuk olan tümörler daha fazla mutasyon barındırmakta (hipermutasyon) bu mutasyonlar tarafından üretilen neoantijenler tümörleri daha immünojenik hale getirmektedir.

İlk hat tedavide pembrolizumab monoterapisinin anlamlı faydası Keynote-062 çalışmasında görülmüştür. CPS skor \geq 1olan hastalarda genel sağkalım verisi tek ajan pembrolizumab ile pembrolizumab+kemoterapi kollarında benzer izlenmiştir [38]. CheckMate-649 çalışmasında PD-L1 pozitif metastatik mide kanseri ilk hat tedavisinde kemoterapiye nivolumab eklenmesi standart tedaviye karşı test edilmiştir. Bu çalışmanın ilk sonuçlarında tümörde PD-L1 CPS skoru \geq 5 olan hastalarda anlamlı olarak genel sağkalımda uzama izlenmiştir [39].

CTLA4 inhibitörleri ve PD1, PD-L1 monoklonal inhibitörleri birçok solid kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Tümör dokusunda dMMR veya PD-L1'i eksprese eden ve birinci hat tedavide immün kontrol noktası inhibitörü kullanılmamış hastalarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin optimal zamanlaması hakkında çelişkiler vardır. ABD de iki hat tedavi sonrasında progresyon göstermiş hastalarda PD-L1 eksprese eden tümörlerde üçüncü hat tedavide pembrolizumab onay almıştır. Keynot-061 çalışmasının alt grup analizlerinde dMMR gösteren tümörlerde kemoterapiye karşı pembrolizumabın etkinlik göstermesi bu tümörlerde ilk hatta kullanılmamış ise pembrolizumab kullanımı eğilimine neden olmuştur [40]. Japonyada ise nivolumab konvansiyonel kemoterapi ile progrese olan hastalarda spesifik biyobelirteç aranmaksızın kullanılmaktadır.

SONUÇ

Moleküler ve histopatolojik analizler mide kanserinin kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. İleri evre mide kanseri hastasının tedavisi için karar verme noktasında HER-2 pozitifliği öncelikle immünohistokimyasal (IHC) olarak ve sonrasında FISH ile test edilmelidir. HER-2 pozitif hastalıkta tedavide Anti-Her-2 ajanlar kullanılmalıdır. PDL-1 pozitifliği sadece immünoterapi tedavilerinin faydasını öngörmenin yanında prognoz için de bir biyobelirteçtir. Yine immünoterapilerin faydasını öngörmede tümör mutasyon

yoğunluğu ve mikrosatellit instabilitesi değerlendirilmelidir. İlk hat tedavide ve sonraki basamak tedavilerde immünoterapi ajanları gerek tek başına gerekse kemoterapi ile birlikte kullanılmaktadır. Yeni tedavi hedeflerinin keşfedilmesi ve bu hedeflere yönelik ilaçların geliştirilmesi ile genel sağkalımda anlamlı uzama sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Sun W, Jiang C, Ji Y, Xiao C, Song H. Long noncoding RNAs: New regulators of resistance to systemic therapies for gastric cancer. *BioMed Research International*. 2021;2021.
3. Yang J, Wu Z, Li L, Zhou H, Jiao Z. Research progress of Lauren classification for gastric cancer. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Central South University Medical Sciences*. 2015;40(8):934-40.
4. Chen Y-C, Fang W-L, Wang R-F, Liu C-A, Yang M-H, Lo S-S, et al. Clinicopathological variation of Lauren classification in gastric cancer. *Pathology & Oncology Research*. 2016;22(1):197-202.
5. Razzak M. New molecular classification of gastric adenocarcinoma proposed by The Cancer Genome Atlas. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014;11(10):577-.
6. 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. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(38):5773.
7. Pedrazzani C, Corso G, Velho S, Leite M, Pascale V, Bettarini F, et al. Evidence of tumor microsatellite instability in gastric cancer with familial aggregation. *Familial cancer*. 2009;8(3):215-20.
8. Sohn BH, Hwang J-E, Jang H-J, Lee H-S, Oh SC, Shim J-J, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(15):4441-9.
9. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.
10. Wang Q, Liu G, Hu C. Molecular classification of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology Research*. 2019;12(6):275.
11. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
12. Kohlruss M, Grosser B, Krenauer M, Slotta-Huspenina J, Jesinghaus M, Blank S, et al. Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas: Role of Epstein-Barr virus infection and high-and low-microsatellite instability. *The Journal of Pathology: Clinical Research*. 2019;5(4):227-39.
13. Chen XZ, Chen H, Castro FA, Hu JK, Brenner H. Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine*. 2015;94(20):e792.

14. Kim JHK, Kim SY, Shin EY, Jung JH, Choi HJ, Jun KH. Expression patterns of programmed death-1 and programmed death-1 ligand-1 on T cells in gastric cancer. *Oncology letters*. 2019;18(3):2661-9.
15. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2017;12(8):e0182692.
16. Kim DH, Bae GE, Suh KS, Ryuman D, Song KS, Kim JS, et al. Clinical significance of tumor and immune cell PD-L1 expression in gastric adenocarcinoma. *in vivo*. 2020;34(6):3171-80.
17. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *European journal of cancer*. 2001;37:3-8.
18. Schinzari G, Cassano A, Orlandi A, Basso M, Barone C. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning. *Current medicinal chemistry*. 2014;21(8):1026-38.
19. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Shen L, Sawaki A, Lordick F, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric cancer. *J clin oncol*. 2009;27(18):LBA4509.
20. Yamaguchi K, Bang Y, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M, Sakai D, et al. 1422MO Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-low, advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Results of the exploratory cohorts in the phase II, multicenter, open-label DESTINY-Gastric01 study. *Annals of Oncology*. 2020;31:S899-S900.
21. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(5).
22. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):640-53.
23. Taberero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1372-84.
24. Ishimine Y, Goto A, Watanabe Y, Yajima H, Nakagaki S, Yabana T, et al. Loss of HER2 positivity after trastuzumab in HER2-positive gastric cancer: is change in HER2 status significantly frequent? *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2015;2015.
25. Rha SY, Lee C-k, Kim HS, Kang B, Jung M, Kwon WS, et al. A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (Pembrolizumab, Trastuzumab, Chemotherapy) for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer (PANTHERA Trial): Molecular profiling and clinical update. *American Society of Clinical Oncology*; 2021.
26. Park DJ, Thomas NJ, Yoon C, Yoon SS. Vascular endothelial growth factor inhibition in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(1):33-42.
27. Van Cutsem E, de Haas S, Kang Y-K, Ohtsu A, Tebbutt NC, Xu JM, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(17):2119-27.

28. Cetin B, Gumusay O, Cengiz M, Ozet A. Advances of molecular targeted therapy in gastric cancer. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2016;47(2):125-34.
29. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(13):1448-54.
30. Kang Y-K, Kang W, Di Bartolomeo M, Chau I, Yoon H, Cascinu S, et al. Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib)+ best supportive care (BSC) vs placebo+ BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed ≥ 2 prior chemotherapy regimens. *Annals of Oncology*. 2019;30:v877-v8.
31. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, Tsobanis E, Yip S, Kang Y-K, et al. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2728.
32. Van Cutsem E, Bang Y-J, Mansoor W, Petty R, Chao Y, Cunningham D, et al. A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Annals of Oncology*. 2017;28(6):1316-24.
33. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang Y-K, Yamaguchi K, Qin S, Lee K-W, et al. Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT). *American Society of Clinical Oncology*; 2021.
34. Catenacci DV, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al-Batran S-E, Ilson DH, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2017;18(11):1467-82.
35. Van Cutsem E, Hidalgo M, Canon JL, Macarulla T, Bazin I, Poddubskeya E, et al. Phase I/II trial of pimasertib plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*. 2018;143(8):2053-64.
36. Al-Batran S-E, Schuler MH, Zvirbule Z, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, et al. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18. 2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18. 2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
37. Shah MA, Yanez Ruiz EP, Bodoky G, Starodub A, Cunningham D, Yip D, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of anecdaliximab combined with mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAMMA-1). *American Society of Clinical Oncology*; 2019.
38. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee K-W, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2020;6(10):1571-80.

39. Moehler M, Shitara K, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, et al. LBA6_PR Nivolumab (ni-vo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1191.
40. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu M-H, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2018;392(10142):123-33.

ERKEN MİDE KANSERİ VE ENDOSKOPIK TEDAVİSİ

Early Gastric Cancer and Endoscopic Treatment

Mustafa Ergin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,

ORCID ID: 0000-0002-9593-3705

Mehmet İbiş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,

ORCID ID: 0000-0002-5832-0125

ÖZET

En yaygın görülen kanser türlerinden biri olan mide kanseri, nüfusun büyük bir bölümünü etkilemektedir. Tümör biyolojisinin ve özellikle *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkisinin daha iyi anlaşılması ve buna yönelik tedaviler, mide kanseri nedenli mortalitede azalma eğilimi yaratmış olmakla beraber genel olarak 5 yıllık sağkalım hala yetersizdir (%20).

Özellikle mide kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde ve risk altındaki bireylerde bu hastalığın tedavisinde en önemli adım, hastalığın erken teşhisidir. Bu sağlanırsa, birey, minimal invaziv ve uzun vadeli sonuçları iyi olan çeşitli endoskopik tedavilere adaydır.

Erken mide kanseri için endoskopik tedavi olarak en yaygın uygulanan iki yöntem endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyondur (ESD). Her ikisi de tek başına veya hibrit olarak uygulanarak, lenf nodu metastazı riski düşük seçilmiş hasta grubunda gastrektominin etkileri ve komplikasyonları olmaksızın küratif olabilir. Bunlar mükemmel tedavi seçenekleri olsa da, inkomplet rezeksiyonlar, deneyimsizlik, prosedürle ilgili komplikasyonlar ve takipte sürveyans kriterlerinin eksikliği ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Erken mide kanseri için ilk basamak tedavi olarak endoskopik rezeksiyon önermeden önce daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik mukozal rezeksiyon; Endoskopik submukozal diseksiyon; Erken mide kanseri

ABSTRACT

Gastric cancer, one of the most common types of cancer, affects a large part of the population. Better understanding of tumor biology and especially its relationship

with *Helicobacter pylori* infection and treatments for this have led to a decrease in gastric cancer-related mortality, but overall 5-year survival is still insufficient (20%).

The most important step in the treatment of this disease, especially in countries with a high incidence of gastric cancer and in individuals at risk, is the early diagnosis of the disease. If this is achieved, the individual is a candidate for a variety of endoscopic treatments that are minimally invasive and have good long-term results.

The two most common endoscopic treatments for early gastric cancer are endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD). Both, applied alone or as a hybrid, can be curative in selected patients at low risk of lymph node metastasis, without the effects and complications of gastrectomy. While these are excellent treatment options, there are concerns about incomplete resections, inexperience, procedural complications, and lack of surveillance criteria at follow-up. More research is needed before recommending endoscopic resection as a first-line treatment for early gastric cancer.

Keyword: Early gastric cancer; Endoscopic mucosal resection; Endoscopic submucosal dissection

GİRİŞ

Mide kanseri, dünya genelinde her iki cinsiyette de kanser ölümlerinin ikinci sırada gelen nedenidir ve yılda 738.000 ölüme neden olmaktadır [1]. Bununla birlikte, son 10 yılda ölüm oranında bir azalma eğilimi vardır. Hastalığın kümülatif riski tüm dünyada erkeklerde %2,4 ve kadınlarda %1,7'dir. Şu anda dünyada dördüncü en yaygın görülen malignitedir (1975'te en yaygın iken). Asya ülkelerinde erken mide kanseri sıklığı Batı ülkelerinden çok daha fazladır. Vakaların %70'i gelişmekte olan ülkelerden bildirilmektedir, muhtemelen bu durum *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) prevalansının daha yüksek olmasıyla ilişkilidir. Kardiya kaynaklı olmayan mide kanserlerinde erkek-kadın oranı 2:1 iken, kardiya kaynaklı mide kanserinde bu oran 5:1'dir [2]. Vakaların çoğu *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkilidir. Taze meyve ve sebze erişimin daha fazla olduğu diyet değişiklikleri ve *H. pylori* prevalansındaki düşüş, mide kanseri insidansındaki azalma ile ilişkili düşünülmektedir.

Erken mide kanseri, lenf nodu metastazı varlığından bağımsız olarak mukoza veya submukoza sınırlı kanser olarak tanımlanmaktadır [3]. Erken gastrik kanserde lenf nodu metastazı insidansı çok düşüktür, kanser mukoza ile sınırlıysa, insidansın yaklaşık %3 olduğu tahmin edilmektedir, submukozaya ulaştığında ise bu oran yaklaşık %20'ye yükselir [4]. Lenf nodu metastazlarının varlığı, kullanılacak tedavi tipini etkiler. Bu durumlarda adjuvan tedavi ile birlikte cerrahi tedavi önerilir.

Patolojik olarak kanser Tümör Nod Metastaz (TNM) evreleme sistemine göre dört evrede sınıflandırılır: Evre I, mide duvarına (mukoza, submukoza, muskularis propia) sınırlı tutulumu olan veya en fazla sınırlı lenf nodu tutulumu olan erken evreyi tanımlar. Evre II, subserozal invazyon veya lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın viseral peri-

tona uzanımına işaret eder. Evre III ve IV, büyük lenf nodu tutulumu olan ve komşu iç organlara veya uzak organlara yayılımı olan (Evre IV) daha yaygın tümörlerdir [5].

Hastalık mide duvarının iç tabakalarında sınırlıysa, 5 yıllık sağkalım oranı %95'tir, ancak bu aşamada çok az kanser teşhis edilebilir, genellikle kanser teşhis edildiğinde çoğu zaman daha ileri evrededir. Genel olarak, evre I tümörler için 5 yıllık sağkalım %76,5, evre II için %46,3, evre III için %18,3 ve evre IV için %5,7'dir [5]. Ölüm daha çok metastaz, obstrüksiyon ve malnutrsiyon nedeniyle. 2015 yılında Japonya'da yapılan bir araştırma, mide kanserinde endoskopik tarama ile ölüm oranının %57 oranında azaldığını ortaya koymuştur [6].

Mide kanserinin uygun tanı ve tedavisi ile daha iyi prognoz, artan 5 yıllık sağkalım ve daha iyi yaşam kalitesi sağlanmaktadır.

Erken mide kanserinin tedavisi için farklı tedavi seçenekleri vardır. Şu anda endoskopik rezeksiyon yöntemleri olan endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal diseksiyon, cerrahiye benzer etkinliğe sahip minimal invaziv bir tedavi sağlamaktadır.

Tarama

Erken mide kanseri, lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın mide mukozasından kaynaklanan ve mukoza veya submukoza ile sınırlı bulunan mide kanseri olarak tanımlanır.

Mide kanseri taraması için iki esas yöntem üst endoskopi ve kontrast radyografidir. Endoskopinin doğruluğu %90-96'dır; lezyon sınırının doğrudan görüntülenmesine, mide mukozasının görüntülenmesine, tümörün horizontal yayılımının ve derinliğinin endoskopik ultrasonografi ve kromoendoskopi ile değerlendirilebilmesine olanak sağlar. Ayrıca endoskopi, mide kanserine ek olarak polipoid protrüzyon, yüzeysel bir plak, mukozal renk değişikliği, mukozal depresyon veya ülser olarak görülebilen prekanseröz lezyonların tanımlanmasına da imkân verir [7].

Erken mide kanseri için terapötik sonuçları iyileştirmenin yolu, erken ve doğru teşhistir [8, 9]. Mide kanseri veya kanser öncüsü lezyonun erken tespiti, tedavi edici endoskopik rezeksiyon için esastır. Son zamanlarda, dar bant görüntüleme ve magnifiye endoskopi dahil olmak üzere tanısal endoskopideki bazı ilerlemeler, mikrovasküler patern ve mukozal yüzey yapılarının ayrıntılı görüntülenmesiyle doku karakterizasyonunu yapmada etkili olmuştur. Ayrıca, patolojik komplet en blok rezeksiyon için kesin bir sınır çizgisi belirlemek önemlidir. İndigo karmin ve asetik asit ile kromoendoskopi, gastrik ESD'den önce kesin sınırları belirlemek için yararlıdır [10].

İkinci yöntem kontrast radyografidir, fotoflorografi ile çift kontrastlı baryum görüntüleme, infiltre lezyonları, malign mide ülserlerini ve erken mide kanserini sadece %14'lük düşük bir duyarlılıkla teşhis edebilir. *Linitis plastica*, bir baryum görüntülemesinin üst endoskopiden üstün olabileceği tek durumdur [11]. Bunların haricinde başka incelemeler de önerilmiştir, ancak bunların faydası hala belirsizdir. Düşük serum pepsino-

jen I ve düşük serum pepsinojen I/II oranı, mide kanseri için bir risk faktörü olan atrofik gastrit varlığını düşündürür. Serum Trefoil faktör 3 (TFF3), ince ve kalın bağırsakta ve gastrik intestinal metaplazide, goblet hücrelerinde eksprese edilen (duyarlılık ve özgüllük %81), pepsinojen ile kombinasyon halinde değerlendirildiğinde, mide kanseri için daha yüksek duyarlılık sağlayabilen bir proteindir [12]. MikroRNA: miRNA-421, miRNA 18a ve miR-106a, mide aspiratlarında ve periferik kanda saptanabilir; mide kanseri için biyobelirteçler olarak belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [13].

Mide kanseri taraması tartışmalı bir konudur. Mide kanseri insidansının yüksek olduğu Japonya, Kore, Venezuela ve Şili gibi bazı ülkelerde toplum temelli mide kanseri taraması uygulanmaktadır, bu popülasyonda 50 yaş üstü hastalara tarama önerilmektedir. Mide kanseri insidansının düşük olduğu bölgelerde, gastrik intestinal metaplazi, pernisiyöz anemi, mide adenomları, familial adenomatöz polipozis, Lynch sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, juvenil polipozis sendromu olanlar gibi belirli yüksek risk grupları için tarama yapılmalıdır. Herediter diffüz mide kanseri olan hastalar tarama için uygun adaylar değildir, çünkü bu grupta mide tümörleri sağlam bir mukoza altında ortaya çıkabilir ve endoskopik bakı ile gözden kaçabilir; profilaktik gastrektomi şiddetle düşünülmelidir [14-16].

Ülkemizde mide kanseri erkeklerde yüzde 16 civarında görülmektedir. Ciddi bir risk oluşturup oluşturmadığı bunun yanı sıra yöntemlerin avantajları ve dezavantajları göz önünde bulundurularak ideal yöntem konusu tartışılmalıdır.

Sınıflandırma

Mide kanserleri hem histolojik hem de makroskopik bulgulara göre sınıflandırılır. Japon ve Batı sınıflamaları arasında önemli farklılıklar vardır, çünkü Japonlar tanıy lamina propia invazyonu olmaksızın sadece sitolojik ve mimari değişikliklere dayandırır- lar. Farklılıkları minimize etmek için, Padova uluslararası displazi sınıflandırması [17] ve Viyana gastrointestinal epitelyal neoplazi sınıflandırması [18] gibi bazı uluslararası sınıflandırmalar önerilmiştir. Viyana sınıflamasına göre;

- I. Neoplazi/displazi için negatif
- II. Neoplazi/displazi için belirsiz
- III. İnvaziv olmayan düşük dereceli neoplazi (düşük dereceli adenom/displazi)
- IV. İnvaziv olmayan yüksek dereceli neoplazi
 - i. Yüksek dereceli adenom/displazi
 - ii. İnvaziv olmayan karsinom (karsinoma in situ)
 - iii. İnvaziv karsinom açısından şüpheli
- V. İnvaziv neoplazi
 - i. İntromukozal karsinom
 - ii. Submukozal karsinom veya ötesi

Lauren sınıflandırması, lezyonları mikroskop altında histopatolojik özelliklerine göre iki tipe ayırır: İntestinal Tip – gland oluşturma eğiliminde, iyi diferansiye, yavaş büyüyen ve erkeklerde ve daha sıklıkla yaşlılarda insidansı daha yüksek olan tiptir. Diffüz Tip – kötü diferansiye, çok agresif ve mide boyunca yayılma eğiliminde olan tiptir. Erkeklerde ve kadınlarda insidans benzerdir, ancak daha genç yaşta görülür [19].

Borrmann sınıflandırması esas olarak tümörün makroskopik görünümüne ve büyüme durumuna dayanan, mide kanseri için en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemidir. Borrmann kriterlerine göre mide kanserleri dört gruba ayrılmaktadır (Tablo 1)[20]:

Tablo 1: Borrmann Sınıflandırması

Borrmann I	Esas olarak ekzojen büyüme gösteren, lümene protrude, geniş tabanlı polipoid karsinomlar
Borrmann II	Santralinde çanak şeklinde bir ülser ve ülser sınırlarında mukoza eleve, kanser ve etrafındaki normal doku arasında nispeten net bir sınıra sahip
Borrmann III	Santrali ülser karsinom, sınırlarında mukoza çıkıntısız, kanser ve etrafındaki doku arasındaki sınır net değil
Borrmann IV	Mide duvarında diffüz tümör infiltrasyonu (linitis plastika)







Japon Makroskopik Yüzeysel Mide Karsinomu Sınıflandırması [21], Doğu Asya'da endosonografik özelliklere dayalı, özellikle endoskopik mukozal rezeksiyonun endikasyonları ve sonuçları için kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma dört tip lezyon içerir (Tablo 2):

Tablo 2: Japon Makroskopik Yüzeysel Mide Karsinomu Sınıflandırması

Tip I: Polipoid	Ip: pedinküle
	Ips/sp: subpedinküle
	Is: sesil
Tip II: Flat lezyon	Ila: yüzeysel eleve
	Ilb: flat
	Ilc: flat deprese
	Ilc+Ila: deprese lezyon içinde eleve alan
	Ila+Ilc: eleve lezyon içinde deprese alan
Tip III: Ülsere lezyon	
Tip IV: Lateral yayımlı	

Japon sınıflandırmasına benzer şekilde, yüzeysel neoplastik lezyonlar Paris endoskopik sınıflandırmasına göre üç tipe ayrılır [22](Tablo 3):

Tablo 3: Yüzeysel Neoplastik Lezyonlar için Paris Endoskopik Sınıflandırması

Protrude tip	
Pedinküle	
Sesil	
Non protruding - non excavating tipler	
Hafif eleve	
Flat	
Hafif deprese	
Kombine tipler (0-IIc+IIa)	
Excavated tip	
Ülsere	
Kombine tipler (0-IIc+III)	

Endoskopik Rezeksiyon Endikasyonları

Endoskopik tedavi, hastanın mide bütünlüğünü korumayı ve iyi bir yaşam kalitesi sürdürmesini sağlamayı amaçlayan minimal invaziv bir tedavidir. Ayrıca, maliyeti cerrahiye göre genellikle daha düşüktür ve etkinliği de cerrahi ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Endoskopik rezeksiyon yapmanın zorluk derecesi lezyonun midedeki konumuna bağlıdır, arka duvarda ya da küçük kurvaturda lokalize lezyonların rezeksiyonu daha zordur. Endoskopik tedavi, lenf nodu tutulumu riski veya kanıtı olmayan seçilmiş hastalara yöneliktir. Endoskopik rezeksiyon lezyonun tümüyle çıkarılıp değerlendirilmesine izin vererek erken mide kanseri için en uygun evrelemenin yapılabilmesini sağlar. Ayrıca endoskopik tedavi, daha sonra gerekebilecek cerrahi tedaviye de engel değildir. Endosonografinin erken mide kanserini evrelemede doğruluğu sınırlıdır (%80-%90) ve bu nedenle hastaların %10-20'sinde gereksiz cerrahi yapılmasına neden olabilir [23, 24]. Endoskopik rezeksiyon, patoloğun invazyon derinliğini, diferansiyasyon derecesini ve lenfatik ve vasküler tutulumu değerlendirmesini sağlar, böylece lenf nodu metastaz riski tahmin edilebilir. Bu durum, metastazın doğru teşhisi ve risk sınıflandırması için çok önemlidir. Kullanılan esas endoskopik teknikler, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyondur (ESD).

Endoskopik rezeksiyon teknikleri, "standart" kriterler olan histolojik kriterlerin (venöz veya lenfatik invazyon olmaksızın mukozaya sınırlı intestinal tip adenokarsinom) ve morfolojik kriterlerin (ülser olmadan < 20 mm; flat veya deprese lezyonlar için < 10 mm) karşılanmasını gerektirir [8,9]. Bu kriterler karşılandığında lenf nodu tutulumu riski %1,7'den fazla değildir. Ek olarak, endoskopik rezeksiyon için "genişletilmiş" kriterler tanımlanmıştır:

1. Ülserasyon olmaksızın herhangi bir boyutta, mukozaya sınırlı intestinal tip erken mide kanseri,
2. Ülserasyon mevcut < 3 cm, mukozaya sınırlı intestinal tip erken mide kanseri,
3. < 3 cm, lenfovasküler tutulum olmaksızın submukozada üst 0,5 mm ile sınırlı (sm1 < 500 µm) erken mide kanseri ve
4. Kötü diferansiye, < 2 cm, ülser olmayan erken gastrik kanser [25, 26].

Endoskopik rezeksiyon için genişletilmiş kriterlerin kullanımı, erken mide kanserinde gastrektomi ihtiyacını azaltır. Cerrahi tedaviyi reddeden hastalarda kötü diferansiye erken mide kanseri için endoskopik rezeksiyon yapıldığında en blok rezeksiyon oranı %83, komplet rezeksiyon oranı %81, klinik remisyon %93 ve nüks sadece %7 olarak bulunmuştur [27]. Erken mide kanserinin endoskopik tedavisi için uygun hasta seçimi bu süreçteki en kritik adımdır.

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR)

Günümüzde endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), yüzeysel lezyonlar için etkili ve güvenli bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Spesifik endoskopik deneyim gerektirir ve endoskopistin tekniğin uygulanması sırasında ortaya çıkabilecek olası komplikasyonları yönetmeye çalışmak için hazırlıklı olması gerekir.

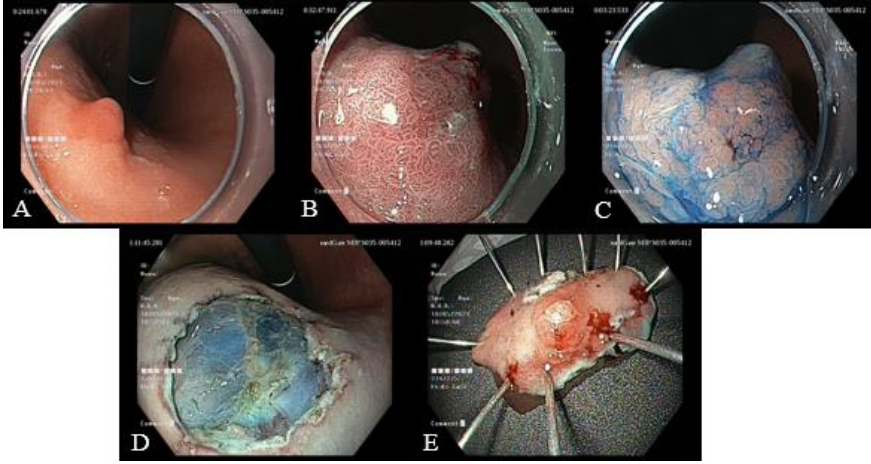
EMR, mukozal lezyonun bir snare ile daha derin katmanlarından çıkarılması işlemidir. 2 cm'den küçük lezyonlar "en blok" çıkarılabilirken daha büyük lezyonlar "piecemeal" çıkarılmayı gerektirir. Çoğu 1990'larda tanımlanan ve bugün hala uygulanan üç farklı yöntem vardır. Enjeksiyon yardımlı EMR'de neoplazi, submukozal salin solüsyonu veya %50 dekstroz enjeksiyonları ile muskularis propria tabakasından kaldırılır. %10 gliserol, %5 fruktoz, fibrinojen karışımı, sodyum hiyalüronat ve hidroksipropil metilselüloz (HPMC), %6 hidroksietil nişasta gibi diğer maddeler de kullanılmıştır. Perforasyon riskini azaltmak için 20 ila 40 cc solüsyon enjeksiyonunun kullanılması tavsiye edilir [28]. Enjeksiyondan sonra lezyonu kesmek için bir elektrokoter snare kullanılır. Başlık destekli EMR'de, lezyonu emmek için endoskopun ucuna yerleştirilmiş bir başlık kullanılır. Aspirasyondan sonra kapağın kenarına önceden yüklenmiş bir snare ile lezyon yüksek frekanslı akım kullanılarak rezekte edilir. Son olarak, ligasyon destekli EMR'de, kontraktıl kuvveti nedeniyle muskularis propria olmaksızın mukoza ve submukozayı yakalayan ve ardından elektrokoter snare ile rezeksiyon yapan standart bir varis bandı ligasyon cihazı kullanılır [29].

20 mm'den büyük lezyonlarda piecemeal rezeksiyon gerekebileceğinden nüks oranı artabilir [30]. Bu nedenle, endoskopik rezeksiyon için "standart" kriterleri karşılayan erken mide kanserli hastalarda EMR tercih edilen prosedürdür. Farklı çalışmalar, komplet rezeksiyon ve 5 yıllık sağkalım için %85-%90'ın üzerinde rakamlar gösteren mükemmel EMR sonuçları ortaya koymuştur [31, 32]. EMR ile inkomplet rezeksiyon yapılan vakalarda, tümörün submukozal veya lenfovasküler tutulumu veya pozitif rezeksiyon sınırları mevcutsa gastrektomi endike olabilir. Bununla birlikte, hastanın cerrahi için zayıf bir aday olduğu durumlarda, özellikle rezeksiyonun pozitif lateral sınırlarının varlığından dolayı eksik rezeksiyon varsa, oldukça iyi sonuçlarla tekrar endoskopik rezeksiyon düşünülebilir [33, 34]. EMR ile tedavide, komplet rezeksiyon elde etmek için erken mide kanseri ile çıkarılan spesmenin kenarı arasında en az 2 mm'lik uygun bir mesafe gereklidir. İndigo karmin ile kromoendoskopi, erken mide kanserinin lateral sınırlarını belirlemede en faydalı yöntemdir.

Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD)

Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), EMR'nin piecemeal rezeksiyonunu ve dolayısıyla nüks riskini önleyerek, 2 cm'den büyük veya flat lezyonların en blok çıkarılmasına olanak sağlayan karmaşık ve zorlu bir tekniktir [35-37]. EMR'ye benzer şekilde, esas endikasyonu, lenf nodu metastazı riski olmayan yüzeysel tümörlerin rezeksiyonudur. ESD ile endoskopik rezeksiyon için "genişletilmiş" kriterler önerilmiştir, çünkü bu teknikle büyük en blok rezeksiyonlar mümkündür. Genişletilmiş kriterlere sahip erken mide kanseri için ESD, uzun vadeli sağkalıma ve geleneksel kriterlere göre tedavi edilen hastalarınkine benzer sonuçlara sahiptir (sırasıyla 5 yıllık sağkalım oranı %93 ve %92) [38]. ESD'de lezyon, genellikle soft koagülasyon akımı ile çevresel olarak işaretlenir. Daha sonra submukozal salin (%0.9 NS), adrenalin ve boyalar (indigo karmin, metilen mavisi) içeren bir solüsyon enjekte edilerek submukoza ve kas tabakası arasında ayırım sağlanır. Hyaluronik asit kullanımı önerilmiştir ancak yüksek fiyatı, teminini zorlaştırmaktadır [39]. %10 gliserol iyi ve ucuz bir alternatif olabilir. Son olarak lezyon, prosedürün her adımına özel farklı tipte bıçaklar (Needle Knife, IT Knife, Flex knife, Hook knife, Triangle-tip knife, Dual Knife, Hybrid Knife, Flush knife ve diğerleri) kullanılarak en blok kesilir ve çıkarılır (Resim 1). Bazen endoskop ucunda diseksiyon sırasında daha fazla kontrol sağlayan şeffaf plastik bir kapak kullanmak faydalı olabilir. Ayrıca, bu cihazlar, elektrocerrahi jeneratörleri aracılığıyla kesme akımları, koagülasyon akımları veya her ikisinin bir karışımını kullanır. CO₂ daha az lümen distansiyonuna neden olduğu için CO₂ ile insüflasyon önerilir. Teknik açıdan ESD, EMR'den daha zordur ve daha fazla hazırlık gerektirir. Bununla birlikte, ESD'nin diğer tekniklere göre asıl avantajı, lokal nüks oranını azaltarak daha büyük lezyonların en blok çıkarılmasına izin vermesidir. EMR ve ESD arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda gösterildiği gibi, en blok rezeksiyon için ESD'de başarı oranları %95-98 ve 5 yıllık sağkalım %83-97'dir [40, 41]. ESD beceri ve uzun bir öğrenme eğrisi gerektirir. ESD ile rezeksiyonun inkomplet olduğu durumlarda (pozitif rezeksiyon sınırları, submukoza veya muskular tabaka invazyo-

nu, lenfovasküler invazyon veya undiferansiye kanser) cerrahi düşünülmelidir (perigastrik nodal rezeksiyonlu gastrektomi)[42].



Resim 1: A. Mide korpus ön yüzde distal orta hatta yaklaşık 1 cm lümenye protrude geniş tabanlı polip izlenmekte B. Magnifiye NBI (dar bant görüntüleme) incelemede irregüler sınırları görülmekte C. Indigo carmin boyası ile kromoendoskopik görünümü D. ESD ile en blok çıkarılmasının ardından taban görünümü E. Rezeke edilen polip ve çevre dokusu (Patolojik incelemede orta derecede diferansiye adenokarsinom, Lauren: İntestinal tip erken gastrik kanser olduğu doğrulanan lezyon cerrahi sınır negatifliği sağlanarak çıkarıldığı görüldü.)(Prof. Dr. Mehmet İBİŞ'in arşivinden alınmıştır.)

ESD'nin kısmi submukozal diseksiyonla gerçekleştirildiği ve ardından EMR snare rezeksiyonu ile tek başına ESD komplikasyonlarını azaltan bir hibrit teknik de tarif edilmiştir.

ESD ve EMR dışında fotodinamik tedavi, Nd: YAG lazer tedavisi ve argon plazma koagülasyon tedavileri de kullanılabilir.

Tekniklerin Karşılaştırılması, Sonuçları ve Takip

ESD ve EMR yöntemleri birçok meta-analizde gastrektomi ile karşılaştırılmıştır. Endoskopik rezeksiyon için genel endikasyonları karşılayan ve lenf nodu metastazı riski düşük olan seçilmiş hastalarda endoskopik rezeksiyon küratif olabilir. Veriler, gastrektomi ile endoskopik tedaviyi ölüm ve nüks açısından karşılaştırırken benzer klinik sonuçlar ortaya koymaktadır [43, 44] ve 5 yıllık genel sağkalım her ikisinde de yüzde 90'ın üzerindedir [44]. Bununla birlikte, daha düşük tıbbi maliyetler ve daha kısa hastanede kalış süresi nedeniyle ESD veya EMR ile endoskopik tedavi tercih edilir [43]. Ayrıca mide koruyucu bu yaklaşımlar sonrası yaşam kalitesi de daha iyi olur.

Metakron mide tümörünün gelişimi (ESD veya EMR'den 1 yıldan fazla bir süre sonra tespit edilen ikinci bir mide adenokarsinomu veya displazisi), endoskopik tedavi ile ilgili en önemli endişelerden biridir. Endoskopik rezeksiyon ile tanımlanan insidans, parsiyel gastrektomi sonrası %2,4'lük insidans oranı ile karşılaştırıldığında %4,3 ile %8,5 arasında de-

ğişmektedir [44]. Endoskopik rezeksiyondan sonra sürveyans genellikle ilk yıl boyunca 6 aylık aralıklarla ve daha sonra yıllık olarak önerilir. Metakron mide tümörlerinin saptanması için standart bir takip programı üzerinde hala bir fikir birliği yoktur, ancak bu sekonder tümörlerin başarılı tedavisi tekrarlanan endoskopik rezeksiyonlar ile mümkündür [45]. Yaklaşımdan bağımsız olarak *H. pylori*'yi eradike etmek, endoskopik rezeksiyondan sonra metakron mide tümörlerine karşı koruyucu bir etki göstermesi nedeniyle önerilir.

ESD ile EMR'yi karşılaştıran farklı meta-analizler, ESD'nin daha üstün bir etkinliğe sahip olduğu ancak EMR'ye göre daha yüksek oranda komplikasyon görüldüğü sonucuna varmıştır [46, 47].

ESD için ortalama müdahale süresinin daha uzun olduğu, ancak aynı zamanda en blok ve histolojik olarak tam rezeksiyon oranlarının bu grupta önemli ölçüde daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir, bu da EMR'de piecemeal rezeksiyon sonrası daha yüksek nüks riskine kıyasla daha düşük nüks oranlarına yol açmaktadır. Ancak perforasyon oranı ESD'den sonra EMR'ye göre anlamlı olarak daha yüksektir. Her iki tekniğin de benzer kanama insidansı vardır. Erken mide kanserinde ESD uygulandığında daha fazla oranda başarı bildiren birkaç retrospektif kohort çalışması vardır ve daha yüksek tam rezeksiyon oranları (%93'e karşı %34) ve daha yüksek oranda beş yıllık nüksüz sağkalım gösterilmiştir (%83'e karşı %100)[8].

Erken mide kanserinde ESD tedavisi, hastaların %88.1'inde küratif rezeksiyon ve %98.9'unda en blok rezeksiyon sağlar. Midenin üst yarısında lokalize, daha büyük ve ülser lezyonlar daha fazla oranda nonküratif rezeksiyon ile ilişkili iken distal yerleşimli, ülser olmayan, 20 mm'den küçük lezyonlar başarılı rezeksiyon sonuçları ile ilişkili özelliklerdir. Proksimalde, ülser, 30 mm'den büyük lezyonlarda daha düşük başarılı tedavi olasılığı (%40) aşan oranlarda) mevcuttur [48]. Nonküratif endoskopik rezeksiyon ile ilgili diğer faktörler kadın cinsiyet, lezyon boyutunun 2 cm'den büyük olması, işlem süresinin uzun olması, nodülarite, deprese lezyon ve undiferansiye karsinomdur. Bu faktörlerin belirlenmesi, daha iyi hasta seçimi ile erken mide kanseri tedavisinde endoskopik rezeksiyonun etkinliğini artırmaya yardımcı olabilir [49].

2015 Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği kılavuzu, EMR planlanabilecek küçük (<10 mm), Paris 0-IIa lezyonlar dışında tüm erken mide kanserleri için ilk tedavi seçeneği olarak ESD'yi önermektedir [44].

Günümüzde endoskopik rezeksiyon, total gastrektomiye göre çeşitli avantajları ile erken mide kanseri olan seçilmiş hastalar için birinci basamak tedavidir. Bununla birlikte, sonuçlar yine de merkezin deneyimine, doğru hasta seçimine, lezyonun kapsamlı incelenmesine ve endoskopi sürecine ve standart bir takip stratejisine bağlıdır.

SONUÇ

Mide kanseri sık görülen ve ölümcül seyreden kanser türlerinden biri olup tanı konulduğunda ileri evrede olabilmektedir ve bu durumda tedavi modaliteleri sınırlı olmakta ve kalıcı tedaviler sağlanamamaktadır. Erken mide kanseri olarak adlandırılan ve lenf

nodu tutulumu olsun veya olmasın mide mukozasından kaynaklanan ve mukoza veya submukoza ile sınırlı bulunan mide kanserleri erken farkedildiğinde uygulanacak endoskopik rezeksiyon teknikleri ve cerrahi tedaviler kalıcı tedavi şansı yaratmaktadır. Son yıllarda bazı ülkeler risk durumlarına göre mide kanseri için endoskopik incelemeyi rutin tarama programlarına dahil etmiştir. Ülkemizde de bununla ilgili çalışmalar yapılması düşünülebilir.

Erken mide kanseri tedavisinde cerrahi tedavinin yaratacağı organ kaybı ve peroperatif riskler sonuçları itibarıyla hastanın yaşam kalitesini bozabilmektedir. Bunun yanında son yıllarda giderek daha yaygın uygulanır hale gelen endoskopik rezeksiyon teknikleri olan endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ve endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ile erken mide kanserleri tedavisi başarı ile yapılabilmektedir. ESD ile kısmi submukozal diseksiyonun yapıldığı ve ardından EMR snare rezeksiyonu ile tek başına ESD komplikasyonlarını azaltan bir hibrit teknik de kullanılabilir. EMR ile yüzeysel lezyonlar snare yardımı ile bütün halinde (en blok) ya da piecemeal diye adlandırılan parça parça olarak rezeke edilebilir. Özellikle 2 cm'nin üzerindeki lezyonlarda ESD tekniği ile lezyonların en blok çıkarılması mümkün olabilmektedir. ESD ve EMR ileri endoskopi bilgisi gerektirdiğinden öğrenme eğrisi uzundur. Endoskopistin işlemlere ait becerisinin yanında olası komplikasyonları yönetme konusunda da deneyimli olması gerekir. İşlemin başarısının kritik bir parçası olduğu için hastanın yeterli bir preoperatif değerlendirmeye tabi tutulması gereklidir. Endoskopistin deneyimine de bağlı olarak sonuçlar mükemmeldir ve bu hastalık evresine sahip hastaların işlemten sonra daha az cerrahi riskle yüksek yaşam kalitesine sahip olmalarını sağlar.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Roviello G, D'Angelo A, Roudi R, Petrioli R, Mini E. Novel Agents in Heavily Pretreated Metastatic Gastric Cancer: More Shadows Than Lights. *J Oncol*. 2019;2019:5692317.
3. Petrillo A, Pompella L, Tirino G, Pappalardo A, Laterza MM, Caterino M, et al. Perioperative Treatment in Resectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3).
4. Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):10.
5. Gao K, Wu J. National trend of gastric cancer mortality in China (2003-2015): a population-based study. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):24.
6. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018;359(6382):1350-5.

7. Chen LT, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer*. 2020;23(3):510-9.
8. Zgodzinski W, Grywalska E, Zinkiewicz K, Surdacka A, Majewski M, Zakoscielny A, et al. Peripheral blood T lymphocytes are downregulated by the PD-1/PD-L1 axis in advanced gastric cancer. *Arch Med Sci*. 2019;15(3):774-83.
9. Kamada T, Togashi Y, Tay C, Ha D, Sasaki A, Nakamura Y, et al. PD-1(+) regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(20):9999-10008.
10. Wang J, Yuan R, Song W, Sun J, Liu D, Li Z. PD-1, PD-L1 (B7-H1) and Tumor-Site Immune Modulation Therapy: The Historical Perspective. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):34.
11. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-65.
12. Togasaki K, Sukawa Y, Kanai T, Takaishi H. Clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of unresectable advanced or recurrent gastric cancer: an evidence-based review of therapies. *Onco Targets Ther*. 2018;11:8239-50.
13. Roviello G, Corona SP, D'Angelo A, Rosellini P, Nobili S, Mini E. Immune Checkpoint Inhibitors in Pre-Treated Gastric Cancer Patients: Results from a Literature-Based Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2).
14. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-71.
15. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2052-60.
16. Kato K, Satoh T, Muro K, Yoshikawa T, Tamura T, Hamamoto Y, et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2). *Gastric Cancer*. 2019;22(2):344-54.
17. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24(1):1-21.
18. Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol*. 2019;30(2):250-8.
19. 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. *Lancet*. 2021.

20. Smyth E, Knödler M, Giraut A, Mauer M, Nilsson M, Van Grieken N, et al. VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study. *Front Oncol.* 2019;9:1320.
21. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):717-26.
22. 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;4(5):e180013.
23. Chung HC, Bang YJ, C SF, Qin SK, Satoh T, Shitara K, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol.* 2021;17(5):491-501.
24. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123-33.
25. Fu J, Wang F, Dong LH, Zhang J, Deng CL, Wang XL, et al. Preclinical evaluation of the efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity of JS-001, a programmed cell death protein-1 (PD-1) monoclonal antibody. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(5):710-8.
26. Wang F, Wei XL, Wang FH, Xu N, Shen L, Dai GH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1479-86.
27. Chow VA, Shadman M, Gopal AK. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(8):777-81.
28. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018;359(6382):1361-5.
29. Long B, Qin L, Zhang B, Li Q, Wang L, Jiang X, et al. CAR T-cell therapy for gastric cancer: Potential and perspective (Review). *Int J Oncol.* 2020;56(4):889-99.
30. Hu G, Zhong K, Wang S, Wang S, Ding Q, Xu F, et al. Cellular immunotherapy plus chemotherapy ameliorates survival in gastric cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(10):1747-56.
31. Wang X, Tang S, Cui X, Yang J, Geng C, Chen C, et al. Cytokine-induced killer cell/dendritic cell-cytokine-induced killer cell immunotherapy for the postoperative treatment of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12230.
32. Wang L, Zhang Q, Ni S, Tan C, Cai X, Huang D, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric cancer: correlation with mismatch repair deficiency and HER2-negative status. *Cancer Med.* 2018;7(6):2612-20.
33. Mishima S, Kawazoe A, Nakamura Y, Sasaki A, Kotani D, Kuboki Y, et al. Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):24.

34. Ogata T, Satake H, Ogata M, Hatachi Y, Inoue K, Hamada M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive or prognostic factor for gastric cancer treated with nivolumab: a multicenter retrospective study. *Oncotarget*. 2018;9(77):34520-7.
35. Kim MH, Zhang X, Jung M, Jung I, Park HS, Beom SH, et al. Immunohistochemistry Biomarkers Predict Survival in Stage II/III Gastric Cancer Patients: From a Prospective Clinical Trial. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):819-31.
36. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim KM, Odegaard JI, Kim K, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med*. 2018;24(9):1449-58.
37. Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. *Trends Immunol*. 2015;36(4):250-6.
38. Liu K, Yang K, Wu B, Chen H, Chen X, Chen X, et al. Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(39):e1631.
39. Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, Cornish T, Cuka N, Abdelfatah E, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut*. 2017;66(5):794-801.
40. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
41. Cho J, Chang YH, Heo YJ, Kim S, Kim NK, Park JO, et al. Four distinct immune microenvironment subtypes in gastric adenocarcinoma with special reference to microsatellite instability. *ESMO Open*. 2018;3(3):e000326.
42. Pereira MA, Ramos M, Dias AR, Faraj SF, Ribeiro RRE, de Castria TB, et al. Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: HER-2, Microsatellite Instability and PD-L1. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(6):761-71.
43. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(22):4151-62.
44. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):54.
45. Prasad V, Kaestner V, Mailankody S. Cancer Drugs Approved Based on Biomarkers and Not Tumor Type-FDA Approval of Pembrolizumab for Mismatch Repair-Deficient Solid Cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):157-8.
46. Meléndez B, Van Campenhout C, Rorive S, Rimmelink M, Salmon I, D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(6):661-7.
47. Romero D. TMB is linked with prognosis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):336.
48. Xu J, Zhang Y, Jia R, Yue C, Chang L, Liu R, et al. Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 Combined with Apatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma, Gastric, or Esophagogastric Junction Cancer: An Open-label, Dose Escalation and Expansion Study. *Clin Cancer Res*. 2019;25(2):515-23.
49. Liu X, Choi MG, Kim K, Kim KM, Kim ST, Park SH, et al. High PD-L1 expression in gastric cancer (GC) patients and correlation with molecular features. *Pathol Res Pract*. 2020;216(4):152881.

MİDE KANSERİ CERRAHİSİNDE TARİHSEL GELİŞİM

Historical Development in Gastric Cancer Surgery

Süleyman Koç

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0001-7794-4518

ÖZET

Mide kanseri malign hastalıklar arasında tarihte tanımlandığı ilk zamandan günümüze kadar bütün dünyada kanser kaynaklı en sık ölüm sebepleri arasında yer almıştır. Mide kanserinin yaygınlığı üzerine yapılan çalışmalarda dünyadaki en yaygın dördüncü kanser türü ve kanser ölümlerinin ikinci önde gelen nedeni olarak raporlanmıştır. Bu hastalığın tedavisi için özellikle cerrahi alanında bilim adamlarının yoğun bir çaba sarf etmeleri sonucu son bir kaç dekatta birçok ülkede gözlenen insidans ve ölüm oranlarındaki azalmaya rağmen, maalesef hala en sık görülen malign neoplazmalardan biri olmaya devam etmektedir. Bu bölümde geçmişten günümüze mide kanserinin nasıl giderek tedavi edilebilir bir hastalık haline geldiğini; özellikle mide kanseri cerrahisinde yüzyıllar boyunca meydana gelen tarihsel gelişimi ele alacağız.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi gelişim; Mide kanseri; Mide kanseri tarihi

ABSTRACT

Stomach cancer has been among the most common causes of cancer-related death worldwide, from the first time it was defined among malignant diseases to the present day. Studies on the prevalence of gastric cancer have been reported as the fourth most common type of cancer in the world and the second leading cause of cancer death. Despite the decrease in the incidence and mortality rates observed in many countries in the last few decades as a result of the intensive efforts of scientists, especially in the field of surgery for the treatment of this disease, unfortunately, it still continues to be one of the most common malignant neoplasms. In this section, how gastric cancer has become a treatable disease from past to present; In particular, we will discuss the historical development of gastric cancer surgery over the centuries.

Keyword: History of gastric cancer; Stomach cancer; Surgical development

GİRİŞ

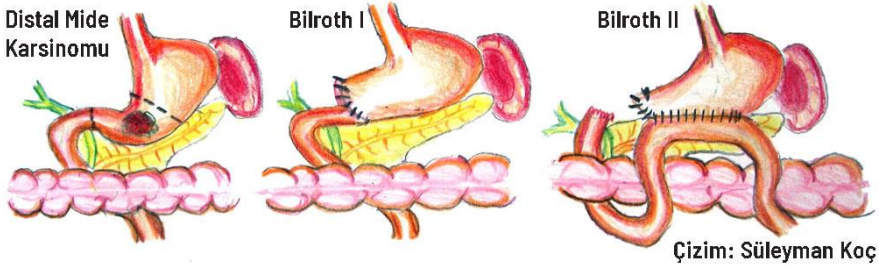
Mide kanserinin tarihsel geçmişi genel anlamda kanser tanımlamasının yapıldığı M.Ö. tarihsel kalıntılar kadar eskidir. İlk tanımlandığı zamandan günümüze kadar bütün dünyada güncelliğini korumuş ve kanser kaynaklı en sık ölüm sebepleri arasında yer almaya devam etmiştir [1]. Bu hastalığın tedavisi için özellikle cerrahi alanında bilim adamlarının yoğun bir çaba sarf etmeleri sonucu 20. yy'da birçok ülkede gözlenen insidans ve ölüm oranlarındaki azalmaya rağmen, maalesef hala kanser ölümlerinin ikinci önde gelen nedeni olarak raporlanmıştır [2,3]. Mide kanserinin birincil tedavi yöntemi olan cerrahi rezeksiyon girişimleri her ne kadar aşağıda anlatıldığı gibi 20. yy'da başlayıp hız kazanmış olsada tarihsel serüveni çok daha eskilere dayanmaktadır.

1-Mide Kanserinde Tarihsel Geçmiş

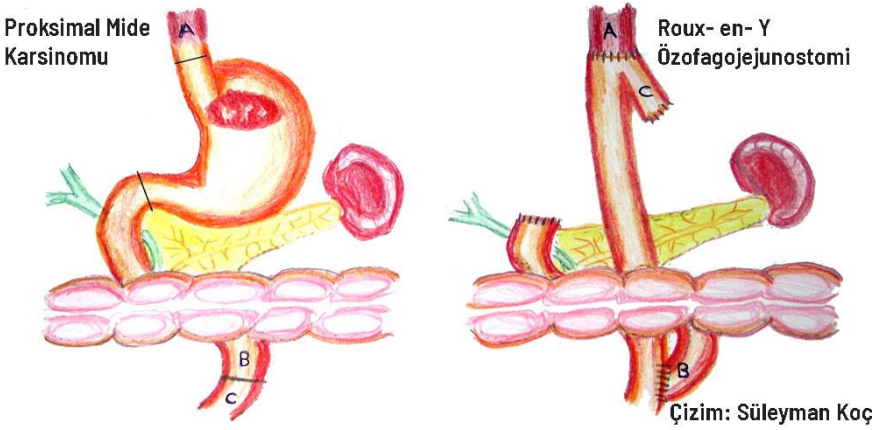
Kanser olarak tanımlanan patolojik durumu ilk tanımlayan eski tıp metinleri M.Ö. 1950'li yıllarda eski Mısırlılar ve M.Ö. 16. yy' da Yunanlılar tarafından yazılmış; cilt, rahim, mide ve rektum kanserlerinden ilk defa buralarda bahsedilmiştir. Bu eski metinlere göre o zamanlarda doktorlar kanserleri ateşte ısıtılmış sıcak bıçaklar, tuzlar ve arsenik macunu ile tedavi etmeye çalışmışlardır [4-6]. Hipokrat öncesi gastrointestinal sistem kanserlerinden M.Ö. 6. yy'da ilk bahseden Yunan doktor Alcmaeon olsa da daha sonra, olası bir mide kanseri ile ilgili ilk referans M.Ö. 4. yy'da Hipokrat tarafından bildirilmiştir [8-10]. Kos adasındaki Hipokrat tıp okulunda ders veren İskenderiyeli bir doktor ve anatomist olan Kroton, M.Ö. 288-300 yılları arasında çok sayıda hayvan ve bazı kadavra diseksiyon denemelerinde bulunmuş olsa da o dönemdeki dini ve siyasi nedenlerden dolayı canlı insan üzerinde herhangi bir çalışma yapılamamıştır. Bu küçük çabadan ancak 1800 yıl sonra Rönesans döneminde gerek insan anatomisi üzerine gerekse farmakoloji alanında ilerlemeler kaydedilmiştir [7-9].

2-Mide kanserinde Modern Cerrahi Tedavinin Başlaması

Endoskopinin babası olarak kabul edilen bir Alman doktor olan Adolf Kussmaul'un 1868'de midenin içini rijit bir endoskop ile izleyebilmesinden ancak 40 yıl sonra mide kanseri cerrahisi birkaç başarısız girişimden sonra resmen başlatılmıştır [1]. İlk başarılı mide rezeksiyonu 1900'lü yılların başında Theodor Billroth tarafından Avusturya'nın başkenti Viyana'daki Allgemeine Krankenhaus Kliniğinde yapılmıştır. 43 yaşındaki kadın hasta ameliyattan sonra dört ay hayatta kaldı. Billroth-I olarak adlandırılan bu tekniğe göre subtotal mide rezeksiyonu sonrası yapılan rekonstrüksiyon kalan gastrik güdüğün doğrudan duodenal uca end to end şeklinde anastomozundan oluşmaktadır. Teknik olarak daha zor olan bu müdahale, beslenme yolunu fizyolojik olana benzer şekilde yeniden yapılandırma esasına dayanmaktadır. Billroth, kısa bir süre sonra, hastalarda yaşanan bazı komplikasyonlar nedeniyle bu operasyonu Billroth-II olarak bilinen daha radikal bir rezeksiyon ile değiştirdi. Bu tip rezeksiyonlar günümüzde modern mide cerrahisinde halen başarıyla kullanılmaktadır (Şekil 1)[10].



Şekil 1: Distal mide karsinomunda subtotal gastrektomi sonrası uygulanan Bilroth anastomozları



Şekil 2: Proksimal mide karsinomunda total gastrektomi sonrası uygulanan Roux-n-Y özofagojejunostomi anastomozu.

İsviçreli cerrah Karl Schlatter 1897 yılında Zürih'te mide kanseri için ilk total gastrektomiyi gerçekleştirmiştir. Midenin proksimal kısmında yerleşmiş tümör için bütün mideyi çıkarmış ve rekonstrüksiyon için Roux-n-Y özofagojejunostomi anastomozunu gerçekleştirmiştir. Ameliyat başarılı oldu ve hasta 14 ay sonra tekrarlayan tümörlerden öldü. Total gastrektomi daha sonraki dönemlerde, önce San Francisco'da Charles B. Brigham ve Boston'da Richardson tarafından uygulandıktan sonra tüm dünyada farklı tekniklerle uygulanmaya başlanmıştır (şekil 2) [7]. Gastroenteroloji ve mide cerrahisi alanındaki araştırmaların ve yeni keşiflerin sürekli gelişimi 20. yy boyunca devam etti. Özellikle Japonya gibi mide kanserinin, kansere bağlı ölümlerin ilk sıralarında yer aldığı ülkelerde mide kanserinin risk faktörleri, tanı ve tedavisi alanında daha da radikal bir sonuç elde etmek için cerrahi teknikler konusunda pek çok çalışma yapılmıştır [11-13].

3-Mide kanserinde Endoskopik Tedavinin Başlaması

Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren endoskopi alanındaki gelişmeler sayesinde mide kanserinde cerrahi rezeksiyon tedavinin temel taşı olmasına rağmen, mucoza veya submukoza ile sınırlı lenf nodu metastazı olmayan bazı lezyonlar endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilmeye başlanmıştır [14].

4-Mide Kanseri Cerrahi Tedavinde Minimal İnvaziv Yöntemlerin Kullanılması

Mide kanserli hastalarda yukarıda bahsi geçen açık cerrahi teknikler son 3 dekada minimal invaziv cerrahi alanındaki ilerlemeler sayesinde artık laparoskopik olarak başarıyla yapılmaya başlanmış ve bu teknik günümüzde de istikrarlı bir şekilde dünya çapında artmaya devam etmektedir [15].

SONUÇ

Mide kanseri çok eski bir hastalık olup histolojik ve patofizyolojik bilgi eksikliği nedeniyle geçmiş uygarlıklar tarafından tam olarak tanınmamıştır. Rönesans'tan itibaren, tüm dünyada çok sayıda kaydedilen bilimsel keşif, mide kanserinin gelişimine neden olabilecek patofizyolojik mekanizmalar hakkında bilgilerimizi arttırmıştır. Gerek modern tanı ve tedavi araçlarının mevcudiyeti ve gerekse bilimsel alanlardaki ilerlemeler sayesinde olası mide kanserini erken tespit etme ve daha az invaziv girişimlerle binlerce kurbanı öldüren bu korkunç malign hastalığını tedavi etme olanakları açısından geçmişe göre çok daha iyi durumdayız. Mide kanserli hastalara uygun bir yaklaşımın yönetimi için birçok tıbbi alandaki uzmanlar (gastroenterologlar, cerrahlar, onkologlar, farmakologlar, vb.) arasında sürekli ve sinerjik bir işbirliğine bu gün olduğu gibi gelecekte de ihtiyaç duyulacağı muhakkaktır.

KAYNAKLAR

1. Topi S, Santacrose L, Bottalico L, Ballini A, Inchingolo AD, Dipalma G, et al. Gastric cancer in history: A perspective interdisciplinary study. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 1 [cited 2021 Jun 8];12(2):264.
2. Zhuntova G V., Azizova T V., Grigoryeva ES. Risk of stomach cancer incidence in a cohort of Mayak PA workers occupationally exposed to ionizing radiation. Akiba S, editor. *PLoS One*. 2020 Apr 15;15(4):e0231531.
3. Organization WH. WHO REPORT ON CANCER SETTING PRIORITIES, INVESTING WISELY AND PROVIDING CARE FOR ALL 2020 WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. 2020 [cited 2021 Mar 7].
4. Hajdu SI. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*. 2011 Mar 1;117(5):1097-102.
5. The Edwin Smith surgical papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes. University of Chicago Press; 1930. (The University of Chicago Oriental Institute publications).

6. Nunn J. Ancient egyptian medicine. In University of Oklahoma Press Amazon.co.uk; 2002.
7. Santacroce L, Charitos I, Topi S, Bottalico L. The Alcmaeon's School of Croton: Philosophy and Science. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Feb 15; 7(3): 500-503. 2019;500-3.
8. Santoro E. The history of gastric cancer: legends and chronicles. Gastric Cancer. 2005;8:71-4.
9. secoli DG-M nei, 1995 U. Hippocratic medicine and the treatise *Airs, waters and places*. A short history of the beginnings and influence of a scientific error. *medicinaneisecoli.it*. 1995;7:425-433.
10. Santacroce L, D'Agostino D, Charitos IA, Bottalico L, Ballini A. A short review about electrophysiology and bioimpedance: History and perspectives. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2018;9(11):587.
11. Floch P, Mégraud F, Lehours P, Crabtree JE, Wessler S. toxins *Helicobacter pylori* Strains and Gastric MALT Lymphoma. *mdpi.com*. 2017 [cited 2021 Jun 24];9:132.
12. Polimeno L, Barone M, Mosca A, Viggiani MT, Leo A Di, Debellis L, et al. Gut Microbiota Imbalance is Related to Sporadic Colorectal Neoplasms. A Pilot Study. *Appl Sci*. 2019 [cited 2021 Jun 24];9:5491.
13. Liang W, Yang Y, Wang H, Wang H, Yu X, Lu Y, et al. Gut microbiota shifts in patients with gastric cancer in perioperative period. *ncbi.nlm.nih.gov*. [cited 2021 Jun 24];98:98, e16626.
14. Hatta W, Gotoda T, Koike T, Masamune A. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2020 Jan 11;32(2):180-90.
15. Honda M, Hiki N, Kinoshita T, Yabusaki H, Abe T, Nunobe S, et al. Long-term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery for Clinical Stage I Gastric Cancer. *Ann Surg*. 2016 Aug;264(2):214-22.

MİDE KANSERİNDE KONVANSİYONEL VE YENİ CERRAHİ YÖNTEMLER

Conventional And New Surgical Methods In Gastric Cancer

Muhammed Gömeç

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD

ORCID ID: 0000-0002-9127-3201

ÖZET

Mide kanseri, kötü prognoza sahip yaygın bir malignitedir. Tedavi için en önemli seçenek cerrahi yaklaşımdır. İlerleyen cerrahi ve endoskopik tekniklerin yanında radyoterapi, adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi tedavilerinde sağlanan gelişmelere rağmen yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olması nedeni ile ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Günümüzde halen kullanılmaya devam eden geleneksel cerrahi yöntemler, güncel cerrahi teknikler ile kombine edilerek mide kanserinin cerrahi tedavisinde farklı yaklaşımlara imkân sağlamıştır. Bu bölümde, ciddi teknolojik ilerlemeler ve güncel cerrahi yöntemlerdeki ihtiyaçlar göz önünde bulundurularak, mide kanserinin cerrahi tedavisiyle ilgili gelecek öngörüsünün irdelenmesi amaçlandı. Bu kapsamda öncelikle erken mide kanseri kapsamının genişlemesi ve endoskopik tekniklerin ilerlemesi önemlidir. Özellikle cerrahide çıkarılması gereken spesmen hacminin minimize edilmesi bir diğer önemli hedeftir. Bu kapsamda temiz cerrah sınır genişliği, çevre organ diseksiyonu gereksinimi ve lenf nodu diseksiyonu gerekliliği gibi etkenler ciddi öneme sahiptir. Medikal onkolojide elde edilecek gelişmeler sonucu gelecekte minimal cerrahi rezeksiyon hacmine ulaşılabilir. Tüm bu gelişmelere ek olarak laparoskopik ve robotik cerrahilerde ulaşılacak teknoloji, daha güvenilir ve daha az rezeksiyon hacmini sağlayan minimal invaziv yöntemleri ön plana çıkartacaktır. Özellikle mikrorobot ve biyo-hibrit mikrorobot teknolojileri mide kanseri tedavisinin birçok aşamasına yön verebilecektir. Mide kanseri tedavisinde tüm bu convansiyonel ve güncel tedavi yöntemleri, teknoloji-deki hızlı gelişmeler ve güncel bilimsel çalışmalar ışığında yorumlandığında; mide kanseri cerrahisinde geleceğin ciddi değişimler getireceği öngörülebilir bir gerçektir.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi tedavi; Gelecek; Güncel; Konvansiyonel; Mide kanseri.

ABSTRACT

Gastric cancer is a common malignancy with a poor prognosis. The most important option for treatment is the surgical approach. Despite the advances in radiothe-

rapy, adjuvant and neoadjuvant chemotherapy treatments as well as advanced surgical and endoscopic techniques, it continues to be a serious public health problem due to its high mortality and morbidity. Conventional surgical methods, which are still in use today, have been combined with current surgical techniques, allowing different approaches in the surgical treatment of gastric cancer. In this study, it was aimed to examine the future prediction of the surgical treatment of gastric cancer, taking into account the serious technological advances and the needs of current surgical methods. In this context, it is important to expand the scope of early gastric cancer and to advance endoscopy techniques. Minimizing the volume of specimen that needs to be removed, especially in surgery, is another important goal. In this status, factors such as clean surgical margin distance, the need for peripheral organ dissection and the necessity of lymph node dissection are of serious importance. As a result of the developments to be achieved in medical oncology, minimal surgical resection volume can be achieved in the future. In addition to all these developments, the technology to be achieved in laparoscopic and robotic surgeries will highlight minimally invasive methods that are more reliable and provide less resection volume. In particular, microroboc and bio-hybrid micro-robot technology will guide many stages of treatment. When all these conventional and current treatment methods in the treatment of stomach cancer are interpreted in the light of rapid developments in technology and current scientific studies; It is a predictable fact that the future will bring serious changes in gastric cancer surgery.

Keyword: Conventional; Current; Future; Gastric cancer; Surgical treatment.

GİRİŞ

Mide kanseri yüksek morbidite ve mortaliteye neden olarak dünya çapında önemli bir kanser türü olmaya devam etmektedir. Mide kanseri dünya genelinde tespit edilen en sık görülen beşinci kanserdir ve tüm kanser ölümlerinin %7,7'sinden sorumludur [1]. Günümüzde mide kanserini tespit edecek rutin kullanıma girmiş bir tarama yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle mide kanserinin tanısında gecikmeler olmaktadır. Bu gecikmeler nedeniyle hastaların çoğunluğu (>%70) ilerlemiş mide kanserine bağlı hastanelere başvurmaktadır [2]. Erken tanı oranının düşük olması nedeni ile mide kanseri tedavisinde cerrahi önemli bir role sahiptir. Gastrik kanser tedavisinde radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi gibi yöntemlerin hızla gelişmesine rağmen, mide kanseri için en önemli tedavi cerrahi rezeksiyon olmaya devam etmektedir[3]. Neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tedavileriyle birlikte tam tümör rezeksiyonu ve uygun lenf nodu diseksiyonunun mide kanserli hastalarda mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [4].

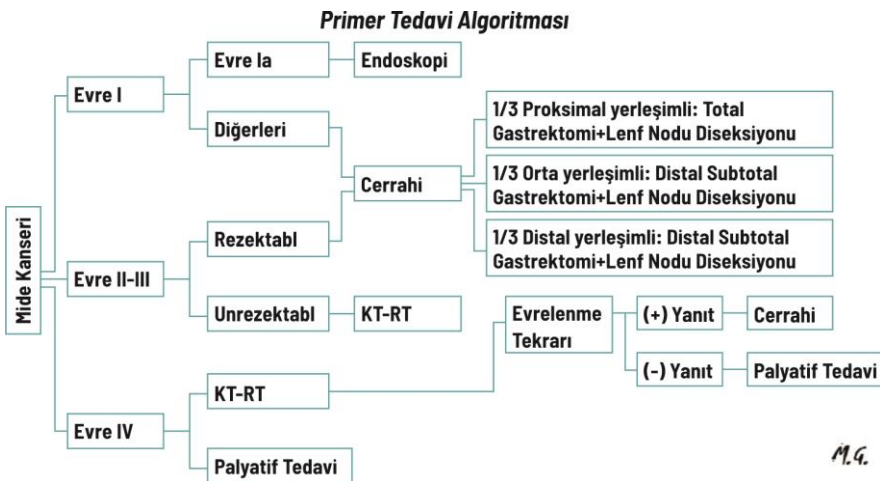
Mide kanseri cerrahisinde kitlelerin bulunduğu yere ve evresine göre total gastrektomi, subtotal gastrektomi, roux-en-y gastrojejunostomy, Billroth 1-2 gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu cerrahi yöntemlerin uygulanmasında ise konvansiyonel yöntemlerin yerine laparoskopik ve robotik cerrahi tekniklerde uygulanmaktadır. Mide kanserinin te-

davisinde konvansiyonel cerrahi yöntemleri, laparoskopik cerrahi yöntemleri ve robotik cerrahi yöntemleri karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur [5, 6]. Ancak tüm bu cerrahi gelişmelere rağmen, mortalite oranı halen yüksektir. Bu nedenle tüm kanser tedavilerinde olduğu gibi mide kanseri de tedavisinde de birçok çalışma yapılmaya devam edilmektedir. Bu bölümde mide kanserinin cerrahi tedavisinde konvansiyonel yöntemler ve günümüzde kullanılan yeni cerrahi yöntemler incelenmekte ve gelecekte mide kanseri cerrahi tedavisinde olası değişikliklerden bahsedilmektedir.

Mide Kanseri Tedavisinde Cerrahi Yaklaşım:

Mide kanseri tedavisinde ilk aşamada hastalığın cerrahiye uygunluğu ve evresi değerlendirilir. Midenin malign tümörleri genellikle ileri evrede tespit edilirler. Ancak erken evrede tespit edilmesi halinde mide kanserlerine endoskopik müdahale imkanı mevcuttur [7]. İleri evre mide kanserlerinde ilk olarak tümörün rezeksiyona uygunluğu incelenir. Rezeksiyon uygun hastalarda iki tedavi yöntemi benimsenmektedir. Bunlar gastrektomi öncesi neoadjuvan kemoterapi veya primer cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapidir. Unrezektabl mide kanserlerinde ise son zamanlarda sistemik kemoterapiyi cerrahi ile birleştirmenin önemini ortaya koyan birçok araştırma bulunmaktadır. Son çalışmalar göz önüne alındığında, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin artan kullanımı ile mide kanseri tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar ortaya çıkmıştır (Şekil 1). Tüm bu gelişmelere rağmen mide kanseri tedavisinde istenilen seviyeye ulaşılamamıştır [8].

Mide kanserinin cerrahi tedavisinde, optimum rezeksiyon hacmi, güvenli rezeksiyon sınırı ve alınan lenf nodu sayısı gibi önemli hususlar hastanın tedavisindeki başarı için önemli faktörlerdir. Mide kanserinin cerrahi tedavisinde hastanın profili göz önünde bulundurularak uygun bir algoritma izleyerek daha iyi sonuçlar elde edilir (Şekil 1).



Şekil 1: Mide kanseri primer tedavi algoritması.

Gastrik Rezeksiyon Hacmi:

Mide kanserleri genellikle iki topografik bölgede sınıflandırılır. Bunlar cardia (üst mide) ve noncardia (alt mide) tümörleridir. Bu ayrımın nedeni karsinogenez ve epidemiyolojik farklılıklardır. Noncardia tümörlerinin etkeni olarak kronik helicobakter pylori enfeksiyonu ön plana çıkarken, cardia tümörlerinde ise alkol, tütün tüketimi ve beslenme alışkanlıkları ön plana çıkmaktadır [9, 10]. Cardia tümörlerinde temiz cerrahi sınır elde edilebilmesi için total gastrektomiye ek olarak distal özofagus rezeksiyonunda dâhil edilebilir. Ayrıca rezeksiyona D2 lenf nodu diseksiyonun eklenmesi sağ kalıma katkı sağlamaktadır. ABD, Japonya, Güney Kore ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Dernekleri onkolojik cerrahi kılavuzlarında, ileri evre mide kanserlerinin cerrahi tedavisinde D2 lenf nodu diseksiyonu standart bir prosedür olarak önerilmektedir [3, 11]. Noncardia tümörlerinde ise genellikle subtotal gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu uygulanmaktadır. Rezeksiyon sınırını belirlemede cerrahi sınır önemlidir. Amaç en az 5-6 cm proksimal ve 2 cm distal cerrahi sınır sağlanmasıdır. Günümüzde 5-6 cm'lik proksimal cerrahi sınır uygulaması birçok geleneksel kılavuzda yer alsa da, bazı çalışmalarda ileri evre mide kanserlerinde proksimal cerrahi sınırın genişliğinin prognozda etkisinin olmadığı gösterilmiştir [12].

Mide Kanserinin Cerrahi Tedavisinde Konvansiyonel ve Yeni Yöntemler:

Mide kanseri tedavisinde önemli bir adım olan cerrahide son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu radikal prosedürde mide, çevre organlar ve lenf nodlarının diseksiyonu ve diseksiyon sonrası rekonstrüksiyon aşamaları önemlidir. Bu işlemlerin herhangi bir basamağında problem yaşanması halinde morbidite ve mortaliteyle sonuçlanan durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu olumsuz durumların önüne geçmek için her geçen gün yeni üretilen medikal malzemeler ve teknolojik ürünlerle cerrahi teknikler daha güvenli hale getirilmeye çalışılmaktadır.

Günümüzde sık kullanılan açık ve kapalı cerrahide ciddi kolaylık sağlayan ürünlerden bir tanesi Ligasure teknolojisidir. Bu teknoloji bipolar elektrokoagülasyon ilkesine dayanır ve cerrahi esnasında kan kaybını ve ameliyat süresini önemli ölçüde azaltır [13]. Bu ürün geleneksel olarak vasküler yapıları bağlama yönteminden birçok cerrahi uzaklaştırırsa da seçili vaka ve seçili alanlarda halen konvansiyonel yöntemler uygulanmaktadır. Dikkati çeken ve mide kanseri cerrahi tedavisinde sık kullanılan bir diğer yeni ürün ise stapler teknolojisidir. Staplerler; subtotal gastrektomiden sonra yapılan gastrojejunostomi, total gastrektomiden sonra yapılan özofagojejunostomi ve diğer anastomozlarda klasik sütürasyon tekniklerinin yerine sık kullanılır hale gelmiştir. Cerrahi süresini kısaltma ve güvenli anastomoz sağlama gibi faydaları olan staplerler her geçen gün farklı ve yeni teknolojilerle karşımıza çıkmaktadır [14]. Stapler teknolojisi hem açık cerrahi yöntemlerde hem de kapalı cerrahi yöntemlerde günümüzde güvenle kullanılmaya devam edilmektedir. Bu örneklerin dışında doku yapıştırıcılar, kanama durdurucular ve klipsler gibi birçok ürün konvansiyonel cerrahi yöntemlere katkı sağlamak amacıyla üre-

tilmiş ve günümüzde kullanılmaktadır. Ancak tüm bu yeni teknolojilere rağmen birçok konvansiyonel cerrahi yöntem halen tam olarak terk edilmemiştir.

Geçmişte kullanımı daha sınırlı olan minimal invaziv cerrahi teknikler günümüzde mide kanseri cerrahisinde de kullanılmaya başlanmıştır [15]. Laparoscopy assisted gastrectomy (LAG) günümüzde gastrik kanser tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak LAG konusunda yapılan çalışmalarda, cerrahların bazı teknik zorluklarla karşılaştıkları bildirilmiştir. Sınırlı alet hareket aralığı, el titremesinin amplifikasyonu, iki boyutlu görüntüleme ve cerrahlar için zorlayıcı pozisyonlar başta olmak üzere geleneksel laparoskopik cerrahi ile ilişkili bazı sınırlamalar ve dezavantajlar mevcuttur [16]. Bu olumsuzluklara uzun öğrenme eğrisinin de eşlik etmesi sonucu, prosedür klinik pratikte daha geniş uygulama alanı bulamamıştır [17]. 2D laparoskopik tekniğinde yaşanan bu olumsuzlukların bir kısmının ortadan kaldırılabilmesi için 3D laparaskopi tekniği günümüzde kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan bir çalışmada 3D teknolojisi kullanılarak yapılan laparoskopik gastrektominin cerrahi süreyi kısaltmadığı ancak kanama miktarını azalttığı bildirilmiştir [18]. LAG'da yaşanan bu dezavantajlar nedeniyle çok daha kompleks bir teknolojiye sahip olan Da Vinci Cerrahi sistem ile alternatif bir minimal invaziv cerrahi yöntem olan Robot-assisted gastrectomy (RAG) uygulanmaya başlanmıştır. LAG ve RAG cerrahi yöntemlerini karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur [19]. Da Vinci robot cerrahi sistemleri (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, ABD), ameliyat alanının yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu, on kat büyütülmüş görüntüsünü sağlar. Ayrıca daha geniş manevra kabiliyeti, daha hassas yapısı ve daha az titreşim sağlaması avantajlarından bir kısmıdır. Bu avantajlar sayesinde cerrahların geleneksel laparoskopik yöntemlerde yaşadığı bazı sınırlamalarının üstesinden gelmelerine yardımcı olmaktadır [15]. Da Vinci Robotik Cerrahide de dezavantajlar mevcuttur. Özellikle maliyet yüksekliği, öğrenmedeki zorluk ve prosedürdeki karmaşıklık bu dezavantajların başında gelmektedir [20]. Robotik cerrahi günümüzde özellikle rektum ve prostat cerrahilerinde daha ön plana çıksa da gastrik kanser tedavisinde de kullanım alanını arttırmaya devam etmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, yeni teknolojilerin ve yeni tekniklerin gelecekte bizi beklediğini görmekteyiz.

Mide Kanserinin Cerrahi Tedavisinde Gelecek Öngörüsü:

Mide kanserinin cerrahi tedavisinin geleceğine yön verecek iki ana unsur olacaktır. Bunlardan ilki yeni çıkacak onkolojik tedavilerle cerrahiden beklentilerin azalmasıdır. Bir diğer unsur ise yeni teknolojiler ve yeni cerrahi teknikler ile daha az diseksiyon alanı, daha minör ve daha güvenilir cerrahinin geliştirilmesidir.

Günümüzde erken evre mide kanserlerinde gastrik tümör invazyon derinliğini ölçerek güvenli endoskopik rezeksiyon yapılabilir [7]. Endoskopi teknolojisinde yaşanacak gelişmeler ile erken evre mide kanserlerinin tedavisinde kullanılan endoskopinin daha geniş kullanım alanı kazanması sağlanabilir.

İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde D2 lenf nodu diseksiyonunun mortalite-morbiditeyi arttırdığı ve bazı cerrahi zorluklara neden olduğu birçok çalışmada bildiril-

miştir [21]. Ayrıca proksimal ve distal temiz cerrahi sınır genişliğinin seçili vakalarda cerrahi zorluklara neden olduğu bilinmektedir. Günümüzde geleneksel kılavuzlarda cerrahi rezeksiyonda 5-6 cm'lik proksimal, 2 cm distal cerrahi sınır uygulamasının yeni çalışmalarda ileri evre mide kanserlerinde prognozda etkisinin olmadığı gösterilmişlerdir [12]. Özellikle cerrahi dışı onkolojik tedavi seçeneklerindeki yaşanacak gelişmelerle lenf nodu rezeksiyonu, dalak gibi çevre organların rezeksiyonu ve geniş temiz cerrahi sınır gereksinimi gibi düşük cerrahi rezeksiyon hacminin önündeki engeller gün geçtikçe azalacaktır. Özellikle inoperabl kabul edilen birçok vaka, yaşanacak gelişmeler sayesinde cerrahi rezeksiyon şansı bulacaktır. Bu sayede küratif tedavi çok daha geniş hasta grubunda elde edilebilecektir.

Gastrik kanserlerin tedavisinde kullanımı gün geçtikçe artan LAG ve RAG cerrahi yöntemlerinde dokunun sertliğinin ve palpasyonda verdiği hissin cerraha istenilen düzeyde aktarılamaması önemli eksikliklerden birisidir. Bu cihazlara eklenecek farklı teknolojilerle cerraha dokunun tipini ve özelliğini daha ayrıntılı olarak aktaran yenilikler eklenebilir. Günümüzde özellikle cerrahi alanda bulunan Vasküler yapıları ve diğer dokuların özelliklerini tespit etmeye çalışan teknolojiler olsa da istenilen düzeyde değildi. Bu alandaki yaşanacak gelişmeler Diseksiyon alanını daha güvenli hale getirecektir. Ayrıca rezeksiyon alanının genişliğine yön verebilecek lenf nodu pozitifliği gibi bilgilerin tespiti, güvenli bir cerrahi için operatöre ciddi katkılar sağlayacaktır.

Robot teknolojisinde yaşanacak gelişmelerle, dışardan kontrolü yapılabilen, öğretilmiş görevleri yerine getirebilen, yapay zeka ile geliştirilebilen ve biyolojik unsurlarla desteklenebilen mikrorobotların üretilmesi muhtemeldir [22]. Bu robotlardan bazı cerrahi girişimlerin yanı sıra doku odaklı kemoterapi, lokal radyoterapi, tedaviye yön verecek tümör işaretlemeleri ve tümör ablasyonu gibi birçok noktada faydalanılabilecektir. Son yıllarda birçok araştırmacı mikrorobot teknolojisiyle ilgili çalışmalar yapmaktadır. Geleceğin teknolojilerinde ve kanser tedavisinde yer alabileceğini düşündüğümüz bu teknolojinin en büyük problemlerinden birisi de enerji kaynağıdır. Bu sorunun aşılmasında Biyohibrit mikrorobotların kullanılabileceği tahmin edilmektedir [23]. Bakteri ve virüs gibi birçok biyolojik materyal bu teknolojiye kullanılabilir. Bakterilerin tümörlere tedavi için kullanılacak mikro yapıları iletmek için taşıyıcı olarak kullanma fikri Bakteriobotlarla ilgili çalışmaların önünü açmıştır [24, 25]. Bu biyolojik yapılara (Bakteri, virüs...) taşınacak ürünün adaptasyonu, hedefe yönlendirilmesi gibi birçok zorluk bu çığır açıcı teknolojinin önünde engel gibi görünse de, geleceğin gizemli dünyasında tüm bu engellerin aşılabacağı öngörülebilir.

SONUÇ

Mide kanserinin tedavisinde günümüzde cerrahinin payı büyüktür. Mide kanseri tedavisinin cerrahi yaklaşımında ortaya çıkacak yenilikler iki açıdan incelenebilir. Bunlardan ilki tedavinin cerrahi dışı basamaklarında ortaya çıkabilecek gelişmeler neticesinde, cerrahiden beklentinin azalmasıdır. Bu sayede rezeksiyon hacmi azaltılarak daha

düşük morbidite ve mortalite oranı elde edilecektir. Diğer bir etken ise cerrahi tekniklerde ortaya çıkabilecek yeniliklerdir. Bu aşamada ise yeni ürünler ve global klinik tecrübeler ön plana çıkmaktadır. Tüm etkenler ışığında mide kanserinin cerrahi tedavisi geçmişten günümüze birçok defa değişime uğramıştır. Rezeksiyon teknikleri, anastomoz teknikleri ve cerrahi basamaklarda ki birçok ayrıntı zaman içerisinde değişime uğramıştır. Bu değişimlerde kimi zaman yeni teknikler ön plana çıkarken kimi zamanda yeni teknolojiler ön plana çıkmıştır. Tüm bu değişikliklere rağmen convansiyonel yöntemlerin bir kısmı halen tam olarak terkedilmemiştir. Günümüzde yeni cerrahi yöntemler, konvansiyonel yöntemlerle uyum halinde kullanım yoluna gidilmiştir. Laparoskopik ve robotik teknolojilerde yaşanacak gelişmelerin yanında, üretilecek yeni cihaz ve ürünlerin cerrahide kullanılması ile beraber, gelecekte bizleri farklı cerrahi yaklaşımların beklediğini öngörmek zor değildir.

KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Digklla, A. and A.D. Wagner, Advanced gastric cancer: current treatment landscape and future perspectives. World journal of gastroenterology, 2016. 22(8): p. 2403.
3. Tan, Z., Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. Med Sci Monit, 2019. 25: p. 3537-3541.
4. Aoyama, T., et al., Early results of a randomized two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of cisplatin/S-1 and docetaxel/cisplatin/S-1 as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. Ann Oncol, 2017. 28(8): p. 1876-1881.
5. Zhang, Z., et al., Meta-analysis of the efficacy of Da Vinci robotic or laparoscopic distal subtotal gastrectomy in patients with gastric cancer. Medicine (Baltimore), 2021. 100(34): p. e27012.
6. Ojima, T., et al., Comparison of short-term surgical outcomes using da Vinci S, Si and Xi Surgical System for robotic gastric cancer surgery. Scientific Reports, 2021. 11(1): p. 11063.
7. Zhu, Y., et al., Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy, 2019. 89(4): p. 806-815.e1.
8. Ilson, D.H., Advances in the treatment of gastric cancer. Current Opinion in Gastroenterology, 2018. 34(6): p. 465-468.
9. Plummer, M., et al., Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. International journal of cancer, 2015. 136(2): p. 487-490.
10. Clinton, S.K., E.L. Giovannucci, and S.D. Hursting, The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. The Journal of nutrition, 2020. 150(4): p. 663-671.

11. Degiuli, M., et al., Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World journal of gastroenterology*, 2016. 22(10): p. 2875.
12. Kim, A., et al., Optimal proximal resection margin distance for gastrectomy in advanced gastric cancer. *World journal of gastroenterology*, 2020. 26(18): p. 2232-2246.
13. Lee, W.-J., et al., Randomized clinical trial of Ligasure™ versus conventional surgery for extended gastric cancer resection. *British Journal of Surgery*, 2003. 90(12): p. 1493-1496.
14. Fujimoto, S., et al., Stapled or manual suturing in esophagojejunostomy after total gastrectomy: A comparison of outcome in 379 patients. *The American Journal of Surgery*, 1991. 162(3): p. 256-259.
15. Liu, H.-B., et al., Robotic versus conventional laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*, 2018. 55: p. 15-23.
16. Kim, M.-C., G.-U. Heo, and G.-J. Jung, Robotic gastrectomy for gastric cancer: surgical techniques and clinical merits. *Surgical endoscopy*, 2010. 24(3): p. 610-615.
17. Obama, K., et al., Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer*, 2018. 21(2): p. 285-295.
18. Zheng, C.-H., et al., Comparison of 3D laparoscopic gastrectomy with a 2D procedure for gastric cancer: A phase 3 randomized controlled trial. *Surgery*, 2018. 163(2): p. 300-304.
19. Hyun, M.H., et al., Robot versus laparoscopic gastrectomy for cancer by an experienced surgeon: comparisons of surgery, complications, and surgical stress. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20(4): p. 1258-65.
20. Kim, M.S., et al., Comprehensive Learning Curve of Robotic Surgery: Discovery From a Multicenter Prospective Trial of Robotic Gastrectomy. *Annals of Surgery*, 2021. 273(5): p. 949-956.
21. Coburn, N., et al., Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 2018. 63: p. 104-115.
22. Lee, H., et al., Preliminary study on alginate/NIPAM hydrogel-based soft microrobot for controlled drug delivery using electromagnetic actuation and near-infrared stimulus. *Biomedical microdevices*, 2018. 20(4): p. 1-9.
23. Lin, Z., T. Jiang, and J. Shang, The emerging technology of biohybrid micro-robots: a review. *Bio-Design and Manufacturing*, 2021.
24. Park, S.J., et al., New paradigm for tumor theranostic methodology using bacteria-based microrobot. *Scientific reports*, 2013. 3(1): p. 1-8.
25. Cho, S., et al., Development of bacteria-based microrobot using biocompatible poly (ethylene glycol). *Biomedical microdevices*, 2012. 14(6): p. 1019-1025.

MİDE KANSERİNİN MOLEKÜLER SINIFLAMASI VE GEN TERAPİSİ

Molecular Classification of Gastric Cancer and Gene Therapy

Malik Ejder Yıldırım

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD

ORCID ID: 0000-0003-4386-1583

ÖZET

Gastrik kanser, hem moleküler bir zemini ve immünogenetik değişkenleri, hem de çevresel tetikleyicileri olabilen multifaktöriyel bir malignitedir. Bu kanser türü çoğu kez sporadik olmakla birlikte, bir kısmı familyal yatkınlıkla ilişkilidir. The Cancer Genome Atlas (TCGA), hastalığın seyri, sağ kalım ve adjuvan kemoterapiye verilecek yanıtın belirlenmesinde önem arz eden bir moleküler sınıflama ortaya çıkarmıştır. Sağ kalım açısından en iyi prognoza sahip Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif tümörler, mikrosatellit instabilite yüksek tümörler (MSI-H), diffüz histolojik varyantlarla ilişkili genomik olarak stabil (GS) gastrik kanserler ve belirgin anöploidi ve reseptör tirozin kinazların fokal amplifikasyonunu gösteren kromozomal instabil tümörler (CIN) bu sınıflamanın başlıca unsurlarıdır. Genomik olarak stabil gastrik tümörler en kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Kanser, etiyolojisi ve patogenezi itibarıyla genetik bir hastalıktır. Bu bağlamda, bir çok kanserde olduğu gibi mide kanserinde de gen tedavisi amacıyla sitotoksik gen terapisi (inaktif bir ön ilacı, malign hücrelerde sitotoksik bir moleküle dönüştüren genlerin verilmesi), antisens tedavi (antisens oligonükleotidlerle gen ekspresyonunun değiştirilmesi), epigenetik tedavi, gen susturma (onkogen ekspresyonunun spesifik downregülasyonu), antianjiyogenik tedavi ve immünogenetik terapi (antitümör bağışıklığını uyarmak için pro-inflamatuar genlerin tümör hücrelerine aktarılması) gibi bir dizi yöntem uygulanmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapinin tümör üzerindeki etkisini arttırmak ve bu tür tedavilerin toksik etkilerini baskılamak için genetik materyallerin kullanılması da gen terapisinin amaçları arasında yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antisens; Epstein-Barr virüsü; Gen terapi; İmmünogenetik; Mide kanseri

ABSTRACT

Gastric cancer is a multifactorial malignancy that may have both a molecular basis and immunogenetic variants as well as environmental triggers. Although this type of

cancer is mostly sporadic, some of them are associated with familial predisposition. The Cancer Genome Atlas (TCGA) has revealed a molecular classification that is important in determining the course of the disease, survival and response to adjuvant chemotherapy. Epstein-Barr virus (EBV) positive tumors with the best prognosis for survival, tumors with high microsatellite instability (MSI-H), genomic stable (GS) gastric cancers associated with diffuse histological variants and chromosomally unstable tumors (CIN) showing marked aneuploidy and focal amplification of receptor tyrosine kinases are the main elements of this classification. Genomically stable gastric tumors have been associated with the worst prognosis. Cancer is a genetic disease in terms of its etiology and pathogenesis. In this context, a series of methods such as cytotoxic gene therapy (delivery of genes that convert an inactive prodrug to a cytotoxic molecule in malignant cells), antisense therapy (altering gene expression with antisense oligonucleotides), epigenetic therapy, gene silencing (specific downregulation of oncogene expression), antiangiogenic therapy and immunogenetic therapy (transfer of proinflammatory genes to tumor cells to stimulate antitumor immunity) are applied for the genetic treatment in gastric cancer as in many cancers. The use of genetic materials to increase the effect of chemotherapy and radiotherapy on the tumor and to suppress the toxic effects of such treatments is also among the aims of gene therapy.

Keywords: Antisense; Epstein-Barr virüs, Gastric cancer; Gene therapy; Immunogenetics

GİRİŞ

Mide kanseri, hem çevresel hem de genetik olmak üzere birçok unsurun etkisiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Mide kanserlerinin büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır ve Lauren sınıflandırmasına göre intestinal, diffüz ve miks tiplere ayrılabilir [1]. Gastrik kanserler çokluk sporadik olmakla birlikte, bir kısmı familial bir kümeleme gösterir [2]. Mendel kalıtım paternine sahip kalıtsal mide kanserleri tüm mide kanserlerinin % 3'ünden daha azını oluşturmaktadır. Herediter diffüz gastrik kanser (HDGC), Cadherin 1(CDH1) gen mutasyonlarından kaynaklanan, en bilinen familial gastrik kanserdir [3]. Mide kanseri, moleküler zemini ve immünogenetik heterojenitesi itibarıyla kompleks bir malignitedir. Gastrik kanserlerin hem immünolojik, hem de moleküler temelde yapılan klasifikasyonları, önemli farklılıklar içermekle birlikte hem hastaların kategorize edilmesi, hem de hedeflenen tedavi seçenekleri açısından aydınlatıcı olmaktadır. Mide kanserinin genomu ve proteomu, moleküler alt tipleri ortaya çıkarmak ve patolojik yolları ve potansiyel terapötik hedefleri belirlemek için kapsamlı bir şekilde etüt edilmiştir. The Cancer Genome Atlas (TCGA) gastrik kanserler için moleküler bir sınıflama yapmış olup, neticede bu sınıflamada yer alan alt tipler, hastalığın seyri ve sağkalım sonuçları ile standart adjuvan kemoterapiye yanıtın belirleyicileri olabilir.

İlk grupta aşırı DNA hipermetilasyonunun görüldüğü Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif tümörler gelmektedir. EBV subtipi, hem rekürrens olmaması, hem de genel sağ ka-

lim açısından en iyi prognoza sahip gruptur. İkinci grubu onkojenik sinyal proteinlerini kodlayan genlerin mutasyonları dahil olmak üzere yüksek mutasyon oranları ve hipermetilasyon (MLH1 promotöründe hipermetilasyon dahil) gösteren mikrosatellit instabilite tümörleri oluşturmaktadır. Üçüncü grup diffüz histolojik varyantlar açısından zengin olan genomik olarak stabil tümörlerdir. Bu grup en kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Dördüncü ve son alt tip, belirgin anöploidi ve reseptör tirozin kinazların fokal amplifikasyonunu gösteren kromozomal instabiliteye sahip tümörler (CIN) olmaktadır [4].

Epstein - Barr virüsü, değişik kanser türlerinin gelişiminde nedensel bir ajan olan yaygın bir insan herpes virüsüdür. EBV, nazofaringeal karsinom için temel bir patojenik faktör olmakla birlikte, bu etkenle enfeksiyonun T hücreli lenfoma ve EBV(+) mide kanseri gelişimi ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir [5]. EBV(+) gastrik kanserler olguların yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır [6] ve DNA hipermetilasyonu, yüksek sıklıkta PIK3CA (hücre proliferasyonu için sinyal yolağının düzenlenmesinde görevli bir gen) mutasyonları ve PD-L1 / PD-L2 (bağışıklık sistemini baskılayan moleküller) aşırı ekspresyonu ile karakterize edilir [7,8]. EBV(+) mide kanserleri, geleneksel olarak viral nükleik asit için uygulanan insitu hibridizasyon yöntemiyle tanımlanır. Bununla birlikte, genom dizileme olası bir alternatiftir ve EBV(+) mide tümörleri, genomik tabanda viral dizilerin ölçülmesiyle doğru bir şekilde tespit edilebilir. Tümör proteini p53 veya p53 geni (tümör supresör gen), mide kanseri oluşumu ile yakından bağlantılıdır ve birçok çalışma, EBV enfeksiyonunun p53 metilasyonu ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. P53 düzeyleri ve EBV pozitifliği arasında negatif bir korelasyon görülmüştür. EBV, B lenfositleri ve oral epitel hücrelerini enfekte ederek sindirim sistemine inip epitel yapıyı etkilemekte veya midede B lenfositlerinde bir şekilde reaktif olup epitel hücrelerini enfekte etmektedir. İnsan vücudunda kuluçka dönemine girdikten sonra EBV, konakçı genomun metilasyonunu (tümör supresör genlerin baskılanması), anormal gen ekspresyonunu (onkogenik aktivite), enfekte mide epitel hücrelerinde bir tümör mikro ortamının oluşumunu ve mide kanserinin başlamasını ve gelişmesini sağlar. EBER, BARF-0, EBNA-1 ve LMP2A gibi latent EBV gen ürünleri EBV ilişkili gastrik kanser sürecinde önemli bir aşama olan E-cadherin (tümör supresör) ekspresyonunun azalmasında etkili olurlar (genomik kayıp). E-cadherin aracılı adhezyon kaybı, iyi huylu lezyonlardan invaziv, metastatik kansere geçiş açısından önem arz eder [9]. EBV gen ürünleri latent dönemde yüksek oranda eksprese edilir ve viral replikasyonda önemli rol oynarlar. EBNA-1, EBV latent enfeksiyonu için önemli bir moleküldür ve EBV'nin konakçı hücre kromozomuna bağlanmasına yardımcı olur [10]. Bu yapı DNA hasarına karşı hücresel yanıtı zayıflatabilir. LMP2A, transformasyon sürecine aracılık etmek için PI3K/AKT yolunu (büyüme-gelişmeyi destekleyen sinyal yolağı) aktive eder ve hücre transformasyon işleminde önemli bir rol oynar[11]. LMP2A aynı zamanda, bir tümör supresör olan PTEN geninin promotör metilasyonu ile da (inaktivasyon) ilişkilidir. Bu bulgular, LMP2A'nın EBV ilişkili gastrik karsinom gen terapisi için potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir.

MikroRNA'lar (miRNA) ve DNA metilasyonunun EBV(+) mide kanseri üzerinde önemli etkileri vardır. EBV, miRNA'ları eksprese ettiği bilinen ilk insan virüsüdür. EBV genomu, viral ve insan genlerinin ekspresyonunu düzenleyen 40'tan fazla miRNA'yı kodlayan iki bölge içerir. Çalışmalar, EBV miRNA'larının bağışıklık yanıtını, antijen sunumunu ve T ve B hücreleri arasındaki iletişimi etkilediğini göstermektedir. Mesela, EBV-miRNA-BART11'in upregülasyonu, mide karsinomunun hem dokularında hem de hücre dizilerinde forkhead box protein P1'in (FOXP1) downregülasyonuna yol açabilir. FOXP1'in downregülasyonu, kanser hücrelerinde interlökin 1 β (IL-1 β), IL-6 ve 1L-10 sekresyonunu tetikler ve bu da gastrik kanser hastalarında kötü prognoza (zayıf sağ kalım) neden olabilir. Epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT), malign metastaz için çok önemli bir tetikleme noktasıdır. miRNA-BART11, mide kanserinde tümörle ilişkili epitelyal-mezenkimal transizyonu uyarır [12].

Mikrosatellitler, genom boyunca rastgele yayılmış, uzunlukları iki ila altı veya daha fazla baz çifti arasında değişen bazı DNA motiflerinin belli sayıda tekrarlandığı DNA dizileridir. Mikrosatellitler, bir organizmanın genomu içinde binlerce yerde bulunur. Diğer DNA alanlarından daha yüksek bir mutasyon oranına sahiptirler ve bu yüksek genetik çeşitliliğe neden olur. Mikrosatellitler genellikle kısa tandem tekrarlar (STR) olarak adlandırılır. Mismatch onarım sistemi defektine genellikle DNA replikasyonu sırasında mikrosatellit bölgelerinde nükleotitlerin eklenmesine veya silinmesine yol açan germline mutasyonlar veya sporadik epigenetik değişiklikler neden olur. Bu durum, mikrosatellit instabilitesi (MSI) olarak adlandırılır.

İkinci grubu oluşturan mikrosatellit instabilite yüksek tümörler (MSI-H) alt grubu, batı popülasyonunda% 22'lik bildirilen insidansı ile yapılan sınıflandırmalarda ayrı bir gastrik kanser varlığı olarak tanımlanmıştır [13]. Yüksek oranda mikrosatellit bölgelerinde meydana gelen mutasyonlar, MSH2, MSH6, PMS2 ve MLH1 gibi DNA mismatch onarım proteinlerini kodlayan genlerin genetik ve/veya epigenetik değişiklikleri ile ilişkili mikrosatellit instabilitesinin (MSI) ayırt edici bir özelliğidir. Mismatch onarım (MMR) sistemi, DNA onarım genleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gen ürünlerini içeren birkaç proteinden oluşur. MMR sistemi, replikasyon hatalarını (ör. uyumsuzluk, insersiyon ve delesyonlar) hedefler ve düzeltir. MMR proteinlerinin inaktivasyonu, kodlama bölgesindeki mutasyonlar, promoter metilasyonu veya heterozigozite kaybına yol açan kromozomal yeniden düzenlemelerden kaynaklanabilir. Mikrosatellit anstabil gastrik kanserler, daha az lenf nodu tutulumu ve serozal tabakaları istila etme eğiliminin daha az olması ile ilişkilendirilmiştir [14]. Çok sayıda mutasyon ve DNA metilasyon bölgesi gösterir. Bu tümörler sporadik kanserler olarak ortaya çıkabilir veya Lynch Sendromu ile ilişkili olabilir. Lynch sendromuna esas olarak MLH1 ve MSH2 ve daha az sıklıkla PMS2 ve MSH6 genleri olmak üzere MMR genlerindeki otozomal dominant mutasyonlar neden olur. Lynch sendromu mutasyon taşıyıcıları, özellikle MLH1 veya MSH2 mutasyonu olan hastalarda gastrik kanserler açısından önemli bir risk mevcuttur [15]. Genel olarak, MSI-H gastrik kanserler, ileri yaş (65 yaş ve üzeri), dişi cinsiyet ve distal midede başlangıç ile ilişkilidir. MLH1 geninin metilasyonu

ve ekspresyon kaybı yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin metilasyonu, sporadik gastrik kanserlerde mikrosatellit instabilitesinin temel unsurlarından birisidir.

Üçüncü grupta yer alan genomik olarak stabil (GS) gastrik kanserler olguların yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır ve bu kanserlerin bir diffüz histolojik fenotipe sahip olması beklenir [6]. Genellikle diffüz histoloji gösterip erken yaşta tanı alır. Distal lokalizasyona sahiptir ve erkeklerde ve kadınlarda eşit olarak görülür. Başlıca somatik genomik değişiklikler rekürrent (CDH1, tümör supresör) inaktivasyonu, ARID1A (tümör supresör) ve RHOA (multipl kanserlerde yüksek oranda eksprese edilen bir GTPaz) mutasyonlarını içine almaktadır. Özellikle CDH1 mutasyonları kötü prognozun önemli bir belirleyicisidir. Anjiyogenez ile bağlantılı yolaktaki unsurların yüksek ekspresyonu da genomik olarak stabil genotip ile ilişkilidir. Genomik olarak stabil alt tipi en kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

Dördüncü grup olarak, gastrik kanserde ilgili genomik değişiklikler sıklıkla kromozomal düzeyde meydana gelirse, bunlara kromozomal instabil tümörler (CIN) adı verilir. Belirgin aneuploidi ve reseptör tirozin kinazların fokal amplifikasyonunu gösteren kromozomal instabilitenin olduğu bu tümörler, olguların %50'ye yakını temsil etmektedir [16]. CIN fenotipi, mitoz sırasında yanlış kromozom ayrımı, hücre döngüsü kontrol noktaları, onkojen kaynaklı mitotik stres ve replikasyon stresi gibi farklı hücresel süreçlerin işlev bozuklukları tarafından indüklenebilir. Bu tümörler sıklıkla P53-tümör supresör genindeki mutasyonları ve reseptör tirozin kinazları kodlayan genlerdeki aktive edici mutasyonları barındırır. CIN, kromozomal kayıp veya kazanç, aneuploidi ve poliploidi olarak veya çoklu yapısal yeniden düzenleme ve kromozom sayılarındaki sık değişiklikler olarak tanımlanabilmektedir. TCGA çalışmasında ifade edildiği gibi, bu alt grubun en sık yerleşim yeri özofagogastrik bileşke (EGJ)/kardiadır. Kromozomal instabilite tipi tümörler genellikle bir intestinal fenotip gösterir. İntestinal tip histolojiye sahip CIN subtipi gastrik kanserler, 8q (MYC protoonkogenini içerir), 17q (gastrik kanserle ilişkili ERBB2 onkogeni içerir) ve 20q (tümörogeneizde yer alan, gastrik kanserle ilişkili CTSZ genini içerir) gibi bazı kromozom veya kromozom bölgelerinin kopya sayısı kazanımları ile ilişkilidir. Bu değişikliklerin temel etkisi, onkojenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybı olabilir. CIN alt tipinde, TP53 geni ve reseptör tirozin kinazlarda (RTK) bazı spesifik mutasyonlar ve ayrıca hücre döngüsü genlerinin (siklin E1, siklin D1 ve sikline bağımlı kinaz 6) amplifikasyonları sıklıkla bulunur. Ayrıca CIN alt tipinde, BRAF (hücre gelişimiyle ilgili protoonkogen), epidermal growth faktör reseptör (EGFR), MET (reseptör tirozin kinazı kodlayan bir protoonkogen), FGFR2 (Hücre bölünmesi ve gelişiminde etkili Fibroblast Growth Faktör Reseptör 2) ve RAS (insan kanserlerinde en yaygın onkogenler: HRAS, KRAS, NRAS) mutasyonları da tespit edilmiştir.

Yukarıdaki moleküler sınıflamada sözü edilmemekle birlikte, oluşturduğu kronik enfeksiyon temelinde, kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi ve displazi aşamaları yoluyla mide kanserine neden olan Helikobakter pilori'nin, ilişkili olduğu bir enflamatuvar reaksiyonun yanı sıra, epigenetik değişimlerle de onkogenез sürecinde yer aldığı

ortaya konulmuştur. Mesela, Helikobakter pilori gastrik karsinogenezi uyarmak üzere FOXD3 geninin epigenetik disregülasyonuna neden olmaktadır. Metilasyon spesifik analizler, FOXD3 promotör bölgesini, H. pilori ile ilişkili mide tümörlerinde metilasyonun arttığı genomik bölge olarak tanımlamıştır. FOXD3 metilasyonu ayrıca mide kanserli hastaların daha kısa hayatta kalma süreleri ile korelasyon göstermektedir [17]. Helikobakter ile ilişkili mide tümöründe buna benzer şekilde değişik genomik bölgelerdeki epigenetik anormalliklerin karsinogenezi teşvik ettiğine inanılmaktadır [18].

GEN TERAPİSİ

Başlangıçta, gen terapisi değişik genetik bozukluklar için alternatif bir tedavi olarak değerlendirilmiştir. Ancak kanser, genetik temeli itibarıyla artık gen terapisinin ana hedefi haline gelmiştir [19]. Çoğu kanserin, nihayetinde organizmayı tahrip ederek yok edebilecek kötü huylu bir klon oluşuncaya kadar somatik hücrelerde birikmiş bir dizi genetik lezyondan kaynaklandığı iyi bilinmektedir. Bu bağlamda gen terapisi, hücresel gen ekspresyonu düzeyinde kansere karşı hem yeni bir terapötik ve hem de profektik bir müdahale yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Gen terapisi, temelde terapötik bir yarar sağlamak üzere bir eksojen genin insan hücrelerine sokulması ve ekspresyonu olabilir ve bu durum başlıca tek gen defektleriyle ilişkili insan hastalıklarını hedef almaktadır. Öte yanda, gen düzeyinde bir tedavi süreci, doğrudan kötü huylu hücre ölümünü indükleyebilir, tümörlere karşı bağışıklık tepkisini modüle edebilir veya genetik bozuklukları düzelterek malignite durumunu ortadan kaldırabilir.

Kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavilerin tümör üzerindeki etkisini arttırmak ve bu tür tedavilerin toksik etkilerine direnç oluşturan genetik materyallerin kullanılmasıyla normal dokuyu korumak da gen terapisinin olası katkıları arasında yer almaktadır. Kanser gen terapisini gerçekleştirmek için sitotoksik gen terapisi, antisens tedavi ve immünojenetik terapi başta olmak üzere bir dizi strateji geliştirilmiştir.

Vektör Kullanımı:

Kanserde meydana gelen değişimler, belli genler için DNA dizisindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu bağlamda gen terapisi çalışmalarında, bu genlerin mutasyona uğramamış kopyalarını hastanın hücrelerine ulaştırmak için virüsler kullanılabilir. İlişkili genleri kanser hücrelerine ulaştırmak için potansiyel vektörler olarak incelenen ana virüsler retrovirüs ve adenovirüstür. Retrovirüsler, tek sarmallı RNA virüsleridir ve olası problemleri ve komplikasyonları önlemek üzere, bir veya daha fazla yapısal genin silinmesinden sonra, bir "rekombinant" retrovirüs oluşturacak şekilde yabancı bir gen dahil edilebilir. Bu daha sonra bir hücreyi enfekte etmek için kullanılır. Böylece konakçı hücrenin genomuna entegre olur ve "terapötik" gen eksprese olur. Retroviral vektörler, enfekte olmuş hücrenin genomuna kalıcı olarak entegre olabilir, ancak transdüksiyon için mitotik hücre bölünmesi gerekir. Adenoviral vektörler, genleri çok çeşitli bölünen ve bölünmeyen hücre tiplerine verimli bir şekilde iletebilir, an-

cak enfekte olmuş hücrelerin immün eliminasyonu genellikle in vivo gen ekspresyonunu sınırlar [20]. Bu temelde, tümör supresör genlerin ilgili hücrelere iletilmesi tümör gelişimini baskılayabilir. En bilinen tümör baskılayıcı gen, mide kanserlerinin % 60'ında ve birçok kanserde mutasyona uğrayan P53'tür. Bir rekombinant adenovirüs yoluyla p53 geninin hücre içine dahil edilmesinin, mutasyona uğramış p53'ün olduğu mide kanseri hücrelerinin in vitro ve in vivo olarak büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. P53 sadece hücre döngüsünü ve hücre büyümesini düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda Bax, Apaf-1, Fas ve PTEN gibi proapoptotik genlerin aktive edilmesinde önemli bir role sahiptir. Böylece bu gen hem kanser gelişimini baskılayıp, hem de kanser hücrelerinde apoptozu indükler. Benzer şekilde, gastrik kanserde adenovirüs aracılı ING4 ve PTEN (her ikisi de tümör supresör) transgen ekspresyonu P53 ve bazı kaspazları upregüle ederek apoptozu indüklemekte, vazküler endotelial growth faktör ekspresyonunu inhibe ederek tümör anjiogenezini baskılamaktadır [21].

Nonviral Vektör:

En yaygın olarak araştırması yapılan nonviral vektör lipozomdur. Lipozom, DNA ile kompleks oluşturabilen pozitif yüklü bir lipid membrandır ve lipozom-DNA kompleksinin negatif yüklü membran ile füzyonu, DNA'nın hücrelere transferini sağlayacaktır. Ancak, lipozomlar kullanılarak gerçekleştirilen gen transdüksiyonunun etkinliği yukarıda bahsi geçen viral vektörler tarafından elde edilen sonuçlardan daha düşük olmaktadır.

Sitotoksik Gen Terapisi

Çeşitli kanser türlerine karşı gen terapisi için umut verici stratejilerden biri, toksik olmayan bir "ön ilacı" toksik bir maddeye dönüştürmek için bir genin transdüksiyonu temelinde bir intihar geninin oluşturulmasıdır [22]. Bu işlem için özellikle tümör hücrelerinde bir ön ilacın aktivasyonu gerekmektedir. Bu, habis hücrelere inaktif bir ön ilacı sitotoksik bir moleküle dönüştüren genler iletilerek sağlanır. Buna suisid gen terapisi denir [23]. Kabaca, bu işlemde, bir ön ilaç varlığında transgen ekspresyonuyla hücrelerin selektif olarak öldürülmesi mevzu bahistir. Bu tür çalışmalarda farklı genler ve ön ilaç kombinasyonları kullanılmıştır. Bu tedavi ile tümöre özgü sitotoksikiteye ulaşmak için iki kritik adım vardır. İlk olarak, istenen genin spesifik olarak tümör hücrelerine verilmesi gerekir. İkincisi, bu genin kopyalanması (transkripsiyon) ve mRNA'sının bu hücreler içinde verimli bir şekilde translasyonunun oluşması gerekir. Tipik bir intihar geni, gansiklovir veya asiklovir gibi ön ilaçları işleyebilen herpes simpleks virüs timidin kinaz (HSV-TK) genidir. Bu temelde HSV-TK için gen transferi söz konusu olmakta, asiklovir ve gansiklovir gibi nükleozid analogları fosforile edilmektedir. Bu tür bileşikler, DNA sentezinin zincir sonlandırıcıları (terminatör) olarak hareket eder ve in vitro ve in vivo ortamda spesifik olarak bölünen hücreleri öldürür. Herpes simplex virüs-timidin kinaz geninin verilmesiyle, tümör hücrelerinde viral TK'nin transkripsiyonu sağlanmaktadır. Bu enzim, DNA sentezini sonlandırarak hücre ölümü-

ne neden olan ön ilaç gansikloviri fosforile ederek aktive edecektir [24]. Benzer bir sitotoksik gen terapisi türü, *E.coli*'nin sitozin deaminaz enzimi için cDNA taşıyan bir adenovirüs ve ön ilaç 5-florositozini içerir. Ön ilaç oral olarak verilir ve sitozin deaminaz içeren hücrelerde 5-florourasil'e dönüştürülür.

Matsukura ve arkadaşları içme suyuna N-etil-N-nitro-N-nitrosoguanidin (ENNG) uygulayarak köpeklerde mide kanserini indüklüyor ve midede tümör gelişimini endoskopi ile takip ediyorlar. Biyopsi ile kanser teşhisinin ardından, endoskopun biyopsi kanalından tümörlere bir iğne ile in situ transfer yoluyla adenovirüs vektör ile ilgili genin transferini sağlıyorlar. HSV-TK genini içeren bir adenovirüs vektörü ile köpek mide kanserinde in situ intihar gen terapisi hedefleniyor ve ardından gansiklovir intravenöz uygulanıyor. Bu çalışmada vakuolasyon ve piknotik çekirdekle hücrelerin bozulması temelinde doku dejenerasyonu kanserin bütün alanlarını kapsıyor [25]. Aynı çalışmada ilginç bir bulgu, adenovirüs vektörünün bölgesel lenf nodlarına da aktarılmış olmasıdır.

Antisens Terapi

Oligonükleotitler, komplemanter RNA veya DNA'ya bağlandıklarında, sırasıyla transkripsiyonu veya translasyonu önlerler. Kanserler açısından anti-sens terapi olarak adlandırılan bu mekanizma, tümörlerde aşırı eksprese edilen onkojenlerin down-regülasyonu için kullanılabilecek olası bir yöntemdir. Antisens oligonükleotitler, gen ekspresyonunu manipüle etmek için RNA hedef moleküllerine spesifik olarak bağlanabilen, kısa sentetik tek zincirli nükleik asit dizileridir [26]. Terapötik olarak üç farklı antisens mekanizması kullanılmaktadır:

1. RNaz-H'ye bağımlı hedef mRNA bölünmesi. RNaz-H (Ribonükleaz H), RNA'nın hidrolitik bir mekanizma yoluyla bölünmesini katalize eden, nonspesifik bir endonükleaz enzim ailesidir. RNaz-H aracılı bölünme durumunda, antisens oligonükleotitler, bir DNA veya RNA hibrid oluşturmak üzere hedef matür mRNA'daki komplemanter bölgeye bağlanır ve daha sonra nükleotitler arası fosfat bağlarından birini hidrolize ederek hedef mRNA dizisini seçici olarak bölen ve hedef gen ekspresyonunu ortadan kaldıran RNaz-H enzimi devreye girer [27].
2. Bloklama yaparak translasyonun inhibisyonu. Antisens oligonükleotitler, olgun mRNA'daki ribozom bağlanma bölgesi, 50-cap bölgesi veya translasyon başlatma bölgesi gibi hücresel mekanizma proteinlerinin bağlanma motiflerini fiziksel olarak bloke eder.
3. Gen ekspresyonunu düzenlemek için RNA splicing ve sair işlemlerin modülasyonu. Antisens oligonükleotitler pre-mRNA'yı hedefleyecek ve splicing veya nükleer poliadenilasyon gibi RNA matürasyon olaylarına müdahale edecek şekilde tasarlanabilir. Splice anahtarı antisens oligonükleotitlerin eklenmesi, splicing motiflerinin blokajıyla bu matürasyon işlemi terapötik olarak manipüle edebilir ve ekzon ve intronların pozisyonunu değiştirebilir.

İmmünogenetik Terapi

Kanser immünogen terapisi, antitümör bağışıklığını uyarmak için insan hücrelerinin genetik olarak manipüle edilmesi olarak tanımlanabilir. Genetik immünoterapi, konağın belirli bir tümöre karşı immün tepkisini iyileştirmeyi amaçlar ve kanser için umut verici gen terapisi seçeneklerinden biridir. Kanser gen terapisinde en yaygın stratejilerden biri, bağışıklık sistemi mediyatörlerinin kullanılmasıdır. Bunlar arasında IL-2, IL-12, INF- γ , GM-CSF ve TNF- α özel önem arz etmektedir ve kanser gen terapisindeki etkinlikleri kanıtlanmıştır. Genetik immünoterapinin temel prensibi, konağın belirli bir tümöre karşı immün yanıtını artırmaktır. Viral vektör aracılı gen transferi (örn. Retrovirüs, adenovirüs vb.), nonviral vektör aracılı gen transferi (lipozomlar vb.) ve antisens oligonukleotid mekanizmaları dahil olmak üzere genetik müdahale için değişik yöntemler mevcuttur. Antitümör immün yanıtları uyarmak üzere bir mikro ortam oluşturmak için proinflamatuvar genleri tümör hücrelerine aktarmak, yaygın bir kanser immünogen terapi yöntemidir. İlgili konuda yaklaşımlardan birisi, sınıf I majör histo-kompatibilite kompleksi (MHC) genlerinin, melanomlar gibi sınıf I MHC eksikliği olduğu bilinen tümörlere transfer edilmesidir. Bu durum, tümörle ilişkili antijenleri eksprese eden hücreler için antitümör bağışıklığını uyarabilir. Sonraki çalışmaların çoğu, proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin aktarılmasına odaklanmıştır. Bu konuda ümit vaat eden ilk sitokin genlerinden biri interlökin-2 (IL-2) idi. IL-2, kanser immünoterapisi için düşünülmüş ve FDA tarafından bazı metastatik kanserlerin tedavisi için onaylanmıştır [28]. Bu tedavi, hastalara normalde vücutta küçük miktarlarda bulunan, IL-2'nin yüksek dozlarının tümör dokusuna verilmesini içerir. İnsan IL-2 genini taşıyan plazmid vektörü kullanılarak yapılan bir çalışmada IL-2 geninin, insan mide kanseri hücreleri ile verimli bir şekilde transdüksiyona tabi tutulabileceği ve bu transdüksiyonun, in vivo tümörojenik potansiyelin azalmasına veya ortadan kaldırılmasına yol açacağı gösterilmiştir [29]. Tümör ortamında IL-2 transgeninin sürekli ekspresyonunun bir sitokin kaskadını indüklediği öne sürülmektedir. Bu nedenle, genetik olarak modifiye edilmiş tümör hücreleri tarafından lokal olarak salgılanan IL-2'nin antitümör etkilerine büyük ölçüde, immün sistem hücrelerinin aracılık ettiği kabul edilir [30]. IL-2, kanser hücrelerine doğrudan saldırırmaz. T hücreleri olarak adlandırılan belirli kan hücrelerinin kanser hücrelerini hedef alıp öldürme yeteneğini artırarak (Th1 yanıtlarını uyararak) bağışıklık sistemine yardımcı olur. IL-2 immünogen terapisi çalışmaları, kanser hastalarına böyle bir fayda sağlarken, bu yöntemle sistemik IL-2 terapisi ile ilişkili yan etkilerden kaçınmak mümkün olabilir. Diğer sitokin genleri de etkileyici prelinik sonuçlar vermiştir. IL-12 immünogen terapisi, özellikle hayvan tümör modellerinde etkili olmuştur. İmmünogenetik tedavi için alternatif uygulamalar olabilir. Mesela, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) veya interlökin-2 (IL-2) genleri ile kombinasyon halinde herpes simpleks virüsü timidin kinaz (HSV-TK) taşıyan rekombinant vektörler mide kanserinin gen terapisinde etkili olarak kullanılabilir. Gan-siklovirle birlikte suisid gen ve sitokin genlerinin kombinasyonu antitümör etkiyi artırabilir. Öte yanda, tümör hücrelerinde immünosupresif gen ekspresyonunu inhibe etmek

için tasarlanmış birkaç antisens terapi çalışması yapılmıştır. İnsülin benzeri growth faktör-1'e (IGF-1) ve transforming growth faktör β 'ya (TGF- β) yönelik antisens genler veya oligonükleotidler ile tedavi, bir dizi hayvan modelinde immün aracılı tümör gerilemesiyle sonuçlanmıştır [31]. IGF-1 immün tepkiyi baskılayabilir. Çalışmalar, IGF-1'in bir dizi yaygın kanser riskinin artışıyla ilişkili olduğunu, dolaşımdaki IGF-1 düzeyleri ile prostat ve kolorektal kanser başta olmak üzere, değişik kanserlerin insidansı arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur [32]. IGF-1, hücre büyümesinin ve proliferasyonunun bir uyarıcısı ve programlanmış hücre ölümünün etkili bir inhibitörü olan AKT sinyal yolağının en güçlü doğal aktivatörlerinden biridir. Bir immün tümör mikroçevre içerisinde, IGF ekseinin, kanser gelişimini mümkün kılan bir immünosupresif yanıtı teşvik ettiğine dair ikna edici kanıtlar vardır. Öte yanda, TGF- β 'nın da immün yanıtın baskılanmasında kritik bir rolü olduğu bilinmektedir.

İnsan skiröz mide karsinomu, yüksek sıklıkta peritoneal yayılma yapar ve peritoneal metastazı olan hastaların prognozu kötüdür. Peritoneal diseminasyon için bir immünogen terapisine ilişkin az sayıda rapor bulunmaktadır. İnterselüler adhezyon molekülü (ICAM)-2 antijen spesifik immün yanıt ve NK aktivitesi için önemli adhezif etkileşimlere aracılık eder. ICAM-2'nin kanser hücrelerine transdüksiyonu, adhezyonu ve natürel killer hücrelerin aktivasyonunu artırarak peritoneal metastazın azalmasına neden olur. Adenovirüs vektörü kullanılarak ICAM-2 transfeksiyonu, mide kanserinin peritoneal metastazı için etkili bir gen terapisi formu olabilir [33].

Antianjiogenez Gen Terapisi

Angiogenesis, yeni kan damarlarının oluştuğu fizyolojik veya tümörlerin gelişimi ve kanser metastazları için önemli patolojik bir mekanizmadır. Bu durum hücrelerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi büyüme faktörlerinin salınmasıyla başlayan çok aşamalı bir süreçtir. Tümörlerde anjiyogenezin inhibisyonu bir tümörün gelişimi ile birlikte kanserin yayılmasını (metastaz) baskılamak açısından önem arz eder. Burada spesifik olarak kanser hücrelerinin hedeflenmesi gerekmemektedir. Anti anjiyogenez genlerinin bir örneği, hepatosit growth faktör (HGF) antagonisti olan Natural Killer hücre transkripti 4 (NK4)'tür. HGF vasküler endotelial hücreler için anjiyojenik aktiviteye sahiptir. NK4 proteini veya NK4 gen terapisinin tümör invazyonunu, metastazı ve anjiyogenezini inhibe ettiği gösterilmiştir [34]. Mide kanseri hücrelerinin NK4 ile transfekte edilmesinin, tümör bölgesi yeni damarların oluşumunu ve peritoneal metastazı durdurabileceği kanıtlanmıştır. Adenovirüsler kullanılarak hücrelere dahil edilebilen bir başka antianjiyogenez geni, çözümlü VEGF reseptör 1 genidir (sFLT1). Çözümlü Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörü 1 (sVEGFR1) veya diğer adıyla Çözümlü Fms benzeri Tirozin Kinaz-1 (sFLT1), VEGF ve Plasental Growth Faktör (PlGF) gibi anjiyojenik faktörlerle etkileşen bir anjiyogenez inhibitörüdür. sFLT1 antianjiyojenik özelliklere sahip bir tirozin kinaz proteinidir [35].

Gen Susturma

Anormal eksprese edilen genler (protoonkogen), kontrolsüz hücre gelişiminin başlıca nedenidir. Bu nedenle, tümör gelişiminin inhibisyonuyla sonuçlanan onkogen ekspresyonunun spesifik downregülasyonu, kanser gen terapisinde umut verici bir yaklaşımdır. Hedef gen dizisine homolog çift sarmallı RNA moleküllerinin diziye özgü bir şekilde posttranskripsiyonel gen susturulmasını (PTGS) indüklediği gösterilmiştir. Bu mekanizma RNA interferans (RNAi) olarak adlandırılmaktadır. PTGS süreci 21-23 nükleotid uzunluğa sahip small interferan RNA (siRNA) molekülleri tarafından başlatılır. Memeli hücrelerinde siRNA'lar, RNA-induced silencing complex adı verilen büyük bir protein kompleksine dahil edilir ve komplemanter mRNA hedeflerinin hassas bir şekilde parçalanmasına yol açar. Bu durum ilişkili genin susturulması anlamına gelmektedir. Yüksek etkinliği ve hedef gen özgüllüğü nedeniyle siRNA teknolojisi, gen yıkımı için yeni bir yöntem olarak ve dolayısıyla kanser gen terapisinde terapötik kullanım açısından büyük ilgi görmüştür. Bu prosedürün in vivo olarak majör limitasyonları, genellikle düşük transdüksiyon verimliliği ve kısa yarı ömürdür. Benzer sıkıntılar, siRNA'nın viral vektörler ile ekspresyonu ile aşılabılır. Hali hazırda, adenoviral ve retroviral vektörlerin siRNA'ların verimli bir şekilde eksprese edilmesini sağladığı ve bunun da hedef genin güçlü bir biçimde downregülasyonuna yol açtığı gösterilmiştir.

Gastrik Kanserde Epigenetik Tedavi

Bazı bakteriyel ve viral enfeksiyonların neden olduğu moleküler değişimler mide kanseri riskini artırmaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar dahil bir kısım epigenetik anormallikler, enfekte hastalarda mide kanseri gelişiminde önemli regülatuar unsurlardır. Birçok çalışma, H. pilori ve EBV dahil olmak üzere bir kısım patojenin mide karsinogenezinde önemli rol oynadığını vurgulamaktadır. Bu enfeksiyonlar, organizmada mide kanserinin başlaması ve ilerlemesiyle ilişkili epigenetik değişikliklere katkıda bulunmaktadır. Epigenetik olarak susturulmuş tümör supresör genlerin ve miRNAların restorasyonu epigenetik ilaçların kullanılması ve sentetik miRNAlar ve küçük interferan RNAların kullanılmasıyla iki farklı yöntemle gerçekleştirilebilir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, metilasyonla susturulmuş tümör supresör genlerin ve tümör baskılayıcı miRNAların epigenetik olarak restorasyonu konusuna odaklanmıştır. Bu amaca, kanser hücrelerinin, sırasıyla mide kanseri hücrelerinde inaktive edilmiş gen promotörlerinin demetilasyonuna yol açan 5-azasitidin ve 5-aza-2'-deoksisisitidin gibi DNA metiltransferaz inhibitörleri ve ilgili genomik bölgelerin hiperasetilasyonuna neden olan trikostatin A, 4-fenilbutirat ve sodyum bütirat gibi histon deasetilaz inhibitörleriyle, daha etkili olarak da bunların kombinasyonu ile tedavi edilmesi sonucunda ulaşılabilir. Bu tür bir tedavi gastrik kanser hücrelerinde değişik genleri ve miRNA ekspresyonunu onarmaktadır. Epigenetik restorasyon için bir başka yöntem, yapay mikroRNA (miRNA) ve küçük interferan RNAların (siRNA) tümör hücrelerine veya organlara verilmesi gibi direk genetik bir yaklaşımdır. Bu ürünler, mide kanseri hücrelerinin büyümesi ve invazyonuyla ilişkili onkojenlerin degradasyonuna ve inaktivasyonuna

neden olur. Son zamanlarda, doğrudan DNA metil transferazları (DNMT), histon deasetilazları (HDAC) ve histon metil transferazları (HMT) hedefleyen miRNAlar keşfedilmiştir. Bu fenomen, CDKN2A, RASSF1A ve E-cadherin gibi epigenetik olarak susturulmuş tümör supresör genlerin sağlıklı bir biçimde tekrar ekspresyonunu sağlayabilir. Mesela, RASSF1A ekspresyonu, gastrik kanser dokusunda mRNA ve protein düzeyi bağlamında azalmaktadır. Azalan RASSF1A ekspresyonu, ilgili genin promotor metilasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Öte yanda, hedef genlere sahip bir sentetik miRNA'nın indüksiyonu, mide kanseri gibi kötü prognoza sahip kanserlere karşı savaşmak için umut verici bir yaklaşım olabilir. Örnek verecek olursak, Lentiviral-miRNA-126 transfeksiyonunun, mide kanserinde, mitojenle aktive olan protein kinaz ve diğer bazı sinyal yollarının uyarılmasıyla tümör anjiyogenezine katkı sunan vazküler endotelial growth faktör A'yı (VEGF-A) ve ilişkili genin aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. miRNA-126 ekspresyonu, mide kanserinde VEGF-A proteini ile ters orantılıdır. Bu gerçeklik onu bir terapötik hedef haline getirmektedir [36].

Hücrelerin ilaca duyarlılığını modüle edebilen bazı miRNAlar vardır. Kanser hücrelerindeki miRNA ekspresyon profillerinin disregülasyonu, ABC transport genleri, apoptoz ve otofaji ile ilgili genler, ilaç metabolizması genleri gibi multidrug rezistans (MDR) etki mekanizmaları ile ilişkili genlerin ekspresyonunu anormal şekilde düzenleyerek anti-kanser ilaç direncine yol açabilir [37]. Multidrug rezistans gastrik kanser hücrelerinde hipermetilasyonla susturulmuş mikroRNAlar tespit edilmiş olup, demetilasyon tedavisinden sonra bu mikroRNAların ekspresyonunun ve ilaç direncinin düzeldiği rapor edilmiştir. Ayrıca, bazı mikroRNAlar ile transfekte edilen hücrelerde, kemoterapötik ilaçların IC50 (Yarı maksimum inhibitör konsantrasyon) değerinde önemli bir azalma gözlenmiştir (düşük IC50 yüksek etki düzeyini göstermektedir).

KAYNAKLAR

1. Alessandrini L, Manchi M, De Re V, Dolcetti R, Canzonieri V. Proposed Molecular and miRNA Classification of Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):1683.
2. Röcken C. Molecular classification of gastric cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(3):293-301.
3. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020;21(11):4012.
4. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res* 2017; 23(15):4441-9.
5. Sun K, Jia K, Lv H, Wang SQ, Wu Y, Lei H, et al. EBV-Positive Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Front Oncol* 2020;10:583463.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202-9.

7. Ligresti G, Militello L, Steelman LS, Cavallaro A, Basile F, Nicoletti F, et al. PIK3CA mutations in human solid tumors: role in sensitivity to various therapeutic approaches. *Cell Cycle* 2009;8(9):1352-8.
8. Yang J, Liu Z, Zeng B, Hu G, Gan R. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype. *Cancer Lett.* 2020;495:191-199.
9. Pećina-Slaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell Int* 2003;3(1):17.
10. Frappier L. The Epstein-Barr Virus EBNA1 Protein. *Scientifica (Cairo)* 2012;2012:438204.
11. Wang F, Chen W, Liu P, Zhou J, Liu B, Ye W, et al. Lentivirus-mediated RNAi knock-down of *LMP2A* inhibits the growth of the Epstein-Barr-associated gastric carcinoma cell line GT38 *in vitro*. *Exp Ther Med.* 2017 Jan;13(1):187-193.
12. Song Y, Li Q, Liao S, Zhong K, Jin Y, Zeng T. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART11 promotes tumor-associated macrophage-induced epithelial-mesenchymal transition via targeting *FOXP1* in gastric cancer. *Virology* 2020;548:6-16.
13. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(22):4151-62.
14. Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev.* 2021;95:102175.
15. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010;138(2):487-92.
16. Refolo MG, Lotesoriere C, Messa C, Caruso MG, D'Alessandro R. Integrated immune gene expression signature and molecular classification in gastric cancer: New insights. *J Leukoc Biol* 2020;108(2):633-46.
17. Cheng AS, Li MS, Kang W, Cheng VY, Chou JL, Lau SS, et al. *Helicobacter pylori* causes epigenetic dysregulation of *FOXD3* to promote gastric carcinogenesis. *Gastroenterology* 2013;144(1):122-133.e9.
18. Fattahi S, Kosari-Monfared M, Ghadami E, Golpour M, Khodadadi P, Ghasemiyan M, et al. Infection-associated epigenetic alterations in gastric cancer: New insight in cancer therapy. *J Cell Physiol* 2018;233(12):9261-70.
19. Gene therapy: progress and predictions. Collins M, Thrasher A. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143003.
20. Khalighinejad N, Hariri H, Behnamfar O, Yousefi A, Momeni A. Adenoviral gene therapy in gastric cancer: a review. *World J Gastroenterol* 2008;14(2):180-4.
21. Zhang H, Zhou X, Xu C, Yang J, Xiang J, Tao M, et al. Synergistic tumor suppression by adenovirus-mediated *ING4/PTEN* double gene therapy for gastric cancer. *Cancer Gene Ther* 2016;23(1):13-23.
22. Zhang C, Liu ZK. Gene therapy for gastric cancer: a review. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2390-4.

23. Levy S, Zhou B, Ballian N, Li Z, Liu SH, Feanny M, et al. Cytotoxic gene therapy for human breast cancer in vitro. *J Surg Res* 2006;136(1):154-60.
24. Zhang JH, Wan MX, Yuan JY, Pan BR. Construction and identification of recombinant vectors carrying herpes simplex virus thymidine kinase and cytokine genes expressed in gastric carcinoma cell line SGC7901. *World J Gastroenterol* 2004;10(1):26-30.
25. Matsukura N, Hoshino A, Igarashi T, Hasegawa H, Okino T, Onda M, et al. In situ gene transfer and suicide gene therapy of gastric cancer induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in dogs. *Jpn J Cancer Res* 1999;90(9):1039-49.
26. Le BT, Raguraman P, Kosbar TR, Fletcher S, Wilton SD, Veedu RN. Antisense Oligonucleotides Targeting Angiogenic Factors as Potential Cancer Therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019;14:142-57.
27. Tong QS, Zheng LD, Chen FM, Zeng FQ, Wang L, Dong JH, et al. Selection of optimal antisense accessible sites of survivin and its application in treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2005 Feb 7;11(5):634-40
28. Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2016;5(6):e1163462.
29. Zhou Z, Liu W, Chen W. [Transduction of the IL-2 gene into human gastric cancer cell: an experimental study]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1997;36(4):225-7.
30. Nagashima S, Kashii Y, Reichert TE, Suminami Y, Suzuki T, Whiteside TL. Human gastric carcinoma transduced with the IL-2 gene: increased sensitivity to immune effector cells in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 1997;72(1):174-83.
31. Parney IF, Chang LJ. Cancer immunogene therapy: a review. *J Biomed Sci* 2003;10(1):37-43.
32. Shanmugalingam T, Bosco C, Ridley AJ, Van Hemelrijck M. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? *Cancer Med* 2016;5(11):3353-67.
33. Tanaka H, Yashiro M, Sunami T, Sakate Y, Kosaka K, Hirakawa K. ICAM-2 gene therapy for peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(14):4885-92.
34. Matsumoto K, Nakamura T. NK4 (HGF-antagonist/angiogenesis inhibitor) in cancer biology and therapeutics. *Cancer Sci* 2003;94(4):321-7.
35. Miyake T, Kumasawa K, Sato N, Takiuchi T, Nakamura H, Kimura T. Soluble VEGF receptor 1 (sFLT1) induces non-apoptotic death in ovarian and colorectal cancer cells. *Sci Rep* 2016;6:24853.
36. Chen H, Li L, Wang S, Lei Y, Ge Q, Lv N, Zhou X, Chen C. Reduced miR-126 expression facilitates angiogenesis of gastric cancer through its regulation on VEGF-A. *Oncotarget*. 2014 Dec 15;5(23):11873-85.
37. An X, Sarmiento C, Tan T, Zhu H. Regulation of multidrug resistance by microRNAs in anti-cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2017;7(1):38-51.

MİDE KANSERİ VE FİTOTERAPİ

Gastric Cancer and Phytotherapy

Gülşen Güçlü

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Sağlık Programları

ORCID ID:0000-0002-3599-213X

Esra Uçar Sözmen

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sivas Teknik Bilimler M.Y.O. Bitkisel ve Hayvansal Üretim

ORCID ID:0000-0001-6327-4779

ÖZET

Kanser, Dünya genelinde mortalite oranı en yüksek hastalıklardan biridir. 21.yüzyılın sonlarında insidansı hızla artan bu hastalığın en yaygın görülen türlerinden biri de mide kanseridir. Mide kanseri, özellikle Uzak Doğu Ülkelerinde yaşayan erkek hastalarda kendini daha fazla gösterir. Tedavi yöntemleri tüm kanser türlerinde benzer bir yol çizse de çoklu değişken faktörler sebebiyle tedavide her zaman net bir başarı sağlanamayabilir. Bu nedenle, araştırmalar alternatif tedavilerin aranması ve geliştirilmesine yönelik artış göstermiştir. Alternatif araştırmalar içerisinde en popüler çalışma alanlarından biri fitoterapidir. Bu bölümde, mide kanseri üzerinde uygulanan bitkisel tedavi yöntemlerinin prelinik aşamadaki gelişmeleri, sürecin ilerleyişi, avantajları ve dezavantajlarına değinilecektir

Anahtar Kelimeler: Kanser, Mide kanseri, Fitoterapi, Bitkisel tedavi

ABSTRACT

Cancer is one of the highest mortality rate disease in the world. Gastric cancer is one of the most common types of this disease, the incidence of which has increased rapidly at the end of the 21st century. Gastric cancer is more common in men living in far eastern countries. Although, the treatment methods in cancer are similar, success may not always be achieved in the treatment process, as there are many variable factors. For this reason, studies have increased to the research and development of alternative treatments. One of the most popular fields of study among alternative research is phytotherapy. In this section, the developments in the preclinical stage, the progress of the process, advantages and disadvantages of herbal treatment methods applied on gastric cancer will be discussed.

Keyword: Cancer, Gastric cancer, Phytotherapy, Medicinal botany

GİRİŞ

Eski zamanlarda insanlar beslenme, barınma yanında iyileşmeye de ihtiyaç duymuşlardır. Bazı bitkileri kullandıklarında ağrılarının dindiğini ve hastalıklarının iyileştiğini fark etmişlerdir. Bazı basit yöntemler kullanarak etken maddeleri taşıyan preparatlar elde etmişlerdir. Hippokrates, Dioskorides, Galenos ve daha sonra ilerleyen yıllarda İbn-i Sina, bitkilerle tedavi yöntemleri geliştiren önemli tıp hekimleri olmuştur. Eski tıp hekimlerinden olan Galenos'un 140 a yakın eseri mevcuttur ve günümüze galenik preparatlar olarak ulaşan bitkisel ilaç tarifleri içermektedir. İbn-i Sina'nın da yazmış olduğu kitaplar günümüzde halen değer görmektedir. Günümüzde modern tıbbın ilerlemesiyle yeni ilaçlar ortaya çıksa da, tıbbi ve aromatik bitkiler gerek içerdikleri etken maddelerden dolayı gerekse hazırlanma şekillerinden dolayı model olmayı sürdürmektedirler. Hatta bazen de sentezi mümkün olmayan major bileşenleri sayesinde, bu bitkilerden distilasyon ve ya ekstraksiyon yöntemleriyle faydalanılmaktadır. Etken maddesi doğrudan bitkilerden izole edilen onlarca ilaç halen kullanılmaktadır. Zamanla antibiyotiklere oluşan direnç ve sentetik ilaçların yan etkilerinden dolayı da doğala dönüş söz konusudur. Tıbbi bitkiler ile yapılan tedaviye "Fitoterapi" denilmektedir ve tıbbi bitkilerden izole edilen eksterlerin belirli bir standardizasyondan geçirilmesinden sonra farmasötik olarak tedavide kullanılmasına dayanmaktadır. Fitoterapideki amaç tamamen tedaviden ziyade, koruyucu ve tamamlayıcı özellikte olmasıdır [1].

Kanser tedavisinde genel olarak kullanılan yöntemler cerrahi operasyon, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapidir. Ancak son yıllarda bu yöntemlerin yanısıra fitoterapötik yöntemlere ilgi artmıştır. Yapılan araştırmalar, geleneksel tedavi yöntemleri içerisinde fitoterapinin, kanser gelişimini yavaşlatma veya durdurma konusunda oldukça başarılı olduğunu göstermektedir [2,3]. Ancak, doz ayarı, ilaç-ilaç etkileşimi ve hastalığın henüz aydınlatılmayan patogenezi, fitoterapötik ajanların kullanılması önünde engel teşkil etmektedir.

Fitoterapi

Fitoterapi, bitkileri ya hastalıkları tedavi etmek için ya da sağlığı geliştirici ajanlar olarak kullanan bir tıp alanıdır. Fitoterapötik uygulamalarda genellikle, kaynak bitkinin orijinal bileşimi ve bütünlüğü korunur, böylece ya bütün bitki ya da minimum oranda karıştırılmış bileşenlerinin istenen bir yüzdesi, tıbbi amaçlar için kullanılabilir.

Bitkilerin yenilerek, çay formunda tüketilerek ya da ekstraktları hazırlanarak geleneksel şifacılıkta yüzyıllardır kullanıldığı bilinmektedir. Ancak kullanılan bitkilerin doz ayarı yapılmı durumu olmadığı için hastalıkların tedavi edilme sürecinde ciddi yan etkilerin görülmesi söz konusudur. Örneğin, zencefilin enfektif hastalıkların iyileştirilmesi üzerinde pozitif etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak, yoğun tüketim sonucu mide üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir [4]. Günümüzde fitoterapötik ajanların hastalıkların tedavisinde kullanımı halk arasında devam etse de hekim ve farmakolog-

ların tıbbi araştırmalar sonucunda, bu ajanları daha nicel verilere dönüştürerek tamamlayıcı ya da destekleyici tedavi amacıyla tüketimlerini önerdikleri söylenebilir.

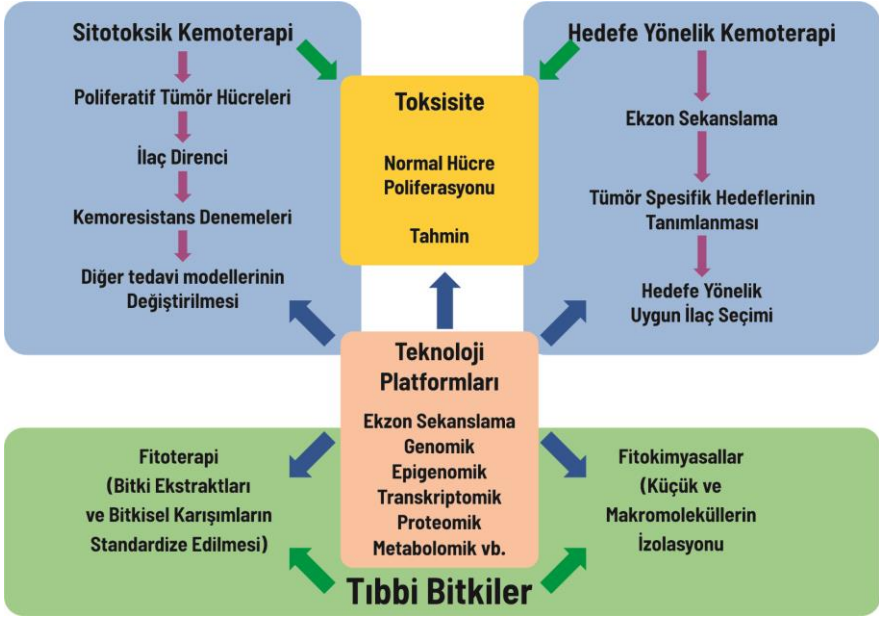
Fitoterapi, özellikle kronik hastalıkların tedavisinde sentetik bazlı ilaçlar yerine kullanılabilen alternatifler sunmaktadır. Bu alternatifler genellikle total bitkiden ziyade, bitki bileşenlerinin etken maddesinin izolasyonu ile doz belirlenmesi ya da etken madde ile farklı bileşenlerin kombinlenerek uygulanması sonucu ortaya çıkar. Ayrıca farklı hastalıklara aynı bitkinin farklı bir bileşeninin etki edebileceği de unutulmamalıdır. Bu yüzden fitoterapötiklerin hastalıklar üzerindeki standardizasyonunu sağlamak kolay değildir.

Fitoterapi ve Kanser İlişkisi

Kanser, Dünya genelinde mortalite oranı en yüksek hastalıkların başında gelmektedir. Ayrıca hastalığın çoklu oluşum mekanizması, metastatik yapısı, yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklarla olan gelişimi gibi etkenler farklılık gösterdiğinden patogenezi henüz tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Tedavi sürecinde bilinen en iyi yöntemler cerrahi operasyon, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapidir. Bu yöntemler içerisinde kemoterapinin en sık uygulanan tedavi yöntemi olduğu söylenebilir. Ancak kemoterapinin tümoral hücrelerin yanı sıra sağlıklı hücreler üzerinde de inhibisyona sebep olduğu bilinmektedir [2].

Yaşla beraber kanser insidansının arttığı göz önünde tutulacak olursa özellikle geriatric grupta kemoterapi uygulanması, çoklu ilaç kullanımı yoğun görülen bu hastalarda daha fazla soruna sebep olmaktadır. Oral antikanser ajanlarının kullanımı ile ilaç-ilaç etkileşimi, bu gruptaki hastalarda hayati risk oluşturabilmektedir [5]. Bunun bir sonucu olarak kanser hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tıba olan ilgisinin artması söz konusudur. Kanser hastalarının %30-%70'inin tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerini deneyimledikleri bilinmektedir [6].

Kanser tedavisinde doğal ürün bazlı ilaçların (vinkristin, vinblastin, etoposid, paklitaksel, kamptotesin gibi) kendini ispatlamış başarısı dolayısıyla kanser önleyici ajanların geliştirilmesinde bitkiler ve bileşenleri üzerinde son yıllarda yapılan araştırmalar yoğunlaşmıştır [7,8]. Bitki kaynaklı doğal bileşik inhibitörleri ile kanserojen ve mutajenik özelliklerin ortadan kalkması, kanser tedavisi için kritik bir önem kazanmıştır. Bu nedenle kanser tedavisi için bitki bazlı ilaçlara odaklanmak en iyi stratejilerinden biri olarak görülmektedir [9](Şekil 1).



Şekil 1. Fitokimyasalların ve fitoterapinin standart onkoloji uygulamalarına entegrasyonu [10].

Çok sayıda çalışma meyve sebze tüketiminin kanser insidansını etkileyebileceğini öne sürmektedir. Belirli sebze ve meyve gruplarının yüksek miktarlarda tüketiminin kolorektal, mide, akciğer, yemek borusu, meme ve mesane kanseri riskini azalttığına dair ikna edici kanıtlar vardır [11]. Farklı fitokimyasalların çeşitli kanserler üzerindeki etkisine aşağıdaki tabloda yer alan bitkiler örnek verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Bazı Fitoterapötik ajanlar ve farklı kanserler üzerindeki etkisi

Fitoterapötik Ajan	Bitkinin Kanser Üzerindeki Olası Etken Maddesi	Etki ettiği Kanser Türleri	Ref.
<i>Curcuma longa</i> L.	Kurkumin	Baş, boyun, akciğer, meme, kolorektal, pankreas, prostat kanseri, multiple miyeloma, lösemi	[12]
<i>Camellia sinensis</i>	Epigallokateşin Gallat	Prostat kanseri	[13]
<i>Polygonum cuspidatum</i> <i>Vitis vinifera</i>	Resveratrol	Meme, servikal, rahim, kan, böbrek, karaciğer, göz, mesane, tiroid, yemek borusu, prostat, beyin, akciğer, deri, mide, kolon, baş ve boyun, kemik, yumurtalık kanseri	[14, 15]
<i>Panax quinquefolius</i>	Saponinler (Ginsenosides)	Prostat kanseri	[16]
<i>Taxus brevifolia</i>	Taxol	Göğüs, endometriyal, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, mesane kanseri, rahim ağzı kanseri	[17]
<i>Allium sativum</i>	Dialiltrisülfid, Dialilidisülfür	Mide kanseri, kolorektal kanser, prostat kanseri, yemek borusu kanseri	[18]
<i>Ochrosia elliptica</i>	Eliptisin	Lösemi, karaciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, kolon kanseri	[19]

<i>Camptotheca acuminata</i>	Kamptotesin	Yumurtalık kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri, kolon kanseri, MSS karsinomları	[20]
<i>Cathartus roseus</i>	Vinkristin, Vinblastin	Meme kanseri, cilt kanseri, servikal kanser, karaciğer kanseri,	[21]
<i>Dischidia formosana</i>	Daurisin	Kolon kanseri	[22]

Mide Kanseri ve Fitoterapötik Ajanlarla İlişkisi

Mide kanseri, Dünya üzerinde ölüm oranı en yüksek üçüncü kanser türüdür [23]. Hastalık genellikle ileri evrede tespit edildiğinden hastaların hayati riski oldukça yüksektir. Sağlıksız beslenme, alkol, sigara kullanımı ve beraberinde stres, hastalığın ilerleyişini hızlandırmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde mide kanseri prevalansı %50'nin üzerindedir. Bunun aksine, meyveler, sebzeler, baharatlar, doğal antioksidan bakımından zengin gıdaların tüketimi, kanser riskini önemli ölçüde azaltmaktadır [24,25].

Mide kanserinin moleküler mekanizması incelendiğinde hastalığın gelişiminde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin-8 (IL-8), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) veya trombosit kaynaklı endotel hücre büyüme faktörü gibi çok çeşitli büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca nötrofilin-1 (NRP-1) ve interlökin 1- üreten kanser hücreleri NRP-1, endotel hücreleri üzerindeki VEGF2 reseptörü için bir koreseptördür. Epidermal büyüme faktörü (EGF), hem NRP-1 hem de VEGF ekspresyonunu indükler, bu da mide kanserinde NRP-1 ekspresyonunun düzenlenmesinin EGF/EGFR sistemi ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir [26].

Ek olarak, CXC kemokin ailesinin bir üyesi olan IL-8, mide karsinogenezinde önemli bir rol oynar. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve bazal fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi IL-8 de, tümör hücreleri tarafından üretilir ve mide kanseri dokusunda neovaskularizasyona neden olur [27].

İnterlökin-1 kanser hücreleri için bir otokrin büyüme faktörü görevi görür ve EGF ve EGF reseptörünün ekspresyonunda önemli bir faktördür. İnterlökin-1 (IL-1) ve EGF/reseptör sistemi arasındaki etkileşim, mide kanseri gelişimini uyarır. Mide kanseri üzerindeki benzer bir etki, interlökin-6 (IL-6) tarafından gösterilmiştir. Mide kanserli hastaların serum konsantrasyonunda IL-6 yükselir ve bu yükselişin tümör gelişimi aşamasında prognostik bir faktör olabileceği ileri sürülmektedir [28].

NF-κB, birçok farklı tümörde aktive olan ve tümör oluşumunda anahtar rol oynayan her yerde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür. NF-κB yolu, hücre transformasyonu, proliferasyonu, apoptoz indüksiyonu ve anjiyogenez ile bağlantılıdır. Mide kanseri hücrelerinde, NF-κB yolunun yapısal olarak aktive olduğu ve düzensizliğinin mide kanserinde prognostik bir parametre olarak kullanıldığı bildirilmiştir [29,30].

Mide kanserinin özellikle uzak doğu ülkelerinde daha yaygın görüldüğü bilinmektedir. Hastalığın tedavisinde fitoterapötiklerin "geleneksel çin tıbbi" başlığında önemli bir yeri olduğu söylenebilir. Fitoterapide kullanılan bu doğal ürünlerin, in vitro ve in vivo koşullarda anti-proliferatif, pro-apoptotik, anti-metastatik, anti-anjiyojenik etkilerin yanı

sıra otofajiyi ve immün sistemi düzenleme ve çoklu ilaç direncini dengeleme özelliklerinin olduğu belirtilmektedir [31].

Mide kanserine karşı antikanser özellik gösteren fitoterapötik ajanlardan bazıları Tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Mide kanseri üzerinde antikanser etki oluşturan fitoterapötikler

Fitoterapötik Ajan	Bitkinin Kansere Üzerindeki Olası Etken Maddesi	Etki Mekanizması	Ref.
<i>Origanum vulgare</i>	Timol	Mitokondriyal aracılı apoptoz indükleyici, lipogenezin inhibe edici	[8]
<i>Aloe vera</i>	Aloe-emodin	Proapoptotik etki, sitokrom c salınımını indükleyici, Kaspaz-3 aktivasyonu sağlayıcı etki	[32]
<i>Curcuma longa</i>	Kurkumin	G2/M fazında hücre döngüsü indükleyici etki, Proapoptotik etki	[33]
<i>Crocus sativus</i>	Krosetin, krosin	Antioksidan, antiproliferatif ve antiapoptotik atki	[34]
<i>Capsicum annum</i>	Kapsaisin	Apopotoz indükleyici, hücre proliferasyonu inhibe edici etki	[35]
<i>Paeonia lactiflora</i>	Paeoniflorin	NF- κ B aktivasyonunu inhibe edici etki, 5-florourasil ile indüklenen apoptozu artırıcı etki	[36]
<i>Cordyceps cicadae</i>	Kordisepin	Antiproliferatif etki, proapoptotik aktivite ve antimetastatik etki	[37]
<i>Allium sativum</i>	Allisin, dialil disülfid	Antiproliferatif etki, proapoptotik etki ve Antiproliferatif effects, Proapoptotic effects, G2/M evresini durdurucu, ksenograft tümörlerinin baskılanmasını sağlayıcı etki	[38,39]
<i>Plumbago zeylanica</i>	Plumbagin	Otofajik hücre ölümü indükleyici, antimetastatik ve proapoptotik etki	[40]
<i>Nigella sativa</i>	Timokinon	Antimetastatik ve proapoptotik etki, Kanser hücrelerini kemoterapötiklere duyarlı hale getirici	[41]
<i>Coptis chinensis</i>	Berberin	Otofajik hücre ölümü indükleyici, antimetastatik ve Antiproliferatif etki	[42]
<i>Piper longum</i>	Piperlongumin	Antimetastatik ve proapoptotik etki ve Antiproliferatif etki	[43]
<i>Sophora spp.</i>	Matrin	Otofajik hücre ölümü indükleyici, proapoptotik etki ve Antiproliferatif etki	[44]
<i>Euphorbia lunulata</i>	Diterpenoidler	Proapoptotik etki ve Antiproliferatif etki	[45]

SONUÇ

Mide kanserinin günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri, tümörün cerrahi rezeksiyonu, kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapidir. Bununla birlikte, tıptaki önemli gelişmelere rağmen, mide kanseri, temel olarak geç tanı konulması, hızlı metastatik öyküsü, kemoterapi için doz sınırlayıcı yan etkileri ve ilaç direncinin ortaya

çıkması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Bu nedenle, mide kanseri hastaları için genel sonuçları iyileştirmek için geleneksel kemoterapiye alternatif tedavi aramak veya kanser hücrelerinin gösterdiği ilaç direnci problemlerinin üstesinden gelmek için doğal ürünleri klasik kemoterapötiklerle kombinasyon halinde uygulamak elzem gibi görünmektedir. Mide kanserini önlemede beslenme düzeninin önemi büyüktür. Koruyucu, tamamlayıcı veya terapötik ajan olarak kullanılacak bitkisel ürünler ile beslenme mide kanserine yakalanma riskini azaltacaktır. Günümüzde, sayısız biyoaktif bileşik, potansiyel antikanser aktiviteleri de dâhil olmak üzere çok değerli biyolojik, farmakolojik ve tıbbi özellik göstermektedir. Bitkisel kaynaklı sekonder metabolitlerin (kükürt içeren bileşikler, polifenoller, alkaloidler, terpenler) gösterdiği antiproliferatif, antikanser ve antimetastatik etkiler, mide kanserinin tedavisi için fitoterapötik ajanların önemli bir potansiyel taşıdığına kanıttır. Onkologların ve klinisyenlerin, kanser tedavisinde rutin tedavi yöntemlerini tercih etmesinin en büyük sebeplerinden biri, fitoterapötik ajanlardan elde edilen verilerin prelinik aşamada kalması ve hala etki mekanizması konusunda karanlık yanlarının olmasıdır. Klinik aşamaya geçilen birçok bitkinin antikanser aktivitesi kanıtlanmış olsa da farklı fitoterapötiklerin kendini bu konuda ispatlaması zaman alacaktır. Uzun vadede, bu doğal ürünlerden elde edilen materyaller, moleküler hedef güdümlü tedavilerin ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Fitoterapi alanında yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların artması ile mide kanserinin tedavisi hız kazanarak mevcut mortalitenin azalması sağlanabilir. Bugüne dek yapılan araştırmalar bu öngörüye destekler niteliktedir. Geleceğin hastaları adına, sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki sağlık sistemleri, tümör hastalıklarının tedavi oranlarını iyileştirmek için her türlü çabayı göstermelidir.

KAYNAKLAR

1. Baydar H. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bilimi ve Teknolojisi. Ankara, Nobel Akademik Yayıncılık 2020;8. sf.115-130.
2. Bahmani M, Shirzad H, Shahinfard N, Sheivandi L, Rafieian-Kopaei M. Cancer Phytotherapy: Recent Views on the Role of Antioxidant and Angiogenesis Activities. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine 2021;22(2):299-309.
3. Sannia A. Phytotherapy and oncology. A short review. Integrative Cancer Science and Therapeutics 2021;8:1-4.
4. Ipek G, Ergul M. Fitoterapi ve Kanser. Health Sciences Student Journal 2021; 1(1): 15-23.
5. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM. et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anti-cancer drugs. British journal of cancer 2013;108(5):1071-1078.
6. Clairet A, Boiteux-Jurain M, Curtit E, Jeannin M, Gérard B, Nerich V et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. Medical Oncology 2019;36(5):1-15.

7. Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy: an introduction to herbal medicine. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2017;44(2): 217-227.
8. Balusamy S, Perumalsamy H, Huq M, Balasubramanian B. Anti-proliferative activity of *Origanum vulgare* inhibited lipogenesis and induced mitochondrial mediated apoptosis in human stomach cancer cell lines. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018;108:1835-1844.
9. Aydin S, Seker E. Effect of an aqueous distillate of *Origanum onites* L. on isolated rat fundus, duodenum and ileum: evidence for the role of oxygenated monoterpenes. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005; 60(2): 147-150.
10. Efferth T, Saeed M, Mirghani E, Alim A, Yassin Z, Saeed E et al. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine. *Oncotarget* 2017;8(30):50284-50304.
11. Clinton S, Giovannucci E, Hursting S. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *The Journal of Nutrition* 2019;150(4):663-671.
12. Devassy J, Nwachukwu I, Jones P. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutrition Reviews* 2015;73(3):155-165.
13. Boehm K, Borrelli F, Ernst E, Habacher G, Hung S, Milazzo S et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;3
14. Rauf A, Imran M, Butt M, Nadeem M, Peters D, Mubarak M. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2017;58(9):1428-1447.
15. Wu X, Li Q, Feng Y, Ji Q. Antitumor Research of the Active Ingredients from Traditional Chinese Medical Plant *Polygonum Cuspidatum*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018;2018:1-10.
16. He S, Lyu F, Lou L, Liu L, Li S, Jakowitsch J et al. Anti-tumor activities of *Panax quinquefolius* saponins and potential biomarkers in prostate cancer. *Journal of Ginseng Research* 2021;45(2):273-286.
17. Alqahtani, F. Y., Aleanizy, F. S., El Tahir, E., Alkahtani, H. M., & AlQuadeib, B. T. Paclitaxel. In: *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology Academic Press*.2019; 44.p. 205-238.
18. Nicastro H, Ross S, Milner J. Garlic and Onions: Their Cancer Prevention Properties. *Cancer Prevention Research* 2015;8(3):181-189.
19. Chen A, Liu Q, Ma Y, Jiang Z, Tang J, Liu Y et al. A new monoterpenoid indole alkaloid from *Ochrosia elliptica*. *Natural Product Research* 2017;31(13):1490-1494.
20. Martino E, Della Volpe S, Terribile E, Benetti E, Sakaj M, Centamore A et al. The long story of camptothecin: From traditional medicine to drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter* 2017;27(4):701-707.
21. Rezadoost M, Kumleh H, Ghasempour A. Cytotoxicity and apoptosis induction in breast cancer, skin cancer and glioblastoma cells by plant extracts. *Molecular Biology Reports* 2019;46(5):5131-5142.
22. Yang Z, Li C, Wang X, Zhai C, Yi Z, Wang L et al. Dauricine induces apoptosis, inhibits proliferation and invasion through inhibiting NF- κ B signaling pathway in colon cancer cells. *Journal of Cellular Physiology* 2010;225(1):266-275.

23. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2019;14(1):26-38.
24. Mansingh D, Pradhan S, Biswas D, Barathidasan R, Vasanthi H. Palliative Role of Aqueous Ginger Extract on N-Nitroso-N-Methylurea-Induced Gastric Cancer. *Nutrition and Cancer* 2019;72(1):157-169.
25. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus J, Maciejewski R, Polkowski W. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Management and Research* 2018;Volume 10:239-248.
26. Yeni M, Korkut E, Aksungur N, Kara S, Askin S, Kartal M. Determination of Pentraxin-3, Interleukin-8 and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2021;22(5):1507-1512.
27. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG* 2006;12(19): 2979.
28. Ashizawa T, Okada R, Suzuki Y, Takagi M, Yamazaki T, Sumi T et al. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor. *Gastric Cancer* 2005;8(2):124-131.
29. Gupta S, Kim J, Prasad S, Aggarwal B. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer and Metastasis Reviews* 2010;29(3):405-434.
30. Sokolova O, Naumann M. NF- κ B Signaling in Gastric Cancer. *Toxins* 2017;9(4):119.
31. Luo H, Vong C, Chen H, Gao Y, Lyu P, Qiu L et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine. *Chinese Medicine* 2019;14(1).
32. Chen S, Lin K, Chang C, Fang C, Lin C. Aloe-emodin-induced apoptosis in human gastric carcinoma cells. *Food and Chemical Toxicology* 2007;45(11):2296-2303.
33. Liu X, Sun K, Chen H, Song A, Zhang X, Zhang X et al. Curcumin inhibits proliferation of gastric cancer cells by impairing ATP-sensitive potassium channel opening. *World Journal of Surgical Oncology* 2014;12(1):389.
34. Bathaie S, Hoshyar R, Miri H, Sadeghizadeh M. Anticancer effects of crocetin in both human adenocarcinoma gastric cancer cells and rat model of gastric cancer. *Biochemistry and Cell Biology* 2013;91(6):397-403.
35. Meral O, Alpay M, Kismali G, Kosova F, Cakir D, Pekcan M et al. Capsaicin inhibits cell proliferation by cytochrome c release in gastric cancer cells. *Tumor Biology* 2014;35(7):6485-6492.
36. Wu H, Li W, Wang T, Shu Y, Liu P. Paeoniflorin suppress NF- κ B activation through modulation of I κ B α and enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis in human gastric carcinoma cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008;62(9):659-666.
37. Wang Y, Lv Y, Liu T, Yan W, Chen L, Li Z et al. Cordycepin suppresses cell proliferation and migration by targeting CLEC2 in human gastric cancer cells via Akt signaling pathway. *Life Sciences* 2019;223:110-119.
38. Tao M, Gao L, Pan J, Wang X. Study on the inhibitory effect of allicin on human gastric cancer cell line sgc-7901 and its mechanism. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2013;11(1):176-179.

39. Turati F, Pelucchi C, Guercio V, Vecchia C, Galeone C. Allium vegetable intake and gastric cancer: A case-control study and meta-analysis. *Molecular Nutrition & Food Research* 2014;59(1):171-179.
40. Li J, Shen L, Lu F, Qin Y, Chen R, Li J et al. Plumbagin inhibits cell growth and potentiates apoptosis in human gastric cancer cells in vitro through the NF- κ B signaling pathway. *Acta Pharmacologica Sinica* 2012;33(2):242-249.
41. Rashid M, Sanjarin F, Sabouni F. Thymoquinone Effects on Cell Viability, Apoptosis and VEGF-A Gene Expression Level in AGS(CRL-1739) Cell Line. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 2019;19(6):820-826.
42. Zhang Q, Wang X, Cao S, Sun Y, He X, Jiang B et al. Berberine represses human gastric cancer cell growth in vitro and in vivo by inducing cytostatic autophagy via inhibition of MAPK/mTOR/p70S6K and Akt signaling pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020;128:110245.
43. Song B, Zhan H, Bian Q, Gu J. Piperlongumine inhibits gastric cancer cells via suppression of the JAK1,2/STAT3 signaling pathway. *Molecular Medicine Reports* 2016;13(5):4475-4480.
44. Zhang J, Su K, Shi W, Wang Y, Hu P, Wang Y et al. Matrine inhibits the adhesion and migration of BCG823 gastric cancer cells by affecting the structure and function of the vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP). *Acta Pharmacologica Sinica* 2013;34(8):1084-1092.
45. Fu Z, Han X, Du J, Han X, Liu W, Shao S et al. Euphorbia lunulata extract acts on multidrug resistant gastric cancer cells to inhibit cell proliferation, migration and invasion, arrest cell cycle progression, and induce apoptosis. *Journal of Ethnopharmacology* 2018;212:8-17.

MİDE KANSERİNDE İLAÇ DIRENCİ

Drug Resistance in Gastric Cancer

Merve İnanır

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,

ORCID ID: 0000-0003-4661-8087

ÖZET

Mide kanseri; geç tanı konması, metastatik sıklığı, sahip olduğu kötü prognoz ve ana klinik tedavi yöntemi olan kemoterapiye direnç gelişmesi gibi olumsuz özellikleriyle dünya genelinde hem erkek hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Erken evrede tespit edilebilen mide kanseri vakalarında cerrahi rezeksiyon en iyi seçenek olmakla birlikte orta ve ileri evrelerde, kemoterapiye karşı gelişen ilaç direnci nedeniyle tedavi başarısızlığına rağmen, esas olarak kemoterapi uygulanmaktadır. Çoklu ilaç direnci, kemoterapinin etkisini zayıflatarak ileri evre mide kanseri vakalarının hayatta kalma beklentilerinin düşük olmasına yol açan yıldırıcı bir engel olmaya devam etmektedir. İlacın enzimatik inaktivasyonu, efluks pompalarının indüksiyonu, apoptoz inhibisyonu, hücre döngüsü kontrol noktalarının dereğülasyonu, sonradan gelişen mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler gibi çeşitli birçok olay ilaç direncinin genetik/genetik olmayan iki uç yönüne aracılık eden mekanizmalar arasında yer almaktadır. İlaç direncinin meydana gelme mekanizmaları geniş ölçüde araştırılmış olmakla birlikte bu mekanizmaların açığa çıkmasına ve düzenlenmesine aracılık eden sinyaller hâlâ tam olarak anlaşılammıştır. Modern kanser farmakolojisinin temel amacı, mide kanserinde gelişen ilaç direncinin altında yatan mekanizmaları belirlemek olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çoklu ilaç direnci; Kanser tedavisi; Mide kanseri; Tümör mikroçevresi

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths in both men and women worldwide due to its adverse features such as late diagnosis, metastatic frequency, poor prognosis, and resistance to chemotherapy, which is the primary clinical treatment method. Although surgical resection is the best treatment modality in early-stage gastric cancer, chemotherapy is the primary treatment method at moderate and advanced stages, despite treatment failure due to drug resistance to chemotherapy. Multi-drug resistance remains a daunting barrier, weakening the effectiveness of chemotherapy, and leading to lower survival prospects for advanced gastric cancer.

cases. Various events such as enzymatic inactivation of the drug, induction of efflux pumps, inhibition of apoptosis, deregulation of cell cycle checkpoints, subsequent mutations, and epigenetic changes are among the mechanisms that mediate the two extremes of drug resistance, genetic/non-genetic. Although the mechanisms by which drug resistance occurs have been extensively investigated, the signals that mediate the expression and regulation of these mechanisms are still not fully understood. The main aim of modern cancer pharmacology should be to determine the mechanisms underlying drug resistance in gastric cancer.

Keyword: Cancer therapy; Gastric cancer; Multidrug resistance; Tumor microenvironment

GİRİŞ

Mide kanseri, dünya çapında tümöre bağlı erkek ölümlerinde 3., kadınlarda ise 5. sırada yer alan, mide mukozal epitelinden kaynaklanan sindirim sisteminin en yaygın malign hastalıklarından biridir [1]. Küresel kanser istatistiklerine göre, 2020 yılında meydana gelen bir milyondan fazla yeni vaka ve tahmini 769.000 ölüm ile tüm kanser türleri arasında insidans açısından beşinci ve mortalite açısından dördüncü sırada yer alan önemli bir halk sağlığı sorunudur [2]. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, kronik gastrit, diyet ve bazı genetik değişiklikler mide kanseri gelişiminde risk faktörleri arasında yer almaktadır. Tanı anındaki klinik evre, bu hastalığa sahip hastaların prognozunu doğrudan belirler [3]. Tanı yöntemlerindeki gelişmelere ve klinikte moleküler hedefe yönelik ilaçların geliştirilmesine rağmen, mide kanserinin 5 yıllık sağkalım oranı ne yazık ki oldukça düşüktür [4].

Günümüzde mide kanserine yönelik yaygın tedavi yaklaşımları arasında kemoterapi, radyasyon, cerrahi ve hedefe yönelik tedaviler yer almaktadır [5]. Erken evrede tespit edilen mide kanseri hastaları için cerrahi rezeksiyon en iyi tedavi seçeneği olarak kabul edilirken orta ve ileri evrelerde tespit edilen, cerrahi müdahaleye uygun olmayan veya postoperatif hastalar için kemoterapi standart tedavidir [6]. Tedavinin planlanması büyük ölçüde kanserin midede nerede olduğuna ve ne kadar yayıldığına bağlıdır. Bununla beraber kişinin yaşı, genel sağlık durumu ve tercihleri gibi değişken faktörler de önemli rol oynayabilmektedir. Hastanın sağkalım süresini uzatmak için en iyi imkânı sunduğundan rezeksiyon için yapılan cerrahi uygulamalar tedavi sürecinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Ancak kanser geniş bir alana yayılmışsa veya kişinin genel sağlık durumu ameliyat için olumlu şartları sağlamıyorsa cerrahi rezeksiyon tedavi seçeneği olmaktan çıkmaktadır. Bunun yanı sıra sadece rezeksiyon uygulanması tam tedavinin sağlanması için de yeterli olamamaktadır. Hem ameliyat sonrası hastalarda hem de ameliyatın endike olmadığı hastalarda tedavinin olmazsa olmaz parçaları arasında kemoterapi ve radyasyon tedavisi gibi diğer tedavi yöntemleri yer almaktadır [7].

Kemoterapi, mide kanseri tedavisini yönetmek için farklı aşamalarda kullanılabilir. Rezeksiyon ameliyatı öncesi neoadjuvan kemoterapi amacıyla radyasyon te-

davisi ile birlikte veya tek başına kemoterapi uygulanarak tümör kitlesinin sınırlandırılması, küçültülmesi ve ameliyatın daha uygulanabilir olması amaçlanmaktadır [8]. Ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi amacıyla vücutta kalmış olabilen ve kanserli dokunun yeniden büyümesine sebep olabilecek kanser hücrelerinin öldürülmesi ve tam bir sağaltımın sağlanması amacıyla radyasyon tedavisi ile birlikte kemoterapi uygulanabilmektedir [9]. Metastaz yapmış mide kanserlerinde rezeksiyon cerrahisi tedavi seçeneği olmaktan çıktıysa, kanserin ilerlemesini yavaşlatmak, durdurmak, semptomlarını hafifletmek ve sağkalm süresini uzatmak amacıyla kemoterapi uygulanması birincil tedavi yaklaşımı olmaktadır ve hastalar için sadece palyatif tedavi sunmaktadır.

Mide kanserinin farmakolojik olarak tedavisi için standart bir tedavi rejimi olmakla birlikte en sık kullanılan kemoterapötik tedavi sisplatin ve 5-Florourasil kombinasyonlarına dayanmaktadır. Kemoterapötik ilaçların hastada oluşturacağı toksisiteyi azaltmak amacıyla çeşitli kombinasyon stratejileri benimsenmiştir ve mide kanserinin evrelendirilmesine göre bu tedavi seçenekleri uygulanmaktadır [10]. Mide kanseri tedavisinde uygulanan ilaçlar Tablo 1'de özetlenmiştir [11].

Tablo 1. Mide Kanseri Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Tedavi Rejimleri

Birinci Sıra Tercih Edilen İlaçlar	
<ul style="list-style-type: none"> • Sisplatin • 5-Florourasil • Tegafur (5-Florourasil ön ilacı) • Kapesitabin (5-Florourasil ön ilacı) • Karboplatin • Oksaliplatin • Paklitaksel • Dosetaksel • İrinotekan 	
Kombinasyon İlaçları	
<ul style="list-style-type: none"> • Leukovorin (Folinik asit) • Glutasyon • Filgrastim 	
Tedavi Rejimleri	
Erken Evre	<ul style="list-style-type: none"> • S1 (Tegafur, Gimerasil, Oterasil) • XELOX (Kapesitabin, Oksaliplatin) • FOLFOX-4 (Oksaliplatin, infüzyonel 5-Florourasil, Leukovorin) • CAPOX (Oksaliplatin, Kapesitabin) • FLOT (5-Florourasil/Leukovorin, Oksaliplatin, Dosetaksel) • ECF (Floropirimidinler, Epirubisin) • DCF (Floropirimidinler, Dosetaksel)
Geç Evre	<ul style="list-style-type: none"> • İrinotekan + 5-Florourasil/Leukovorin • Dosetaksel + Sisplatin • MacDonald (5-Florourasil, Leukovorin, Radyoterapi) • Epirubisin, Sisplatin/Oksaliplatin veya 5-Florourasil/Kapesitabin

İkinci Sıra Tercih Edilen İlaçlar (Hedefe Yönelik İlaçlar)**HER2 Hedefli Mekanizma**

- Trastuzumab

VEGF Hedefli Mekanizma

- Ramusirumab

Monoklonal Antikor

- Onartuzumab
- Pertuzumab

Protein Kinaz İnhibitör

- Sorafenib

Tirozin Kinaz İnhibitör

- Lapatinib

Genel bir yaklaşım olarak Tabloda belirtilen ilaçların 2 veya 3'ü birleştirilerek radyasyon tedavisi ile birlikte genel sağlık durumu iyi olan erken evre mide kanserli hastalara ameliyattan önce ve/veya sonra uygulanmaktadır. Ancak birden fazla ilacın aynı anda uygulanması hastada daha fazla yan etki gözlenmesine ve ilaç toksisitesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, kemoterapinin hasta sağ kalımı üzerindeki etkisi uzun vadede ne yazık ki ciddi şekilde kısıtlanmaktadır [12]. Bu durumun ana nedeni; kemoterapide başarısızlık, kanserin tekrarlama ve nihayetinde hasta ölümü ile sonuçlanan mide kanserinde ilaç direncinin gelişmesi yer almaktadır. Kansere bağlı ölümlerin %90'ından fazlası ilaç direnci ile ilişkilendirilmektedir [13]. Kemoterapiye daha az duyarlılığa neden olan mide kanseri hücrelerinin çoklu ilaç direncinin temel anlamda iki mekanizma yoluyla meydana geldiği kabul edilmektedir. İlaç direnci hastalığın teşhisi sırasında önceden var olabilir, yani tümör hücrelerinin kemoterapötik ajana doğal olarak dirençli olduğu kabul edilir veya kanser hücrelerinin ilaca maruz kalmasından sonra ilaç direnci indüklenebilir. Bu iki direnç profili sırasıyla içsel ve kazanılmış direnç olarak tanımlanır ve her ikisi de tümör hücreleriyle olduğu kadar tümör mikroçevre özellikleriyle de ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, ilaç direncinin altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması, mide kanseri hastalarının sağkalımını iyileştirmek için büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, mide kanserinde değişken konak faktörleri, genetik ve epigenetik faktörlerdeki önemli değişiklikler ve ilaç hedeflerindeki mutasyonlar gibi mide kanserinde ilaç direncinin moleküler mekanizmaları kısmen de olsa tanımlanmıştır [14]. Mide kanserinde ilaç direncinin gelişmesine aracılık eden mekanizmalar arasında ilaç eflüksunda artış ve metabolik anormallikler, DNA hasarı onarımında artış, apoptoz sürecinde azalma, ilaç aktif hedef proteinlerinin modifikasyonu veya değiştirilmesi, tümör kök hücrelerinin varlığı, epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşümü, hipoksi ve hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α ve mikroRNA'ların düzenlenmesi gibi mekanizmalar yer almaktadır [15]. Bu bölümde mide kanseri hücrelerinin kemoterapötik ilaçların sitotoksik etkilerinin üstesinden gelmek için hücre içi ve hücre dışı yeniden şekillenmeyi teşvik ettiği ilaç direnci mekanizmaları, kanser ortamının özellikleri, bu çevresel özelliklerin kanser hücrelerinde direnç mekanizmalarını etkileme yolları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Gastrik Kanser Kemorezistans Mekanizmaları

Kemoterapi hem lokal hem de metastatik mide kanserinin tedavisinde önemli bir rol oynamasına rağmen, kemoterapinin etkinliği ilaç direnci nedeni ile sınırlı kalmaktadır. Kemoterapötik direnç ister içsel ister kazanılmış olsun, tümör hücreleri ve ayrıca tümör mikroçevresi ile ilişkili karmaşık ve çok faktörlü bir fenomendir. Modern biyolojik tekniklerin gelişmesiyle birlikte, kemorezistansın mekanizmaları son yıllarda geniş çapta araştırılmıştır. Tablo 2'de mide kanserinde kemorezistans gelişmesine aracılık eden moleküler mekanizmalar özetlenmiştir.

Tablo 2. Mide Kanserinde İlaç Direncinin Moleküler Mekanizmaları

Azalmış Hücre İçi İlaç Konsantrasyonu
<ul style="list-style-type: none"> - İlaç efflusu <ul style="list-style-type: none"> o İçe alım yapan taşıyıcılar o Dışa atım pompaları - Metabolizma <ul style="list-style-type: none"> o İlaç inaktivasyonu o Ön-ilaç aktivasyonunun azalması
İlaç Hedeflerindeki Değişiklikler
Hücre sağ kalımı ve ölümünün düzenlenmesinin bozulması
<ul style="list-style-type: none"> - BCL-2 aile üyeleri - p53 - PI3K/AKT yolağı - Mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı
Tümör Mikroçevresi
<ul style="list-style-type: none"> - Hipoksi - Hücre dışı matriste değişiklikler - Sitokinler ve Büyüme faktörleri
İleriye Yönelik Yaklaşımlar
<ul style="list-style-type: none"> - Hsp70 - miRNA

Hücre İçi İlaç Konsantrasyonunun Azalması

Klasik bir ilaç direnci mekanizması olarak, bir transmembran proteini olan Adeozin trifosfat bağlayıcı kaset membran taşıyıcılarının (ABC) aşırı ekspresyonu, hücre içi ilaç konsantrasyonunu azaltarak ve ilacın hücre içi hedeflere bağlanmasını önleyerek tümör hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel kemoterapötik ilaçlara direncini arttırmaktadır (16).

Effluks Pompaları

ABC taşıyıcılarının mide kanseri tümörlerinde sıklıkla aşırı eksprese edildiği ve ilaç direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. P-glikoprotein (P-gp veya MDR-1 veya ABCB1) en çok araştırılan ABC taşıyıcılarından biridir ve mide kanserinde aşırı ekspre-

se edildiği, mide kanseri hastalarında daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [17]. Besinlerin ve diğer moleküllerin membran boyunca taşınmasında önemli fizyolojik role sahip olan ABC taşıyıcılarının ekspresyonunda meydana gelen artış ilaç effluksunda artışın eşlik ettiği, birbirinden bağımsız farklı kemoterapötik ilaçlara karşı hücrelerde direnç gelişmesine ve tümör hücrelerinde kemoterapötik ilaçların konsantrasyonunun azalmasına yol açan çoklu ilaç direncinin önemli mekanizmasını oluşturmaktadır [18]. MDR1 ekspresyonu, sisplatin, 5-Florourasil, mitmosin C, doksorubisin ve hidroksi-kamptotesin gibi çeşitli birçok kemoterapötik ilaca karşı gelişen direnç ile ilişkilendirilmektedir. Sisplatine dirençli mide kanseri hücrelerinin ABCB1 geninde up-regülasyon sergilediği gösterilmiştir ki bu sonuç sisplatin ve benzeri platin türevi kemoterapötik ilaçlara karşı kemorezistansta ABCB1 geni aracılığıyla P-glikoprotein'in yer alacağı görüşünü desteklemektedir.

Kemoterapötik ilaçların hücre içerisine taşınmasında rol alan diğer bir önemli mekanizma SLC taşıyıcı (Solute carrier-SLC) protein ailesine ait plazma membran taşıyıcısıdır. Mevcut araştırmalar her ne kadar mide kanserinde SLC genlerinin zayıf eksprese edildiğini işaret ediyor olsa da mide kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan platin türevi kemoterapötik ilaçlar ile imatinib ve türevi tirozin kinaz inhibitörü kemoterapötik ilaçlar hücre içerisine taşınmasında özellikle SLC taşıyıcı protein ailesinin alt üyeleri (OCT1, OCT2 ve OCT3; sırasıyla SLC22A1, SLC22A2 ve SLC22A3 genleri) ve bakır taşıyıcı CTR1 (SLC31A1) gibi organik katyon taşıyıcıları (OCT) tarafından taşınmaktadırlar [19]. Bunun yanı sıra mide kanseri de dâhil olmak üzere birçok sağlıklı ve kanserli dokuda SLCO gen ailesi tarafından kodlanan organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OATP) aralarında çeşitli birçok antikanser ilacın da yer aldığı farklı organik bileşiklerin taşınmasında görev almaktadır. OATP ekspresyonunun, mide kanseri de dâhil olmak üzere birçok normal ve kanserli dokuda farklılık gösterdiği bulunmuştur [20].

Gastrointestinal kanserde, daha önce OATP8 (SLC01B3) olarak adlandırılan karaciğere özgü bir organik anyon taşıyıcısı olan OATP1B3, metotreksat ilacına tümör hücrelerinin duyarlılığını belirlemektedir ve mide kanserinde bol miktarda eksprese edildiği için antikanser ilaçların gastrointestinal kanserlere verilmesi için iyi bir hedef olarak önerilmiştir. Bununla birlikte genel olarak; mide kanseri hücreleri, mide kanserinin kemoterapiye yüksek refraktivitesine katkıda bulunabilecek düşük OATP ekspresyonu göstermektedir. SLC22A gen ailesine ait organik anyon taşıyıcılarının (OAT'ler) bazı üyeleri midede eksprese edilmektedir. Bunlar metotreksat, 5-Florourasil, taksanlar veya antrasiklinler gibi antikanser ilaçların alımında rol oynar, ancak mide kanseri kemorezistansındaki rolleri tam olarak bilinmemektedir [21].

İlaç Metabolizması

Tümör hücreleri, sitokrom P450 ile ilişkili enzimler (CYP'ler) gibi faz I enzimleri veya glukuronik asit veya glutatyon ile konjugasyon gibi faz II enzimleri de dahil olmak üzere detoksifiye edici enzimleri aşırı eksprese ederek antikanser ilaçları etkisiz hale getirebilmektedir. Bu kemorezistans mekanizmasında, ilaçların aktif olmayan metabolitleri-

ni oluşturarak veya aktive edilmesi gereken bir ön ilaç uygulandığında, aktif ajan oluşumunu azaltarak ilaçların hücre içi biyotransformasyonunda görev alan enzimlerin ekspresyonları mide tümörlerinde değişmektedir veya fonksiyon kaybı mutasyonları taşımaktadır [22]. Sağlıklı hücrelerle karşılaştırıldığında, protein kinaz C (PKC), topoizomera-
z II (Topo II) ve glutatyon-S-transferaz- π (GST- π) içeren çoklu ilaç direnci (MDR; Multi-Drug Resistance) gelişmiş hücrelerin enzim aktivitesinde spesifik değişiklikler gözlenmektedir. PKC, MDR aşırı ekspresyonunu indükleyerek ve P-gp fosforilasyonunu hızlandırarak MDR oluşumuna yol açabilmektedir. Topo II'nin miktar ve aktivitesinde meydana gelecek azalma, tümör hücrelerinin ilaca karşı direncine neden olabilir. Lipofilik sitotoksik ilaçlarla kompleks oluşturan GST- π 'nin sudaki çözünürlüğü artar ve ilaç effluksunu düzenleyerek artırır, böylece antikanser ilaçların sitotoksik etkisinin azalmasına yol açabilir [22].

İlaç Hedeflerindeki Değişiklikler

Mide kanseri hücrelerinin ilaca bağlı hücre ölümünden kaçabileceği alternatif bir direnç mekanizması, ilaç hedeflerinin up- veya down- regülasyonu ile açıklanmaktadır. Antikanser ilaçların etki mekanizmasında yer alan moleküler hedeflerin ekspresyonu ve/veya işlevinde meydana gelebilecek değişiklikler bu ajanların etkinliğini etkileyebilmektedir [24]. DNA replikasyonunda yer alan ve DNA replikasyonu, rekombinasyon ve onarım gibi kromozomal işlemler sırasında DNA topolojisini modüle eden bir nükleer enzim sınıfı olan Topoizomera-
zlar doksorubisin, etoposid, mitoksantron ve irinotekan gibi çeşitli kemoterapötik ilaçların hedefleridir [25]. Topoizomera-
z II (Topo II), mide kanserinde ekspresyonu genellikle down-regüle olmuş bir ilaç hedefi örneğidir. Hidroksikamptotesin, doksorubisin ve mitomisin C'ye dirençli mide kanseri hücrelerinde Topo II down regülasyonunun çapraz bağlı DNA oluşumunu bozduğu gösterilmiştir [26]. 5-Florourasil'in etki ettiği timidilat sentaz enziminin aşırı ekspresyonu, doğal substrata bağlanmasını önler. Yüksek timidilat sentaz ekspresyonu durumunda, 5-Florourasil ile tedavi edilen mide kanseri hastalarında ilaç direnci öngörülebilmektedir.

Hücre Sağ Kalımı ve Ölümünün Düzenlenmesinde Bozulma

Kemoterapötik ilaçların etki mekanizmalarının temelinde DNA hasarına neden olarak hücre ölümüne yol açmaktır ve hücre ölümünden kaçış kemorezistans mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Tümör hücrelerinin sağ kalımının artması ve apoptoza karşı direnç gelişmesi, kanser hücrelerinin ayırt edici özellikleridir. Biriken kanıtlar, hücre sağ kalımı ve ölümünün düzensizliğinin kanser hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara direncinde rol oynadığını göstermiştir [27].

p53

p53 proteini ilk olarak 1979'da Simian Virüsü 40'ın Büyük T antijeninin hücresel bağlanma ortağı olarak keşfedilmiştir. Kısa süre sonra kanser hücrelerinde normal hücrelere göre daha yüksek oranda eksprese edilen, translasyon sonrası süreçler tarafın-

dan kontrol edilen ve DNA'yı bağlayabilen fosforile edilmiş bir protein olduğu ve düşük stabilite ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanan ve kanserlerde en sık mutasyona uğrayan TP53 geni tarafından kodlanan p53 proteini hücre düzeyinde hücre büyümesini engelleyebilmektedir. Mide kanseri vakalarının %90'ını temsil eden, bağırsak ve diffüz kanserler olmak üzere iki ana histolojik mide kanseri alt tipi vardır [28]. Bağırsak alt tipi, bağırsak epitel bezlerine benzer şekilde kanser hücrelerinin hücresel bir organizasyonunu sunar ve çoğunlukla TP53 gen mutasyonları bağırsak alt tipine ait önemli alt gruplar (Kromozomal Kararsızlık, Mikrosatellit Kararsızlık, Genomik Kararlı alt grupları) ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte p53 ailesinin üyelerinin ve izoformlarının rolü araştırıldıkça çelişkili veriler ortaya çıkmıştır. Örneğin, TP53 mutasyonlarının veya homologlarının düzensizliğinin, agresiflik veya tedaviye yanıt için biyobelirteçleri temsil edip etmediği hala bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bu belirsizlik, mide kanserinde p53 ailesini içeren moleküler yollar hakkında daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir [29].

PI3K/AKT yolağı

PI3K/AKT/mTOR yolağı, hücre büyümesi, çoğalması ve hayatta kalması gibi normal hücresel süreçlerde yer alan en önemli sinyal yollarından biridir. Reseptör tirozin kinazların veya G-protein kenetli reseptörlerin uyarılması PI3K'nin ardından da AKT'nin aktivasyonuna aracılık eder. Aktive edilmiş AKT daha sonra çeşitli substratları fosforile ederek hücre proliferasyonu, büyümesi, apoptozun önlenmesi ve hücre döngüsü ilerlemedeki işlevlerini yerine getirebilir [30]. Kemoterapiye direnç gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanılan PI3K/AKT yolağının anormal aktivasyonu, mide kanseri de dâhil olmak üzere çeşitli birçok insan malignitesi ile ilişkilendirilmektedir. PI3K/AKT hayatta kalma yolu, mide kanseri hücrelerinin etoposid, doksorubisin ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi ilaçlara karşı kemorezistansında önemli bir rol oynamaktadır. Mide kanserinde PIK3CA geninin aşırı ekspresyonu çok sık görülmektedir [31]. Bu, aşağı yönlü akış sinyal yollarını yapısal olarak aktive eden anormal bir PI3K aktivasyonu ile sonuçlanır. AKT aşırı ekspresyonu ise mide kanseri hücrelerinin JAK2/STAT3 sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla sisplatine dirençli hale gelmesine yol açar. PI3K/AKT yolağı kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen dirençte önemli bir rol oynamasına rağmen, PI3K/AKT aktivasyonunun kemorezistans ile sonuçlanan mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir [32].

BCL-2 aile üyeleri

BCL-2 geni ilk olarak foliküler lenfomada bir onkogen olarak tanımlanmıştır ve apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir. BCL-2'nin çeşitli tümörlerde ve lenfomalarda aşırı ekspresyonu tümörjenik potansiyelini desteklemektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar BCL-2'nin sadece apoptozu inhibe etmekle kalmayıp aynı zamanda hücresel proliferatif aktiviteyi de baskıladığını göstermektedir. BCL-2 ekspresyonunun hücresel proliferasyonu baskıladığı ve daha az agresif biyolojik davranış ve daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. BCL-2, mide karsinomu da dahil olmak üzere çeşitli insan malign

tümörleri ile ilişkilendirilmiştir [33]. BCL-2'nin aşırı ekspresyonunun, mide kanserli hastalarda sitotoksik kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen direnç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. BCL-2'nin susturulmasının ise, mide adenokarsinom hücrelerinde hücre apoptozunu artırırken ve 5-Flourourasil'e direnci azalttığı gösterilmiştir. BCL-2 ekspresyonunun up-regülasyona uğraması sonucunda mide kanseri hücrelerinin sisplatine dirençli hale geldiği gösterilmiştir. Proapoptotik protein BAX ekspresyonunun mide kanserli hastalarda kemoterapiye klinik yanıt hakkında öngöründe bulunmaya yardımcı olacağı gösterilmiştir [34]. BAX ekspresyonunun artması, sitokrom c'nin mitokondriden salınımının artırılması yoluyla mide kanseri hücrelerini kemoterapötik ilacın neden olduğu apoptoza duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir. Diğer BCL-2 ailesi üyelerinin de (BCL-xL, BAK, MCL-1) kemoterapinin neden olduğu apoptozun düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir. Bu, BCL-2 ekspresyonunun modülasyonunun mide kanserinde kemosensitiviteyi etkileyebileceğini ve hücre kaderinin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, kesin rolü ve klinik önemi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır [35].

PI3K/AKT yolağı

PI3K/AKT/mTOR yolağı, hücre büyümesi, çoğalması ve hayatta kalması gibi normal hücresel süreçlerde yer alan en önemli sinyal yollarından biridir. Reseptör tirozin kinazların veya G-protein kenetli reseptörlerin uyarılması PI3K'nin ardından da AKT'nin aktivasyonuna aracılık eder. Aktive edilmiş AKT daha sonra çeşitli substratları fosforile ederek hücre proliferasyonu, büyümesi, apoptozun önlenmesi ve hücre döngüsü ilerlemedeki işlevlerini yerine getirebilir [30]. Kemoterapiye direnç gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanılan PI3K/AKT yolağının anormal aktivasyonu, mide kanseri de dâhil olmak üzere çeşitli birçok insan malignitesi ile ilişkilendirilmektedir. PI3K/AKT hayatta kalma yolu, mide kanseri hücrelerinin etoposid, doksorubisin ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi ilaçlara karşı kemorezistansında önemli bir rol oynamaktadır. Mide kanserinde PIK3CA geninin aşırı ekspresyonu çok sık görülmektedir [31]. Bu, aşağı yönlü akış sinyal yollarını yapısal olarak aktive eden anormal bir PI3K aktivasyonu ile sonuçlanır. AKT aşırı ekspresyonu ise mide kanseri hücrelerinin JAK2/STAT3 sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla sisplatine dirençli hale gelmesine yol açar. PI3K/AKT yolağı kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen dirençte önemli bir rol oynamasına rağmen, PI3K/AKT aktivasyonunun kemorezistans ile sonuçlanan mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir [32].

Mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı

Kemoterapötik ilaçların tümör hücrelerini öldürmesi için olmazsa olmaz mekanizmalardan biri apoptoz sürecidir. Kanser hücrelerinde apoptoza karşı direnç gelişmesi ve hücrelerin apoptozdan kaçışı, ilaç direnci oluşumunun iki önemli nedenidir. Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolağı, hücre çoğalması, farklılaşması ve hücre ölümü gibi çoklu biyolojik süreçlerde kritik bir rol oynamaktadır [36]. MAPK sinyal yolağının düzensizliği, mide kanseri dâhil olmak üzere çeşitli kanserlerin ortaya çıkması ve

ilerlemesi ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca çeşitli çalışmalar MAPK yolağının mide kanserinde kemoterapi direncinde de rol oynadığını göstermiştir [37].

Fosforillenmiş MAPK'in ekspresyon seviyeleri primer mide kanseri tümörlerinde ve metastatik lezyonlarda benzerlik göstermektedir ve yapılan bir çalışmada fosforile MAPK'in metastatik mide kanserli hastaların %59.6'sında pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu durum, kemoterapi ile tedavi edilen ileri evre metastatik mide kanseri hastalarının fosforile MAPK ekspresyonunun prognoz açısından negatif bir belirteç olabileceği sonucunu göstermiştir [38]. Ayrıca bir başka çalışma kapsamında vinkristin dirençli mide kanseri hücrelerinde p38-MAPK yolağının aktive olduğu ve kemoterapötik ilaç direncinin düzenlenmesinde bu yolağın sorumlu olduğu da gösterilmiştir [39].

Tümör Mikroçevresi

Tümör mikroçevresi, hücre dışı matristen, kanserle ilişkili fibroblastlar dâhil çeşitli hücrelerden, bağışıklık ve enflamatuar hücrelerden ve kan/lenf damarlarından oluşmaktadır. Tümör mikroçevresinin tümör oluşumu (tümörijenез), invazyon ve metastazın yanı sıra ilaç direnci gibi birden fazla hayati işlevi vardır.

Epitelyal-mezenkimal geçiş

Epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), çok hücreli organizmaların embriyonik gelişimi, yara iyileşmesi gibi süreçlerinin yanı sıra tümörlerin oluşumu ve ilerlemesinde de oldukça önemli bir itici güç olarak tanımlanmaktadır. EMT, tümör hücrelerinin infiltrasyonu ve uzak metastazı ile yakından ilişkilidir ve tümör hücreleri bu sayede güçlü hareketlilik ve invazyon yeteneği kazanır. EMT, tümör hücrelerinin infiltrasyonu ve uzak metastazı ile yakından ilişkilidir ve tümör hücreleri bu sayede güçlü hareketlilik ve invazyon yeteneği kazanır [40]. Oksaliplatin dirençli mide kanseri hücre çalışmasında, ilaca dirençli hücrelerin, hücresele-mezenkimalden epitelyal geçiş faktörünün (c-MET) aşırı ekspresyonu ile EMT geliştirdiği ve böylece ilaca dirençli mide kanseri hücrelerinin metastazının kolaylaştığı gösterilmiştir. Hücreler uzun ve yüksek derecede kasılma gösterirler ve bu sayede matris yoluyla kan damarlarına veya metastaz sırasında lenfatik sisteme de geçişleri artar [41].

Hipoksi

Anjiyogenez, tümör boyutu ve invazyonunda artışı sağlayan, tümör hücre popülasyonunun hızlı bir şekilde genişlemesi için gerekli olan bir ön koşuldur. Anjiyogenezin başlatıcı sinyali, kanser hücrelerinin anormal proliferasyonu ile yeni oluşturulmuş damar ağının anormal organizasyonunun neden olduğu, hipoksi olarak adlandırılan oksijen seviyelerinin azalmasıdır [42]. Hipoksi, mide kanserinde tümör progresyonu ve metastazında yer alan çeşitli genetik faktörlerin ekspresyonuna yol açmaktadır. Bunlardan en önemlisi, hipoksiye hücresele yanıtı düzenleyen hipoksi ile indüklenebilir faktör-1α'dır (HIF-1α). HIF-1α ekspresyonunun, mide kanserinde ilaç direnci ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur [43]. Mide kanserlerinin %65,6'sında pozitif olan HIF-1α'nın aşırı ekspresyonunun mide kanserli hastalar için kötü prognozun bir göstergesi olduğu belir-

tilmiştir. HIF- α ekspresyonunun, ileri evre mide kanseri hastalarının 5-Flourourasil bazlı adjuvan kemoterapiye ilişkin prognozu hakkında yol gösterdiği belirtilmiştir [44]. Bununla birlikte, HIF- α 'nın aşırı ekspresyonu, Bcl-2, P-glikoprotein ve MDR1 ekspresyonunu artırırken ve Bax ekspresyonunu azaltarak da hipoksi kaynaklı ilaç direncine yol açmaktadır [45].

Hücre dışı matriste değişiklikler

Hücre dışı matris (ECM), kanser mikroçevresinde daha fazla var olan kollajen ve fibronektin gibi lifli proteinlerden oluşur. ECM, tümörjenez, ilerleme ve ilaç direnci dahil olmak üzere kanser hücrelerinin majör malign fenotiplerini etkileyen çok işlevli moleküllerden oluşan karmaşık bir ağıdır. Fibrotik çevre, kanser hücresi yüzey reseptörleri ile etkileşerek hücrenin hayatta kalmasını ve proliferasyonunu teşvik eder ve hipoksiye yol açarak hızla büyüyen tümör hücrelerinin gereksinimlerine cevap olarak hipervaskülarize edilmiş çeşitli parakrin faktörleri aktive eder [46]. Spesifik bir ECM oluşturarak özellikle mide adenokarsinom hücrelerini koruyan doğal bazal membran bileşenleri laminin ve kollajen IV'tür. Çoklu ilaç direnci gelişmiş mide kanseri hücrelerinin adezyon kabiliyetinin, kemoterapötik ilaçlara duyarlı hücrelere kıyasla önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. ECM bileşeni lamininin, mide kanseri hücrelerinin vinkristin ve adriamisin direncini artırırken aynı zamanda MDR ile ilgili proteinlerin (ABCB1 ve ABCC1) düzenlenmesi, apoptozla ilişkili genlerin (BCL-2 ve BAX) ve sinyal yollarının (PI3K/AKT ve MAPK) düzenlenmesi dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla kemoterapötik ajanlara yanıtı da değiştirebilmektedir [47]. Bu bilgiler ışığında tümör mikroçevresi özelliklerinin, çeşitli kemorezistans mekanizmalarını büyük ölçüde etkilemekte olduğu ve mikroçevre uyarılarının kemorezistans mekanizmalar üzerindeki kilit rolü doğrulanmaktadır.

SONUÇ

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi günümüzde mide kanseri tedavisi gören hastalara klinik yaklaşımda kemoterapiye direnç gelişimi büyük bir zorluktur. Mide kanserinde, hücre içi ilaç konsantrasyonunun azalması ve ilaç hedeflerinin değiştirilmesi dâhil olmak üzere çok çeşitli moleküler kemorezistans mekanizmaları hedef gösterilmiştir. Hücre hayatta kalma ve ölüm sinyal yollarının düzensizliği de kemoterapötik ilaçlara karşı dirence yol açabilmektedir. Ayrıca kanser hücreleri ile tümör mikroçevresi arasındaki etkileşimler de mide kanserinde kemorezistans önemli bir rol oynamaktadır. Ortaya çıkan bu bulgular, kanser hücrelerinin kemosensitivitesinin tahminine dayanan kişiselleştirilmiş terapilerin geliştirilmesinde ve ayrıca tümörlerin kemo-direncini tersine çevirmek için yeni terapötik stratejilerin oluşturulmasında yol gösterici niteliktedir. Bununla birlikte, kemorezistans gelişim mekanizmalarının karmaşık ve çok faktörlü olması, tümörlerin kemoterapötik direnci, tümör heterojenitesi ve ilaç çeşitliliği nedeniyle farklı hastalarda farklı moleküler mekanizmalardan ilaç direnci meydana gelebilir. Bu nedenle mide kanserinde kemoterapi direnç mekanizmalarının daha kapsamlı aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-249.
3. Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015;148(4):719-31.e3.
4. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202.
5. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, Tolia M, Schizas D, Liakakos T, et al. Medical Management of Gastric Cancer: A 2017 Update. *Cancer Med* 2018;7(1):123-33.
6. Ham IH, Oh HJ, Jin H, Bae CA, Jeon SM, Choi KS, et al. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer. *Mol Cancer* 2019;18:68.
7. Choi SJ, Jung SW, Huh S, Chung YS, Cho H, Kang H. Alteration of DNA Methylation in Gastric Cancer with Chemotherapy. *J Microbiol Biotechnol* 2017;27(8):1367-78.
8. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Upper gastrointestinal clinical studies group of the national cancer res institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *New Eng J Med* 2008;358(1):36-46.
9. Moorcraft SY, Smyth EC, Cunningham D. Adjuvant or neoadjuvant therapy for operable esophagogastric cancer? *Gastric Cancer* 2015;18(1):1-10.
10. Ku GY, Ilson DH. Chapter 72: Cancer of the Stomach. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2020.
11. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):264-79.
12. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34(6):465-68.
13. Si W, Shen J, Zheng H, Fan W. The Role and Mechanisms of Action of microRNAs in Cancer Drug Resistance. *Clin Epigenet* 2019;11(1):25.
14. Yang Q, Zhu C, Zhang Y, Wang Y, Wang Y, Zhu L, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies genomic markers of drug sensitivity in Asian gastric cancer. *J Cancer* 2018;9:2973-80.
15. Marin JJ, Al-Abdulla R, Lozano E, Briz O, Bujanda L, Banales JM, et al. Mechanisms of resistance to chemotherapy in gastric cancer anticancer agents. *Med Chem* 2016;16(3):318-34.
16. Shapira A, Livney YD, Broxterman HJ, Assaraf YG. Nanomedicine for targeted cancer therapy: towards the overcoming of drug resistance. *Drug Resist Updat* 2011;14(3):150-63.
17. Gürel S, Yerci O, Filiz G, Dolar E, Yilmazlar T, Nak SG, et al. High expression of multidrug resistance-1 (MDR-1) and its relationship with multiple prognostic factors in gastric carcinomas in patients in Turkey. *J Int Med Res* 1999;27:79-84.

18. Zhang H, Fu L. Multidrug resistance-associated proteins and their roles in multidrug resistance. *Acta Pharm Sin B* 2011;46(5):479-86.
19. Marin JJ, Briz O, Perez MJ, Romero MR, Monte MJ. Hepatobiliary transporters in the pharmacology and toxicology of anticancer drugs. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009;14:4257-80.
20. Sai Y, Tsuji A. Transporter-mediated drug delivery: Recent progress and experimental approaches. *Drug Discov Today* 2004;9(16):712-20.
21. Cedernaes J, Olszewski PK, Almen MS, Stephansson O, Levine AS, Fredriksson R, et al. Comprehensive analysis of localization of 78 solute carrier genes throughout the subsections of the rat gastrointestinal tract. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;411(4):702-7.
22. Marin JJ, Romero MR, Martínez-Becerra P, Herraes E, Briz O. Overview of the molecular bases of resistance to chemotherapy in liver and gastrointestinal tumours. *Curr Mol Med* 2009;9(9):1108-29.
23. Brügger D, Brischwein K, Liu C, Bader P, Niethammer D, Gekeler V, et al. Induction of drug resistance and protein kinase C genes in A2780 ovarian cancer cells after incubation with antineoplastic agents at sublethal concentrations. *Anticancer Res* 2002;22(6C):4229-32.
24. Fattahi S, Golpour M, Amjadi-Moheb F, Sharifi-Pasandi M, Khodadadi P, Pilehchian-Langroudi M, et al. DNA methyltransferases and gastric cancer: Insight into targeted therapy. *Epigenomics* 2018;10:1477-97.
25. Yabuki N, Sasano H, Kato K, Ohara S, Toyota T, Nagura H, et al. Immunohistochemical study of DNA topoisomerase II in human gastric disorders. *Am J Pathol* 1996;149:997-1007.
26. Geng M, Wang L, Chen X, Cao R, Li P. The association between chemosensitivity and Pgp, GST- π and Topo II expression in gastric cancer. *Diagn Pathol* 2013;8:198.
27. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD011461.
28. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517:576-82.
29. Miller JJ, Blanchet A, Orvain C, Nouchikian L, Reviriot Y, Clarke RM, et al. Bifunctional ligand design for modulating mutant p53 aggregation in cancer. *Chem Sci* 2019;10:10802-14.
30. Cinti C, Vindigni C, Zamparelli A, La Sala D, Epistolato MC, Marrelli D, et al. Activated Akt as an indicator of prognosis in gastric cancer. *Virchows Arch* 2008;453:449-55.
31. Yu HG, Ai YW, Yu LL, Zhou XD, Liu J, Li JH, et al. Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway plays an important role in chemoresistance of gastric cancer cells against etoposide and doxorubicin induced cell death. *Int J Cancer*, 2008;122(2):433-43.
32. Li VS, Wong CW, Chan TL, Chan AS, Zhao W, Chu KM, et al. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005;5:29.31.
33. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992;80(4):879-86.
34. Cho HJ, Baek KE, Park SM, Kim IK, Nam IK, Choi YL, et al. RhoGDI2 confers gastric cancer cells resistance against cisplatin-induced apoptosis by upregulation of Bcl-2 expression. *Cancer Lett* 2011;311:48-56.
35. Yu DF, Wu FR, Liu Y, Liu H, Xia Q. Bcl-2 gene silence enhances the sensitivity toward 5-Fluorouracil in gastric adenocarcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 2013;67:615-19.
36. Liu H. Research progress on Chinese materia medica for reversing tumor multidrug resistance. *Chin Tradit Herbal Drugs* 2015;46(7):1096-102.

37. Yang M, Huang CZ. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway and invasion and metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:11673-79.
38. Atmaca A, Pauligk C, Steinmetz K, Altmannsberger HM, Jäger E, Al-Batran SE. Prognostic impact of phosphorylated mitogenactivated protein kinase expression in patients with metastatic gastric cancer. *Oncology* 2011;80:130-34.
39. Tan W, Yu HG, Luo HS. Inhibition of the p38 MAPK pathway sensitizes human gastric cells to doxorubicin treatment in vitro and in vivo. *Mol Med Rep* 2014;10:3275-81.
40. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2:442-54.
41. Yang L. The Study of c-MET Regulating Epithelial-Mesenchymal Transition in GC and Related Mechanisms in Acquired Resistance to Chemotherapy [dissertation]. Beijing: Medical School of Chinese PLA; 2017.
42. Michiels C, Tellier C, Feron O. Cycling hypoxia: A key feature of the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta* 2016;1866:76-86.
43. Kitajima Y, Miyazaki K. The Critical Impact of HIF-1 α on Gastric Cancer Biology *Cancers (Basel)* 2013;5:15-26.
44. Nakamura J, Kitajima Y, Kai K, Mitsuno M, Ide T, Hashiguchi K, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α expression predicts the response to 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Oncol Rep* 2009;22:693-99.
45. Liu L, Ning X, Sun L, Zhang H, Shi Y, Guo C, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α contributes to hypoxia-induced chemoresistance in gastric cancer. *Cancer Sci* 2008;99: 121-28.
46. Nakamura K, Mori M, Enjoji M. Distribution of basement membrane antigens in clinical gastric adenocarcinomas: an immunohistochemical study. *J Clin Pathol* 1987;40:1418-23.
47. Yin Y, Li W, Deng M, Zhang P, Shen Q, Wang G, et al. Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 promotes drug resistance by increasing the expression of P-glycoprotein expression in gastric adenocarcinoma cells. *Mol Med Rep* 2014;9:1439-43.

MİDE KANSERİ TEDAVİSİNDE İLAÇ TEKNOLOJİLERİ VE İLAÇ HEDEFLEME

Pharmaceutical Technologies and Drug Targeting in Gastric Cancer Treatment

Murat Doğan

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sivas Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji AD.

ORCID ID: 0000-0003-2794-0177

ÖZET

Mide kanseri, dünya genelinde yaygın olarak gözlenen dördüncü kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir. Mide kanseri, mide epitel hücrelerinin kontrolsüz bölünme yeteneğine sahip olması ile başlar. Bu hücrelerin tümöre dönüşümü ve hastalık belirtilerinin ortaya çıkması belirli bir süreç içinde gerçekleşir. Bu durum da hastalığın teşhisinde ve tedavisinde gecikmelere neden olur. Bu nedenle gerekli test ve kontrolleri belirli zaman aralıklarında yaptırarak bu gecikmelerin önüne geçilebilir. Ülser neden olan yaygın bir bakteri olan *Helicobacter pylori*, bağırsaklardaki gastrit adı verilen iltihaplanmalar, uzun süreli pernisiyöz anemi ve midedeki polip adı verilen büyümeler mide kanserinin oluşmasına neden olabilir. Ayrıca, obezite, alkol ve sigara kullanımı, diyete dikkat etmemek de hastalığın oluşumunu tetikleyebilir. Mide kanseri tedavisinin planlanmasında yaklaşım zorunludur. Çoklu disiplinli olarak oluşturulan ekip en az bir cerrah, patolog, gastroenterolog, tıbbi ve radyasyon onkologlarından oluşmalıdır. Mide kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların istenmeyen yan etkilerini azaltmak ve daha etkili bir tedavi profili oluşturmak amacıyla yeni ilaç molekülleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmaların kapsamını hedefe yönelik tedavi amacıyla biyoyumlu olan ve toksik özellik göstermeyen polimer ya da taşıyıcı sistemler kullanılarak uygun formülasyonlar oluşturması, prelinik ve klinik çalışmaların yapılması oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyoyumluluk; İlaç hedeflendirme; İlaç taşıyıcı sistemler; Mide kanseri

ABSTRACT

Gastric cancer is the fourth most common cancer worldwide and the second most common cause of cancer-related death. Gastric cancer begins with the ability of gastric epithelial cells to divide uncontrollably. The transformation of these cells into tumors and the emergence of disease symptoms occur within a certain process. This

causes delays in the diagnosis and treatment of the disease. For this reason, these delays can be avoided by having the necessary tests and controls performed at certain time intervals. *Helicobacter pylori*, a common bacterium that causes ulcers, inflammation of the intestines called gastritis, long-term pernicious anemia and anomalies in the stomach called polyps can cause gastric cancer. In addition, obesity, the use of alcohol and cigarettes, and not paying attention to diet can also trigger the formation of the disease. A multidisciplinary approach is mandatory in the planning of gastric cancer treatment. The multidisciplinary team should consist of at least one surgeon, pathologist, gastroenterologist, medical and radiation oncologists. New drug molecules are studied in order to create a more effective treatment profile, and reduce the undesirable side effects of drugs commonly used in the treatment of gastric cancer. The scope of these studies consists of creating suitable formulations using biocompatible and non-toxic polymers or carrier systems for targeted therapy, and conducting pre-clinical and clinical studies.

Keyword: Biocompatibility; Drug delivery systems; Drug targeting; Gastric cancer

GİRİŞ

Mide kanseri, dünyada görülen en yaygın kanser çeşitlerinden biridir ve kansere bağlı ölüm oranı çok yüksektir. Bu nedenle mide kanseri; ilaç endüstrilerinin ve ilaç araştırma geliştirme ve üretme merkezlerinin çalışmalarının odaklarından birini oluşturmuştur. Mide kanserinin oluşmasında çeşitli faktörler rol almaktadır. Bunların başında *Helicobacter pylori* enfeksiyonları, sigara ve alkol kullanımı, kontrol edilmeyen beslenme diyeti gelmektedir. Ayrıca mide kanseri görülen hastaların yüzde iki ya da üçünde hastalığın sebebinin kalıtsal faktörler olduğu gözlenmiştir [1]. Mide kanserleri uzun yıllar içinde yavaş yavaş gelişme eğilimindedir. Kanser gelişmeden önce, midenin iç mukozasında sıklıkla kanser öncesi değişiklikler meydana gelir. Bu erken değişiklikler nadiren belirtilere neden olur, bu nedenle genellikle fark edilmezler. Midenin farklı bölümlerinde başlayan kanserler, farklı belirtilere neden olabilir ve farklı sonuçlara sahip olma eğilimindedir. Kanserinin yeri de tedavi seçeneklerini etkileyebilir. Örneğin, mide bağırsak kavşağında başlayan veya büyüyen kanserler genellikle yemek borusu kanserleri ile aynı şekilde belirlenerek tedavi edilebilir [2, 3].

Kanser başladığı yerden (birincil bölge) vücudun diğer bölgelerine yayılabilir. Kanser hücreleri bir tümörden ayrıldığında, kan dolaşımı veya lenf sistemi yoluyla vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Kanser hücreleri uzak organlara ulaşmak için kan dolaşımından geçebilir. Lenf sisteminden geçerlerse, kanser hücreleri lenf düğümlerine dönüşebilir [2, 4]. Her iki durumda da, kaçan kanser hücrelerinin çoğu, başka bir yerde büyümeye başlamadan önce ölür veya öldürülür. Ancak bir veya iki tanesi yeni bir alana yerleşebilir, büyümeye başlayabilir ve yeni tümörler oluşturabilir [4]. Kanserinin vücudun yeni bir bölümüne yayılmasına metastaz denir. Kanser hücrelerinin vücudun yeni bölgelerine yayılabilmesi için çeşitli değişikliklerden geçmeleri gerekir. Öncelikle orijinal tümörden ayrılabilmeleri ve daha sonra bir lenf damarı veya kan dama-

rının dış duvarına tutunmaları gerekir. Daha sonra kan veya lenf ile yeni bir organa veya lenf düğümüne akmak için damar endotelinden geçmeleri gerekir [5].

Mide kanseri erken evrede bulunmadıkça tedavisi zordur. Tanı konulduğunda hastalık genellikle ilerlemiştir. Mide kanseri tedavisi cerrahi, kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisini içerebilir. Biyolojik terapi gibi yeni tedavi yaklaşımları ve mevcut yöntemleri kullanmanın geliştirilmiş yolları klinik deneylerde araştırılmaktadır. İlerleyen konu başlıklarında mide kanserinde hedefe yönelik tedavi amacıyla kullanılan bu yöntemlerden bahsedilecektir. Mide kanserinde cerrahi yöntem çare olabilecek tek tedavi olmaya devam etmektedir [5, 6]. Farklı cerrahi teknikler, endoskopik mukozal parça alımı, Japonya'da öncülük edilen ve Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı merkezlerinde bulunan erken kanser (tümör sadece mukozayı içerir) için bir tedavi yöntemidir. Bu prosedürde tümör, midenin mukozası ile birlikte endoskop aracılığıyla bir elektrik teli halkası kullanılarak mide duvarından çıkarılır. Bu yöntemin avantajı, mideyi çıkarmaktan daha küçük bir operasyon olmasıdır. Mide kanserini tedavi etmek için kemoterapi yöntemi de kullanılmaktadır. Fakat, mide kanseri bu ilaçlara karşı duyarlı değildir ve eğer kullanılırsa kemoterapi genellikle tümörün boyutunu küçültmeye, hastalığın semptomlarını hafifletmeye ve hayatta kalma süresinin artmasını sağlayabilmektedir. Mide kanseri tedavisinde 5-FU (florourasil) veya analogu olan kapesitabin, semustin, doksorubisin (Adriamisin), mitomisin C ve daha yakın zamanlarda cisplatin ve taksoter, genellikle çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların tek başına ve kombinasyon halinde göreceli faydaları net değildir. Klinik araştırmacılar, ameliyattan önce adjuvan olarak kemoterapi tedavisi uygulayarak ameliyat sonrasında tümörün boyutunu küçültmeyi ve kanser hücrelerini yok etmeyi hedeflemişlerdir. Fakat istedikleri sonuçlara tam anlamıyla ulaşamamışlardır. Mide kanseri tedavisinde kullanılan mevcut yöntemlerin ve ilaçların eksiklikleri ve kullanım sonrası oluşabilecek istenmeyen etkilerini azaltmak ve daha etkili, spesifik ve hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin araştırılması oldukça önemlidir [7].

Mide Kanseri Tedavisinde İlaç Teknolojileri ve Hedefleme

Mide Kanseri Tedavisinde Hedefe Yönelik Nanotaşıyıcı Sistemler

Kemoterapi ileri seviyedeki mide kanseri için temel tedavidir fakat kullanılan ilaçların terapötik konsantrasyonlarının oldukça yüksek olması ve düşük sistemik dağılım göstermesi gibi problemlere sahiptir [5, 8]. Ayrıca duyarlı immün yanıt ve fizyolojik mukozal bariyerler de ilaçların tümör dokularında birikmesini engeller. Bu zorlukları çözmek için yüksek dozda ilaçlara ihtiyaç duyulmakta ve bu da ilaç direnci gibi yeni sorunları beraberinde getirmektedir. Bunlar göz önünde bulundurularak, tümör dokusundaki ilaç konsantrasyonunu iyileştirmek için akıllı ilaç dağıtım sistemleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların temelinde; uygun bir taşıyıcı sistemi oluşturmak için biyoyumlu ve biyolojik olarak bozunabilir bir polimeri belirlemek ve etkin maddenin hazırlanmış olan taşıyıcı sistemden en uygun salım özelliği ve etkinliğini belirlemek oluşturmaktadır. Biyopolimer nanopartiküller biyoyumlu ve biyobozunur ol-

maları sayesinde umut verici ilaç taşıyıcılarıdır. Tablo 1’ de mide kanserinde hedefe yönelik tedavi amacıyla kullanılan nano boyutlu taşıyıcı sistemler ve özellikleri verilmiştir [8]. Kitosan ve ipek özü nanopartikülleri, mide kanserini tedavisinde iki temsili biyopolimer nanopartiküldür. Kitosan nanopartikül, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve yaygın olarak kullanılan gen taşıyıcılardan biridir [7]. Yapılan bir çalışmada BRAF siRNA içeren kitosan nanopartiküllerini, BGC823 hücrelerine uygulanması sonrasında BRAF ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı aynı zamanda hücre istilasını da inhibe ettiği gözlenmiştir. Ayrıca, Kitosan nanopartikülleri aynı zamanda epigallokateşin-3-gallatin verilmesini hedeflemek için kompleksi sentezlenerek uygulanmış ve hücresel genişleyen toksin (CDT) mide kanserinde hedefe yönelik taşınma için kitosan/heparin nanopartikülleri hazırlanarak kullanılabilir [9, 10].

Tablo 1. Mide kanserinde hedefe yönelik tedavi amacıyla kullanılan nanotaşıyıcı sistemler

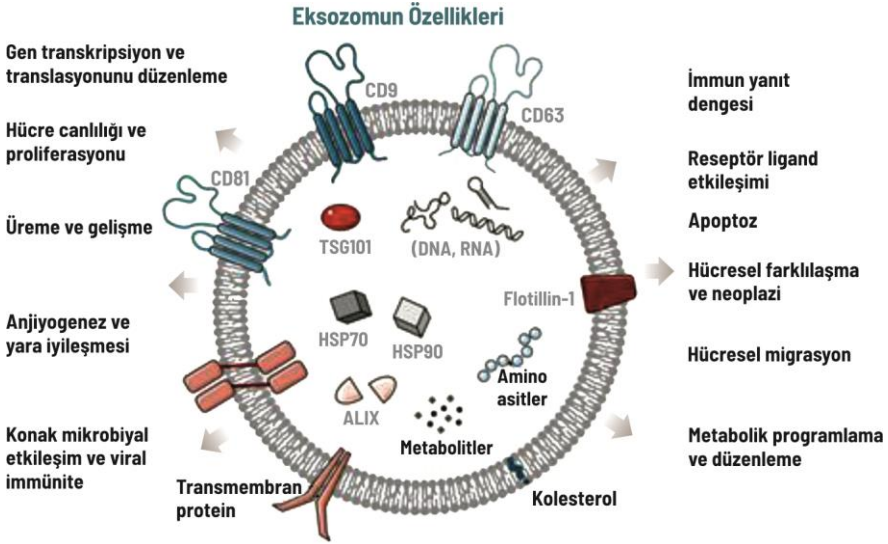
Nanotaşıyıcı Çeşidi	Avantajları	Eksiklikleri
PLGA NP	<ul style="list-style-type: none"> • Üstün biyoyumluluk ve biyolojik olarak parçalanabilirlik özelliği • Uygun farmakokinetik özellikler ve kontrol edilebilir bozunma hızı • Minimum toksisite 	<ul style="list-style-type: none"> • Aside karşı hassas ilaçlarda zayıf salım • Anjiyojenik doğal yapıları antitanserojen tedavi mekanizmasını olumsuz etkileyebilir [11, 12].
İpek özü NP	<ul style="list-style-type: none"> • İyi biyoyumluluk ve biyobozunurluk • Minimum toksisite • Kontrollü bozulma, boyut, şekil ve ilaç yükleme özelliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Pasif birikime dayalı mekanizma [13]
Kitosan NP	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-gastrik karsinom aktivitesi, iyi biyoyumluluk ve biyobozunurluk • Güvenli ve serum stabilitesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Pasif birikime dayalı mekanizma [14]
Miseller	<ul style="list-style-type: none"> • İn vivo serum stabilitesi • Daha uzun dolaşım süresi 	<ul style="list-style-type: none"> • Sınırlı ilaç yükleme kapasitesi • İlaç erken salımı [15]
Lipozomlar	<ul style="list-style-type: none"> • İyi biyoyumluluk ve biyoyararlanım yeteneği • İyi biyolojik dağılım • Düşük ilaç toksisitesi 	<ul style="list-style-type: none"> • İlaç depolama ve sızıntı sorunları • Kısa raf ömrü [16]
Katı Lipid NP	<ul style="list-style-type: none"> • İyi biyoyumluluk • Sürekli ilaç salınımı • Lipofilik maddenin kolaylıkla kapsül- lenmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrofilik ilaçların zayıf kapsül- lenmesi • Düzensiz olmayan ilaç salınımı [17, 18]
Manyetik NP	<ul style="list-style-type: none"> • Manyetik hedefleme kapasitesi • kemohipertermi yeteneği 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilinmeyen güvenlik problemi • Oldukça hızlı ilaç salınımı • Düşük stabilite [19, 20]
Karbon Nanotüpler	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek yüzey alanı ve biyoyumluluk • Termodinamik özellikler 	<ul style="list-style-type: none"> • Sınırlı suda çözünürlük • Toksikite [21]

5-FU yüklemek üzere sentezlenmiş ipek özü (SF) temelli nanopartiküller hazırlanırken cRGDFk ile Chlorin e6 konjuge edilmiştir. Bu nanopartiküller besiyerinde bulunan mide kanseri hücre hattına (MGC-803) uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre nanopartiküllerin hem kemoterapi hem de fotodinamik tedavisi (PDT) için aktif tümör bölgesini hedeflemeyi, kontrollü ve uzun süreli salımı sağladığı gözlenmiştir [22]. Benzer şekilde, 130 nm çapındaki PTX-SF-nanopartiküller (PTX etkin maddesini içeren SF nanopartikülleri) SGC-7901 ve BGC-823 mide kanseri hücre hatları tarafından verimli bir şekilde alınabilir ve in vivo mide kanseri için önemli bir antitümör etkisine sahip olduğu gözlenmiştir [23]. Miseller, in vivo serum stabiliteyi, daha uzun dolaşım süreleri ve diğer birçok avantajı nedeniyle ilaç dağıtımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan önemli bir çalışmada suda çözünmeyen bir antikanserijen olan KRN5500 içeren polimerik miseller uygulama sonrasında, tek başına KRN5500 ile karşılaştırıldığında hiçbir vasküler hasar ve karaciğer toksisitesi oluşturmadığı gözlenmiştir [24]. Elde edilen bu sonuçlar biyolojik olarak etkili fakat toksik ya da yan etkileri bulunan maddelerin uygun bir taşıyıcı sistem ile organizmaya ya da in vitro çalışmalarda hücrelere uygulanması sonucu etkinliğini koruyarak olası yan etkilerin de ortadan kalkması sağlanabilmektedir.

Eksozomlar

Eksozomlar, boyutları 30-150 nm arasında değişen nükleik asitler, lipidler ve proteinler gibi çeşitli biyoaktif moleküller içeren lipid çift katmanlı veziküllerdir [25]. Eksozomlar, hemen hemen tüm ökaryotik hücreler tarafından salgılanabilen multiveziküler gövdelerden (MVG' ler) köken almaktadır [26, 27]. Eksozomlar, proteinler ve nükleik asitler gibi bileşenleri taşıyarak hücreler arasında bilgi alışverişini sağlar. Eksozomların zarları, hücresel mikro çevrede önemli bir rol oynayan kolesterol, sifingolipidler, fosfatidilserin ve doymuş yağ asitleri bakımından zengindir [28]. Eksozomlar, nükleik asitler (DNA, mRNA, mikro RNA), proteinler ve lipitler vb. içerir [29]. Geleneksel ilaç taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında, yeni bir ilaç taşıma sistemi olarak eksozomlar birçok avantaja sahiptir: ilk olarak, küçük partikül boyutuna, vücutta yüksek geçirgenliğe sahiptirler ve biyolojik bariyeri aşmaları kolaydır [30]; ikincisi, eksozomların yüzeyindeki protein fosfolipid çift katmanlı yapısı, çeşitli ilaçları verimli bir şekilde paketlenip alıcı hücrelere taşınmasını sağlar [31]; üçüncü olarak, insan kanında iyi stabiliteye sahiptirler [32] son olarak, toksisite ve immünojenisite riskini büyük ölçüde azaltan endojen maddelerdir. Bu nedenle, son yıllarda, klinik tedavi için ilaç taşıyıcıları ve terapötik sistemler olarak eksozomlar önemli bir araştırma ve çalışma konusu haline gelmiştir. Ortaya çıkan kanıtlar, eksozomların mide kanserinin tanı ve tedavisinde kritik ve önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Mükemmel stabilite ve ayırt edici ifade özelliği nedeniyle, eksozomların mide kanseri teşhisinde yeni ve umut verici biyobelirteçler olarak uygulanma olasılığı vurgulanır. Bazı çalışmalar, eksozomal lncRNA'ların (LINC0015, HOTTIP ve lncUEG1 gibi) mide kanseri veya erken mide kan-

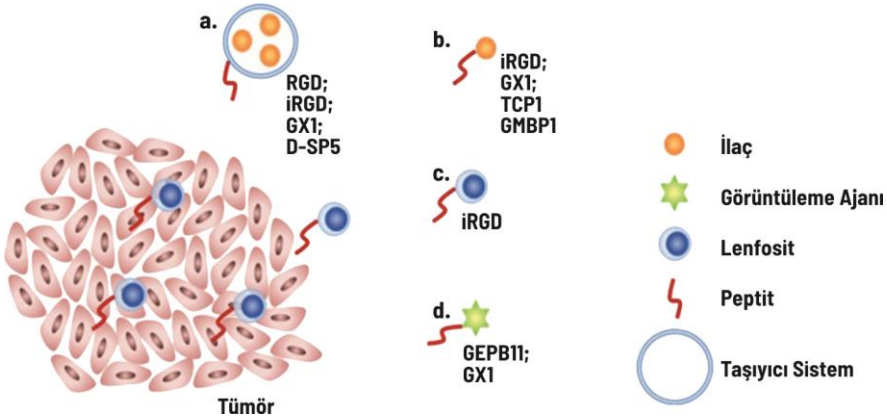
seri olan hastalarda yüksek oranda eksprese edildiğini, stabil özellik ve kesin tanı ile mide kanseri için potansiyel biyolojik belirteçler olabileceğini göstermiştir [32, 33]. Eksozomlar organizmada oldukça önemli etki mekanizmalara sahiptir. Figür 1’de eksozomların temel etki mekanizmaları verilmiştir. Bu özellikleri içerisinde gen transkripsiyonunu ve translasyonunu düzenlemesi, immun yanıtı düzenlemesi, hücrel migrasyon ve metastatik hastalıklar ve apoptoz, mide kanserindeki kullanımında daha etkili olduğu özellikleridir [34].



Figür 1. Eksozomların yapısı ve özellikleri [34].

Mide Kanseri Tedavisinde Peptit Moleküllerin Hedeflendirilmesi

Nanopartiküler taşıyıcı sistemler, tümör hücrelerine ya da tümörlü dokuya yeterli tutunmayı sağlayamadığından istenen terapötik etkiyi göstermemiştir. İlaç taşıyıcılarının hedeflenen ligandlarla modifikasyonu, yüksek interstisyel basıncın üstesinden başarıyla gelebilse ve tümör dokularına nüfuz edebilse de, ligandların çoğu geniş spektrumlu ligandlardır ve mide kanseri için özgüllükten yoksundur. Bu nedenle tümör damarlarını lokalize edebilen, mide kanseri veya mide kanseri biyobelirteçlerini hedefleyebilen ve böylece mide kanseri için hedefe yönelik tedavi etkinliğini artıran hedefleme peptitleri önemli çalışma alanları olmuştur. Faj görüntüleme kitaplığı, biyoyönlendirme prosedürü temelinde spesifik bağlanma özelliklerine sahip hedeflenen peptitleri elde etmek için güçlü bir araçtır [35]. Geçtiğimiz on yıl boyunca, RGD, GX1, GEBP11, LSP dâhil olmak üzere mide kanserine afinitesi olan bir dizi peptit tanımlanmıştır. Bu hedefleme peptitleri, çeşitli yollarla mide kanserine yönelik hedefli tedavinin etkinliğini arttırmak için kullanılabilir (Figür 2).



Figür 2. Mide kanseri için terapötik etkinin iyileştirilmesinde peptitlerin hedeflendirilmesinin işlevleri. a. Hedefleyici peptitler, ilaç taşıyıcısını değiştirebilir. b. Hedefleyici peptitler ilaçlarla doğrudan birleşebilir. c. Peptitlerin hedeflenmesi, lenfosit sızmasını artırabilir. d. Hedeflendirilmiş peptitler görüntüleme ajanına bağlanabilir [36].

Modifiye edici ilaç taşıyıcıları hariç olmak üzere, bazı hedefleyici peptitler, mide kanserinin terapötik etkilerini iyileştirmek için doğrudan ilaçlarla birleştirilebilir. Bu peptitler ilaç etkinliğini arttırmak, yeni ajanları sentezlemek ve doğrudan anjiyogenez baskılamayı sağlamak gibi önemli görevleri yerine getirebilir [36]. İlaç etkinliğini artırma açısından birçok çalışma yapılmıştır. Anti-EGFR-iRGD, yüksek EGFR eksprese eden mide karsinomunda ilaçların iyileştirici etkisini geniş ölçüde artırabildiği gözlenmiştir. Yapılan farklı bir çalışmada ise, GXC peptidinin Adriamisin ile birlikte uygulanması, SGC-7901 ksenograft modellerinde antikanserojenin terapötik etkinliğini güçlendirebildiği gözlenmiştir [37].

Mide Kanseri Tedavisinde miRNA Üzerine Yeni Yaklaşımlar

Son yıllarda, mikroRNA'lar mükemmel hedefleme işlevleriyle araştırmacıların dikkatini çekiyor. MikroRNA'lar, yaklaşık 19-21 nükleotid uzunluğunda, küçük, endojen, kodlamayan RNA'ların büyük bir ailesidir. miRNA'lar, hedef genlerin 3'-çevrilmemiş bölgesini (3'-UTR) bağlayarak gen düzenlemesine katılır, bu da mRNA'nın bozulmasına veya çevirinin inhibisyonuna yol açar. Elde edilen verilere göre, miRNA'nın mide kanserli hastalar için terapötik olarak umut verici bir faktör olabileceğini göstermiştir [38]. Li ve ark. yaptıkları çalışmada miR-1179' un mide kanseri hastalarında azalmış ekspresyonunu keşfettikten hemen sonra, mide kanserinin proliferasyonunun, aşırı eksprese edilen miR-1179 tarafından etkili bir şekilde kısıtlanabileceğini gösterdi. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1'e (FGFR1) hedeflendirilen ve susturan miR-198, mide kanserinde regülasyonunu azaltan edildi kanseri önleme kapasitesine sahiptir [39]. Benzer şekilde, düşük seviyede eksprese edilen miR-623 ekspresyonunun geri kazanılması, hücre proliferasyonunu inhibe edebilir ve mide kanserinde 5-Fluorourasil'e karşı ilaç direncini tersine çevirebilir. Bu çalışmalar, bu miRNA'ların mi-

de karsinomu tedavisi için yeni terapötik stratejiler geliştirmek için umut verici hedefler olabileceği ihtimalini artırmıştır [40].

SONUÇ

Mide kanserli hastalara genellikle hastalığın ileri evresinde tanı konulmaktadır ve hastalık ilaçlarla tedavi edilmektedir. Kullanımda olan ilaçlar kısa tutulma ve etki süresi, hedefe yönelik olmayan dağılım, derin tümör dokularına zayıf penetrasyon özelliği göstermesi, ortak formüle edici ajanların eksikliği ve yüksek toksisite gibi farmakokinetik eksiklikleri nedeniyle daha etkili ve hedefe yönelik yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin ve formülasyonları araştırıp geliştirilmesi ve üretilmesi önem kazanmıştır. Fototermal tedavinin yanı sıra kemoterapötiklerdeki uygulamalarla çeşitli NP' ler şu anda araştırılmaktadır. Nanomateriyallerin pozitif in vivo performans göstermesi, etkin maddeyi kontrollü salım özelliği göstermesi ve hem yüzey hem de hücrel uyumluluk modifikasyonuna sahip olması kullanımındaki avantajlarıdır. Günümüzde, lipozomlar ve protein temelli NP' ler mide kanseri tedavisi için klinikte uygulanmaktadır. Bu çalışmalar hasta sağ kalımında bir artış olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Poli (laktik-ko glikolik asit) (PLGA) nanopartikülleri, FDA/EMA tarafından onaylanmış polimerik formülasyonlardır. Paklitaksel, nanolipozomal irinotekan ve fototermal tedavi için altın nanoçubuk yüklü NP'ye bağlı albuminin kullanımının kanserli dokuları hedef almada etkili olduğu gösterilmiş ve şu anda klinikte uygulaması mevcuttur. Mide kanseri tedavisini hedeflemek için çeşitli peptitler taranmıştır. Bunlar arasında, iRGD ve GX1'in mide kanseri dokusu için yüksek bir afiniteye sahip olmakla beraber, yeni ilaçların sentezlenmesine yardımcı olması ve tümör çevresindeki damarlanmayı doğrudan inhibe etmek gibi oldukça önemli etkileri vardır. Hedeflenen peptitler ile modifiye edilmiş eksozomlar gibi mühendislik eksozomları, mide kanseri tedavisinde büyük potansiyele sahip olacaktır. Bu gelişmeler ve çalışmaların yanında, nanotıp alanı, bu tedavilerin ön sıradaki tedavi seçenekleri haline gelmesine izin verecek standartlaştırmadan hala yoksundur. Bu durumun üstesinden gelmek için ilaç teknolojileri yeni yollar ve hedeflerin araştırılması ve hedeflenen ilaçların kemoterapi ilaçlarıyla uyumluluğunun optimizasyonu dahil olmak üzere daha yeni hedefli tedaviler araştırılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics: Global estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153: 420-29.
3. Kim H, Hwang Y, Sung H, et al. Effectiveness of gastric cancer screening on gastric cancer incidence and mortality in a community-based prospective cohort. *Cancer Res Treat.* 2018; 50: 582-89.

4. Chen SY, Zhang RG, Duan GC. Pathogenic mechanisms of the oncoprotein CagA in *H. pylori*-induced gastric cancer. *Oncol Rep.* 2016; 36: 3087–94
5. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med.* 2020; 382: 427–36.
6. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 2435–42
7. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut.* 2012; 61: 774–79.
8. Lin YH, Chen ZR, Lai CH, Hsieh CH, Feng CL Active Targeted nanoparticles for oral administration of gastric cancer therapy. *Biomacromol.* 2015; 16: 3021–3032.
9. Lin LY et al. Tumor-originated exosomal lncUEGC1 as a circulating biomarker for early-stage gastric cancer. *Mol Cancer.* 2018; 17: 8
10. Lai CK et al. Development of chitosan/heparin nanoparticle-encapsulated cytolethal distending toxin for gastric cancer therapy. *Nanomedicine.* 2014; 9: 803–817.
11. Chereddy KK, Payen VL, Preat V. PLGA: from a classic drug carrier to a novel therapeutic activity contributor. *J Control Release.* 2018; 289:10–13.
12. Mohammadian F, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Mofarrah M, Habashi M, Zarghami N. Down regulation of miR-18a, miR-21 and miR-221 genes in gastric cancer cell line by chrysin-loaded PLGA-PEG nanoparticles. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016; 44:1972–1978.
13. Mottaghitlab F, Farokhi M, Shokrgozar MA, Atyabi F, Hosseinkhani H. Silk fibroin nanoparticle as a novel drug delivery system. *J Control Release.* 2015; 206:161–176.
14. Chen Y, Sun L, Guo D, Wu Z, Chen W Co-delivery of hypoxia inducible factor-1 α small interfering RNA and 5-fluorouracil to overcome drug resistance in gastric cancer SGC-7901 cells. *J Gene Med.* 2017.
15. Li W et al. Chemotherapy for gastric cancer by finely tailoring anti-Her2 anchored dual targeting immunomicelles. *Biomaterials.* 2012; 33: 5349–53.
16. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal formulations in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics.* 2017.
17. Das M, Huang L. Liposomal nanostructures for drug delivery in gastrointestinal cancers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019; 370: 647–656.
18. Wang J, Zhu R, Sun X, Zhu Y, Liu H, Wang SL. Intracellular uptake of etoposide-loaded solid lipid nanoparticles induces an enhancing inhibitory effect on gastric cancer through mitochondria-mediated apoptosis pathway. *Int J Nanomedicine.* 2014; 9: 3987–3998.
19. Yingchoncharoen P, Kalinowski DS, Richardson DR. Lipid based drug delivery systems in cancer therapy: what is available and what is yet to come. *Pharmacol Rev.* 2016; 68: 701–787.
20. Chenthamara D. et al. Therapeutic efficacy of nanoparticles and routes of administration. *Biomater Res.* 2019; 23:20.
21. Jiang X, Chan HC. Magnetic nanoparticles for treatment of gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 191–193.
22. [Mao B et al. Cyclic cRGDFk peptide and Chlorin e6 functionalized silk fibroin nanoparticles for targeted drug delivery and photodynamic therapy. *Biomaterials.* 2018; 161: 306–320.

23. Wu P et al. Facile preparation of paclitaxel loaded silk fibroin nanoparticles for enhanced anti-tumor efficacy by locoregional drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2013; 5: 12638–12645.
24. Matsumura Y, Yokoyama M, Kataoka K, Okano T, Sakurai Y, Kawaguchi T, et al. Reduction of the side effects of an antitumor agent, KRN5500, by incorporation of the drug into polymeric micelles. *Jpn J Cancer Res*. 1999; 90: 122–128.
25. Wang M, Yu F, Ding H, Wang Y, Li PF, Wang K. Emerging function and clinical values of exosomal micRNAs in cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019; 16: 791–804.
26. Abak A, Abhari A, Rahimzadeh S. Exosomes in cancer: small vesicular transporters for cancer progression and metastasis, biomarkers in cancer therapeutics. *PeerJ*. 2018; 6: e4763.
27. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014; 30: 255–289.
28. Becker A, Thakur BK, Weiss JM, Kim HS, Peinado H, et al. Extracellular vesicles in cancer: cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell*. 2016; 30: 836–844.
29. Fitts CA, Ji N, Li YS, Tan C. Exploiting exosomes in cancer liquid biopsies and drug delivery. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8:e1801268.
30. Allahverdiyev AM, Parlar E, Dinparvar S, Bagirova M, Abamor EŞ. Current aspects in treatment of breast cancer based of nanodrug delivery systems and future prospects. *Artif Cells Nano-med Biotechnol*. 2018; 46: S755–S762.
31. Li QE et al. Plasma long noncoding RNA protected by exosomes as a potential stable biomarker for gastric cancer. *Tumour Biol*. 2015; 36: 2007–2012.
32. Zhao R et al. Exosomal long noncoding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer. *Mol Cancer*. 2018; 17: 68.
33. Kalluri R, LeBleu VS. Exosomes: A cell-to-cell transit system in the human body with pleiotropic functions. *Science*. 2020; 367: eaau6977.
34. Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science*. 1985; 228: 1315–1317.
35. Arap W, Pasqualini R, Ruoslahti E. Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model. *Science*. 1998; 279: 377–380.
36. Sha H et al. A tumor-penetrating recombinant protein antiEGFR-iRGD enhance efficacy of paclitaxel in 3D multicellular spheroids and gastric cancer in vivo. *Eur J Pharm Sci*. 2015; 77: 60–72.
37. Jin Z et al. A tumor-specific tissue-penetrating peptide enhances the efficacy of chemotherapy drugs in gastric cancer Yonsei. *Med J*. 2018; 59: 595–601.
38. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 1202–1207
39. Li C, Wang Y, Zhang H, Li M, Zhu Z, Xue Y. An investigation on the cytotoxicity and caspase-mediated apoptotic effect of biologically synthesized gold nanoparticles using *Cardiospermum halicacabum* on AGS gastric carcinoma cells. *Int J Nanomedicine*. 2019; 14: 951–962.
40. Jiang L et al. MicroRNA-623 targets cyclin D1 to inhibit cell proliferation and enhance the chemosensitivity of cells to 5-fluorouracil in gastric cancer. *Oncol Res*. 2018; 27: 19–27.

MİDE KANSERİ TEDAVİSİNDE VİRAL VEKTÖRLERİN KULLANILMASI VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Use of Viral Vectors in Gastric Cancer Treatment and Current Approaches

Murat Doğan

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sivas Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji AD

ORCID ID: 0000-0003-2794-0177

ÖZET

Mide kanseri dünya çapında en sık görülen kanserlerden biridir. Mide kanserinin mevcut imkânlarla teşhis edilmesi zayıf olduğundan kansere bağlı ölümlerde ikinci en yaygın ölüm nedenini oluşturmaktadır. Mide kanseri genellikle, mukus ve diğer sıvıları yapan ve salgılayan midenin iç tabakasındaki (mukoza) hücrelerden başlar. Bu kanser adenokarsinom olarak adlandırılır ve mide kanserlerinin yaklaşık % 90'ını temsil eder. Mide kanserinin oluşmasına neden olan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Aşırı yağlı ve tuzlu diyet, alkol ve sigara kullanımı, Helicobacter pylori neden olduğu iltihaplanmalar ve kalıtsal faktörler mide kanserinin temel nedenlerini oluşturmaktadır. Mide kanseri hemen hemen tüm diğer kanserler gibi hücre büyümesi, apoptoz ve hücre bölünmesi ile ilgili normal hücresel düzenleyici mekanizmaların bozulmasına dayanan moleküler bir genetik temele sahiptir. Bu nedenle rekombinant viral vektörler gibi yeni terapötik ajanlar, mide kanserinde alternatif tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Tedavi amacıyla kullanılmak üzere belirlenmiş intihar genleri, tümör baskılayıcı genler ve anjiyogenezi baskılayıcı genleri viral vektörler aracılığıyla kanser hücrelerine verilmektedir. Bu sayede ilgili genleri içeren viral vektörler tümöre özgü antijenlere karşı konakçı bağışıklık sistemini uyarmak için kullanılabilir ve tümörün bağışıklık sistemi hücrelerinden kaçması engellenir. Ayrıca, viral vektörler, bir anti-kanser bağışıklık tepkisini uyaran immünomodulator genleri de ifade edebilir.

Anahtar Kelimeler: Gen tedavisi; İlaç hedeflendirme; Mide kanseri; Rekombinant viral vektörler

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the most common cancers in the world. Gastric cancer is the second most common cause of death in cancer-related deaths due to poor diagnosis with available facilities. Gastric cancer usually starts from cells in the lining (mucosa) of the stomach that make and secrete mucus and other fluids. This cancer is called

adenocarcinoma and represents about 90 % of stomach cancers. There are various factors that cause stomach cancer to occur. Excessive fatty and salty diet, alcohol and smoking, inflammation caused by *Helicobacter pylori* and hereditary factors are the main causes of cancer. Gastric cancer, like almost all other cancers, has a molecular genetic basis based on disruption of normal cellular regulatory mechanisms related to cell growth, apoptosis, and cell division. Therefore, new therapeutic agents such as recombinant viral vectors constitute an alternative treatment option in gastric cancer. Suicide genes, tumor suppressor genes and angiogenesis suppressor genes are delivered to cancer cells by viral vectors to be used for treatment. In this way, viral vectors containing the relevant genes can be used to stimulate the host immune system against tumor-specific antigens, preventing the tumor from escaping from immune system cells. In addition, viral vectors may express immunomodulatory genes that stimulate an anti-cancer immune response.

Keyword: Drug targeting; Gastric cancer; Gene therapy; Recombinant viral vectors

GİRİŞ

Kanser, dünya çapında ikinci en yaygın ölüm nedenini oluşturmaktadır. İstatistiksel verilere göre, mevcut tedavideki önemli gelişmelere ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkmasına rağmen yeni vaka sayısı her yıl artış göstermektedir [1]. Mide kanseri, 2018'de yıllık 1.000.000'den fazla vaka ve yaklaşık 783.000 ölümlle dünya çapında yaygın bir kanser olmaya devam etmektedir [2]. Bu vakaların %70' inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Doğu Asya'da meydana gelmektedir [3]. Birçok gelişmiş ülkede görülme sıklığı azalmasına rağmen, mide kanseri önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Yüksek tuz içeren gıdaların ve işlenmiş gıdaların tüketimi, sigara ve alkol kullanımı, düşük A ve C vitamini diyeti mide kanseri oluşumuna neden olan faktörleri oluşturmaktadır. Ayrıca, mide kanseri riskinin artmasıyla bağlantılı faktörler arasında yüksek vücut kitle indeksi, yüksek kalorili diyet, gastroözofagal reflü ve sigara içimi nedeniyle, yemek borusu ve midede adenokarsinom riskinde artış olabilir. Lauren'in histopatolojik sınıflandırmasına göre mide adenokarsinomunun iki ana histolojik varyantı vardır. Yaygın olarak görüleni, bağırsak yolunda ortaya çıkan ve bağırsaklara morfolojik benzerliği nedeniyle "bağırsak tipi" adenokarsinomlardır. Daha az yaygın olan tip mide kanseri, glandüler yapıların oluşumunu bozan hücreler arası adezyon eksikliği ile karakterize edilir [4, 5]. Mide kanseri, genetik, çevresel ve konakçı faktörlerin etkileşimlerinden kaynaklandığı için karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. Radikal cerrahi, lokalize hastalık için tek tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir fakat hastalığın teşhis edildiğinde genellikle hastalık ilerlemiş durumdadır. Çok ajanlı kemoterapi kullanımına rağmen, metastatik mide kanseri için ortalama yaşam süresi 1 yıldan azdır [5]. Cerrahi, kemoterapi ve ışınlama, kanser tedavisi için kullanılan ana tedavi yaklaşımlarıdır; hormon ve monoklonal antikor tedavisi de aktif olarak kullanılmaktadır [6]. Mevcut tedavi

yöntemlerinin eksikliklerini gidermek, daha efektif ve spesifik bir tedavi sağlamak amacıyla yenilikçi tedavi yöntemleri çalışmaların odağını oluşturmuştur. Bu amaca uygun olarak yapılan önemli çalışmalardan birini de viral vektörler oluşturmaktadır. Gen tedavisinde yaygın olarak kullanılan viral vektörler kanser tedavisinde ve özellikle mide kanseri üzerinde de klinik ve klinik öncesi çalışmalar yapılmaktadır. Viral vektörler, gen tedavisinde genetik materyali hücrelere iletmek için tasarlanmış araçlardır. Virüsler, genomlarını enfekte ettikleri hücrelerin içine taşıyan özel mekanizmalar geliştirmek üzere evrimleşmişlerdir. Modifiye edilmiş virüsler, gen tedavisinde viral vektörler (veya 'taşıyıcılar') olarak kullanılır ve yeni geni hedef hücrelerdeki gen kasetine iletirken bozulmadan korumaktadır [6, 7]. Viral vektörler, hedef hücreleri, yeni geni kabul etmeye, virüs partikülünden ayırmasına ve hücre çekirdeğine taşımaya teşvik etmektedir. Viral vektörlerdeki temel genlerin çoğu, genetik mühendisliği nedeniyle eksiktir; bu durum, viral vektörlerin, terapötik geni virüs parçacıklarına başarılı bir şekilde paketlemek için eksik viral proteinleri sağlayan özel hücrelerle kültürde büyütüldüğü anlamına gelmektedir. Viral vektörler üzerinde genetik mühendisliği çalışmaları sonucu virüsün uygulanma sırasında istenmeyen ve immün yanıtı tetikleyebilecek kısımları çıkartılıp bu sayede viral vektörün gen taşıma kapasitesi artırılmaktadır. Viral vektörler yüksek transfeksiyon verimliliği ve ilgili geni hedefe ulaştırmadaki etkinliği sayesinde mide kanseri tedavisine yönelik çalışmalarda kullanılmaktadır [8].

MİDE KANSERİ TEDAVİSİNDE REKOMBİNANT VİRAL VEKTÖRLERİN UYGULANMASI

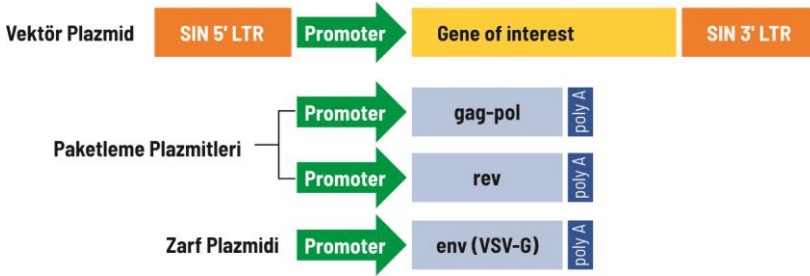
Mide kanserinde daha etkili bir tedavi elde edebilmek için uygulanacak etkin maddeyi içeren formülasyonun hasta açısından en uygun ve güvenilir şekilde verilmesi gerekir. Bu amaca uygun olarak rekombinant viral vektörler tasarlanmış ve çalışmalar yapılmıştır. Günümüzde de akıllı ve hibrit viral vektörler üzerine yapılan çalışmalar oldukça değer kazanmıştır [4,7].

Lentiviral Vektörler

Lentiviral vektörler genoma entegre olma kabiliyetine sahip tek zincirli RNA virüsleridir. Bu viral vektörler hayatta kalmak ve görevlerini yerine getirmek için gag, pol ve env diye adlandırılan temel genlere sahiptir. Gag geni yapısal proteinleri kodlar, pol geni ters transkripsiyon ve konak hücre genomuna entegrasyon için gerekli enzimleri kodlar ve env geni ise viral zarf glikoproteinini kodlar. Lentivirüslerin genellikle benzer bir yaşam döngüsü vardır. Yaşam döngüsü, olgunlaşmış virüs doğrudan membran füzyonu yoluyla ya da virüsün zarfı içindeki glikoproteinlerin hedef hücre yüzeyindeki aynı kökenli reseptörlerine bağlanması yoluyla kolaylaştırılmış reseptör aracılı endositoz yoluyla hücreye girmesiyle başlar. Bu işlemin devamında, bazı viral proteinler (Gag geni tarafından kodlanan proteinler) viral çekirdekten ayrılır [9, 10]. Tek zincirli viral RNA, ters transkripsiyon işlemi yoluyla proviral çift sarmallı DNA'ya dönüşür. Proviral DNA daha sonra, ko-

nak çekirdeğine taşınmayı ve konak genomuna entegrasyonu kolaylaştırmak için viral proteinlerle kompleks oluşturur. Birleşme sürecine, integraz gibi önemli viral proteinler ve LEDGF gibi endojen konakçı hücre transkripsiyon faktörleri yardımcı olur [11]. Lentiviral vektörler mide kanseri tedavisine yönelik çalışmalarda Stathmin 1 proteinine hedeflenerek kullanılmaktadır. Stathmin1 (onkoprotein 18), 17 kDa molekül ağırlığına sahip yüksek oranda korunmuş bir proteindir. Mikrotübül hareketliliğinin önemli bir düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. Bu protein omurgalılarda korunur ve çoğu dokuda eksprese edilebilir. Stathmin, hücrenin ihtiyaçlarına yanıt olarak hücre iskeletinin mikrotübüllerinin yeniden şekillenmesini hızlı bir şekilde düzenlemede önemli bir işlevi yerine getirir. Stathmin'in hücre döngüsünün düzenlenmesindeki rolü onkoprotein 18 olarak adlandırılmasına neden olur [10, 12]. Stathmin, mutasyona uğradığında ve düzgün çalışmadığında kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olabilir. Stathmin 1, mitotik iğipliklerinin ayrışmasında ve birleşmesinde kritik rol oynayan mikrotübül düzenleyici proteinlerden biridir. Mide, lösemi, meme, prostat ve akciğer kanseri dâhil olmak üzere çeşitli insan kanserlerinde yüksek oranda eksprese edilir ve kanser tedavisi için çekici bir hedefi oluşturur. Yapılan güncel çalışma verilerine göre; kötü huylu hücrelerde Stathmin 1 ekspresyonunun inhibisyonu, hücre döngüsü boyunca düzenli ilerlemelerine müdahale eder ve dönüştürülmüş fenotiplerini engeller. Böylece, Stathmin1, mitotik döngüyü bozmak ve kötü huylu hücrelerin büyümesini durdurmak için çekici bir moleküler hedef haline gelir. Yapılan çalışmalarda gastrik kanser hücrelerinde statmin gen ekspresyonunun lentiviral vektör aracılı yıkımının etkisi incelenmiştir. Kısa zincir uzunluğuna sahip RNA içeren lentiviral vektör (pGIPZ-lentiviral shRNA) in vitro ve in vivo çalışmalarda kullanılmıştır. Stathmin1'in mide kanserinden türetilmiş hücre hattında (MKN-45) aşırı eksprese edildiği gözlenmiştir ve aşırı ekspresyonunun hedeflenmesinin in vitro olarak MKN-45 hücrelerinin proliferasyonunun ve in vivo tümör büyümesinin azalmasına neden olduğunu gözlenmiştir. Lentiviral vektörler kullanılarak yapılan çalışmada Stathmin1 shRNA içeren Lentiviral vektör mRNA ve protein seviyelerinde stathmin1 geninin ekspresyonunu azaltarak düzenlemiştir. Ayrıca, Stathmin1'in susturulması, MKN-45 hücrelerinin in vitro proliferasyonunda inhibisyona ve migrasyonunda önemli bir azalmaya yol açmıştır. İmmün sistemi baskılanmış (Nude) farelerde ise tümör büyümesini yavaşlattığı gözlenmiştir.

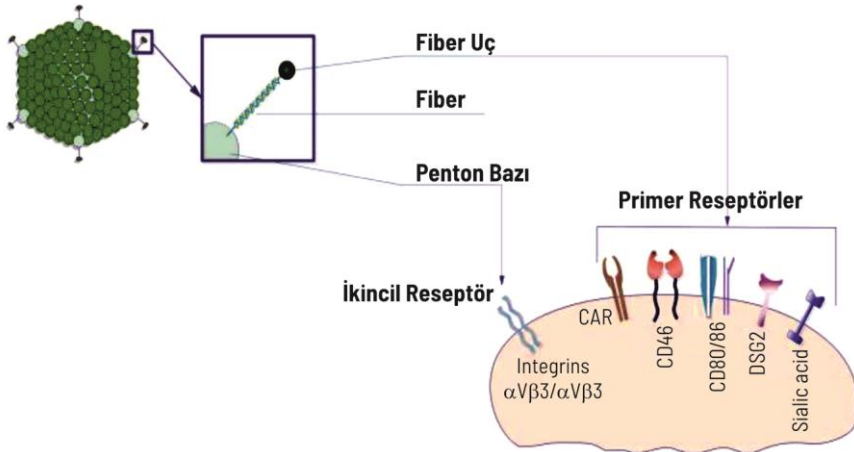
Gen tedavisi ve mide kanseri çalışmalarında kullanılmak üzere tasarlanmış yeni nesil lentiviral vektörler oldukça önemli özelliklere sahiptir ve bilim insanlarının gözde çalışma alanlarından birini oluşturmuştur. Yeni nesil lentiviral vektörler, biri gag ve pol genlerini kodlayan ve diğeri rev genini kodlayan iki ayrı paketleme plazmidinden oluşur. Ek bir plazmit, veziküler stomatit virüsü (VSV-G) den türetilen zarf proteinini kodlar. İlgilenilen geni kodlayan plazmit, rekombinasyonu önlemek için kendi kendini etkisizleştirecek değiştirilmiş lentiviral uzun terminal tekrar (LTR) dizileri içerir. Figür 1' de yeni nesil lentiviral vektörler ve özellikleri verilmiştir [12, 13].



Figür 1. Yeni nesil lentiviral vektörler ve içerdigi plazmidler [12].

Adenoviral Vektörler

Adenovirüsler çift zincirli DNA içeren konak genomuna entegre olmayan zarfsız virüslerdir. Yüksek gen taşıma kapasiteleri (30 kb-45 kb) viral vektör olarak kullanılmasında avantaj sağlarken, geçici ekspresyon oluşturması dezavantaj oluşturmaktadır. Bu vektörler gen tedavisinde ve onkolitik viroterapi alanlarında kullanılmaktadır. Adenovirüsün hedef hücrelere tutunmasında ve girmesinde, adenovirüsün insan hücrelerine kısmi geçişine aracılık eden hücresel reseptörler görev almaktadır. Genel olarak, A, C, E ve F' den oluşan adenovirüsler, coksackvirus-Ad reseptörünü (CAR) kullanırken, B ve D türlerinden gelen alt tipler, CD46, CD80, CD86 ve DSG-2 gibi alternatif reseptörler kullanma eğilimindedir. Figür 2' de onkolitik adenovirüslerin hedef hücreye giriş mekanizmaları ve görev alan reseptörler gösterilmiştir. Fiber uç tarafından başlatılan onkolitik adenovirüs hücre zarındaki primer reseptör ile etkileşime girer. Primer reseptörler adenovirüs serotipine göre farklıdır. Daha sonra penton bazı, virüsün hedef hücreye girişini tamamlayan ikincil reseptörlere doğrudan bağlanır [14].



Figür 2. Onkolitik adenovirüsleri hedef hücreyle etkileşim şeması [14].

Adenoviral vektörler Epidermal büyüme faktörü reseptörlerine hedeflenerek mide kanseri başta olmak üzere çeşitli kanserlerde çalışılmaktadır. Epidermal büyüme faktö-

rü ve reseptörü (EGFR) hücre çoğalmasına yol açan bir dizi olayı tetiklemektedir [15]. EGFR' nin aşırı ekspresyonu, neoplastik dönüşümle sonuçlanabilecek büyüme sinyallerinin anormal aktivasyonuna yol açar. EGFR geni, meme kanseri, beyin kanseri, yemek borusu kanseri, mide kanseri ve baş ve boyun kanseri gibi çeşitli insan tümörlerinde aşırı eksprese edilir. Moroni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, EGFR antisens RNA'sının EGFR ekspresyonunu bloke ettiğini ve bir insan kanser hücre hattının dönüştürülmüş fenotipini bastırdığını bildirmişlerdir [16, 17]. Elde edilen sonuçlara göre EGFR'nin bir insan kanser hücre hattının gelişiminde doğrudan rol oynadığı söylenebilir. Rekombinant antisens-EGFR adenovirüs vektörünün (Ad-EAS) hazırlanması, bazı modifikasyonlarla Graham ve Prevec yöntemine göre yapılmıştır. 1.8 kilobazlık boyuttaki antisens yönelimli insan EGFR genini ve bir sitomegalovirüs promotörü tarafından tetiklenen simian virüsü 40 poliadenilasyon sinyalini içeren bir minigen kaseti homolog rekombinasyon yoluyla adenovirüs genomunun ClaI ve XbaI restriksiyon enzimiyle kesilmesinden elde edilmiş olan modifiye adenovirüs Ad5' in E1-silinmiş bölgesine yerleştirilerek tasarlanmıştır. Monoklonal rekombinant adenovirüs tek bir plaktan izole edilmiş, adenovirüs E1a ile dönüştürülmüş insan embriyonal böbrek hücrelerinde çoğaltılmış ve sezyum klorür (CsCl) gradyan ultrasantrifüjleme ile saflaştırılmıştır. Konsantr virüs çözeltileri 280°C'de saklanmıştır [13, 18, 19].

Ad-EAS mide kanseri hücrelerine in vitro koşullarda uygulanması sonucu minimum toksisite ile beraber oldukça yüksek gen transdüksiyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir. Ayrıca başlatma kodonu dâhil olmak üzere EGFR' nin 59 bölgesine bir antisens mRNA yoluyla EGFR protein seviyelerinin baskılanmasıyla mide kanseri büyümesinin inhibisyonu sağlanmıştır. Yapılan bu çalışmada kullanılan adenoviral vektör antisens mRNA'nın tümör hücresine entegrasyonunu ve yüksek oranda gen transdüksiyonunu sağlayarak mide kanseri tümörlerinin proliferasyonu ve çoğalmasını inhibe etmiştir [20, 21]. Mide kanseri üzerine Adenoviral vektörler kullanılarak yapılan çok farklı ve değerli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birisini de insan endostatinini kodlayan geni içeren rekombinant adenoviral vektör oluşturmaktadır. Katı tümörlerin büyümesi ve metastazı genellikle yeni damarlanmalara bağlıdır. Bu nedenle, antiangiyojenik tedavi, kanser tedavisi için ilgi çekici bir stratejidir [22]. Endostatin, 184 amino asitten oluşan kolajen 18' in 20 kD' lik bir C-terminal parçasını oluşturmaktadır ve en güçlü anjiyogenez inhibitörü olarak kabul edilerek klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Sonraki çalışmalarda, rekombinant endostatin proteininin yüksek kararsız yapısı ve oldukça kısa serum yarı ömrü nedeniyle klinik uygulamalarda uygun olmadığı kanısına varılmıştır. N-terminaline bir fonksiyonel grup eklenerek modifiye edilmiş daha kararlı bir ürün olan Endostar için bile günlük uygulama gereklidir. Bu durumda, bir rekombinant proteinin uzun süreli sistemik taşınması hastalar için pahalı ve istenmeyen bir deneyimdir. Antiangiyojenik gen tedavisi bu sorunların üstesinden gelebilir ve kanser tedavisi için umut verici yeni bir yaklaşımı temsil eder [23, 24].

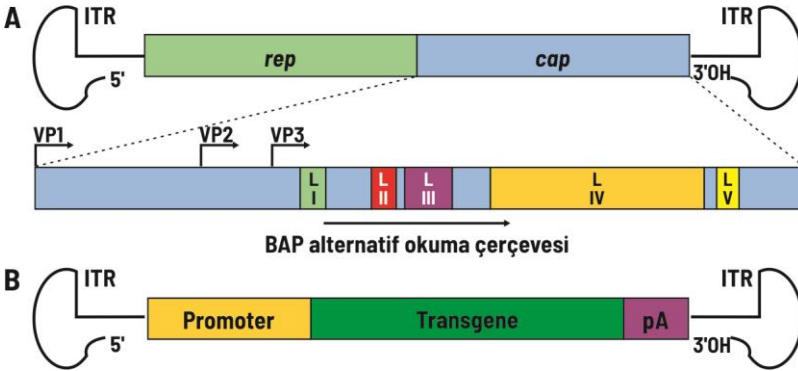
Yapılan bir çalışmada, insan endostatinini salgılayıcı bir formunu kodlayan bir adenoviral vektörünün (Ad-Endo), antianjiyogenik etkiler yoluyla tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Klinik öncesi çalışmaların sonuçlarına göre, deney hayvanlarına Ad-Endo'nun intramüsküler enjeksiyon olarak uygulanan dozlarında kayda değer hiçbir toksisitenin oluşmadığı gözlenmiştir. Faz I klinik deneylerinde, sonuçlar katı tümörün Ad Endo ile tedavisinin muhtemelen güvenli ve umut verici bir yaklaşım olduğunu göstermiştir. Kanser seçiciliği dışında, onkolitik adenovirüsler, güçlü bir kanser hücresi öldürme etkinliği olan vazgeçilmez bir özelliğe daha sahiptir. Adenovirüsler, terapötik bir gen vektörü için yeterli genom kapasitesine sahiptir. Ayrıca, yapılan araştırmalarda, onkolitik adenovirüslerin, hiçbir hedef hücre olmaksızın eksojen fonksiyonel genleri enfekte edebildiğini ve ifade edebildiğini bildirilmiştir. Fonksiyonel genler, işlevlerine göre dört kategoride sınıflandırılabilir: Tümör baskılayıcı gen, sitotoksik gen, bağırsıklığı düzenleyen gen, tümör antijenleridir [25, 26].

Adeno ilişkili Viral Vektörler

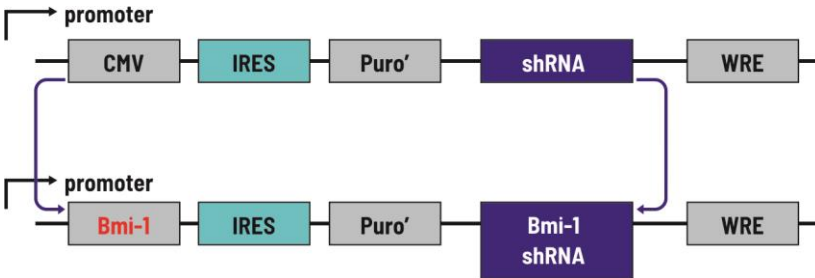
Adeno ilişkili virüsler (AAV), ters çevrilmiş terminal tekrarları (ITR'ler) ile çevrili rep ve cap genlerinden oluşan 4.7 kb genomlu tek sarmallı bir DNA parvovirüsüdür. Rep geni, viral replikasyon, paketleme ve genomla birleşmede yer alan yapısal olmayan proteinleri kodlarken, cap geni, viral gen taşıyıcı olarak görev yapan viral kapsidi oluşturmak üzere bir araya gelen yapısal proteinleri (VP1, VP2, VP3) kodlar. Ayrıca, cap geni içinde yuvalanmış alternatif bir açık okuma çerçevesi, kapsid proteinlerinin hedeflenmesinde ve birleştirilmesinde yer alan birleştirme aktive edici proteini (BAP) kodlar [27, 28, 29]. Hücre yüzeyi reseptör aracılı endositoz, endozomal kaçış, çekirdeğe geçiş, zincirin açılması ve ikinci DNA zinciri sentezi yoluyla hücre girişinin ardından AAV virüsü, bir yardımcı virüsün varlığında replikasyon döngüsüne girebilir. Bununla birlikte, bir yardımcı virüsün yokluğunda, AAV genomları uyku haline geçebilir, epizomlar olarak kalıcı olabilir ya da bazı durumlarda konakçı kromozomal DNA'sına entegre olabilir. Figür 3'de AAV virüsün ve AAV genomik yapısı ve özellikleri gösterilmiştir [27, 30]. AAV yardımcı bir virüsle birlikte uygulanmadığı sürece enfeksiyona neden olmaz. AAV vektörleri, mükemmel gen taşıma etkinlikleri, oldukça düşük patojenitesi, güçlü güvenlik profili ve post-mitotik hücrelerde gen ekspresyonu nedeniyle klinik çalışmalarda başarı sağlamıştır. Bu mükemmel gen taşıma özellikleri, in vitro kanser çalışmaları, in vivo klinik öncesi kanser modelleri ve yakın zamanda kanser klinik deneyleri için kullanılmıştır [31].

Bmi-1, mide kanseri dokularında yüksek oranda eksprese edilmektedir. İnvazyon derinliği, lenf nodu metastazıyla ve bağımsız bir risk ve kötü sağ kalım ile ilişkili prognostik faktörü oluşturmaktadır. Yapılan araştırma sonuçlarına göre Bmi-1'in mide kanseri kök hücre (CSC)'lerinin özelliklerini korumada hayati bir rol oynayabileceğini de ortaya koymuştur. Bu nedenle, Bmi-1, CSC için iyi bir terapötik hedef olabilir. Birkaç çalışmada, Bmi-1 RNA interferansının (RNAi) kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyebileceğini ve kimyasal duyarlılığı artırabileceğini göstermiştir. Çalışma sonuçlarına göre kısa saç to-

kası şeklindeki RNA (shRNA)'nın Bmi-1'in inhibisyonunu sağladığı ve kanser hücrelerinde kötü huylu fenotiplerini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, RNAi sistemini eksprese etmenin ve hedef geni spesifik olarak kanser hücreleri ve dokularında susturmanın zorluğu, RNAi tekniğinin in vivo kullanımı için temel engeldir. Bu engellerin üstesinden gelebilmek için AAV vektörlerin kullanılması ve üzerindeki çalışmalara yoğunlaşılmasını sağlamıştır [32, 33]. Çalışmalar, karsinoembriyonik antijen promotörü ve alfa-fetoprotein dahil olmak üzere doku veya hücreye özgü promotörler tarafından düzenlenen AAV vektörünün, nispeten spesifik bir tümör hedefleme etkisine sahip olabileceğini göstermiştir. Bu özelliklere uygun olarak çalışmada, mide kanserini in vitro ve in vivo tedavi etmek için kendi promotörü tarafından yönlendirilen Bmi-1 shRNA'yı iletmek üzere bir AAV vektörü tasarlanmıştır. Spesifik olarak Bmi-1'de yüksek oranda eksprese edilen mide kanseri hücrelerinde Bmi-1'in susturulmasının, kötü huylu ve kök hücre benzeri fenotiplerin inhibisyonunu sağlaması amaçlanmıştır. Figür 4' de bu amaca yönelik hazırlanmış Bmi-1' i içeren adeno ilişkili vektörün (Ad-Bmi-1) özellikleri ve şematik hali verilmiştir [30, 34].



Figür 3. AAV ve AAV vektörünün genomik yapısı. (A) 4.7 kb AAV genomu, ters çevrilmiş terminal tekrarları (ITR) ile çevrili *rep* ve *cap* genlerinden oluşur. (B) Rekombinant AAV vektörleri, *rep* ve *cap* genlerinin, ITR' lerle çevrili bir gen ekspresyon kaseti (örn., promotör, transgen, poli(A) kuyruğu) ile değiştirilmesiyle üretilir. Vektörler daha sonra AAV replikasyonu için gerekli olan adenoviral yardımcı genlerin yanı sıra transgen içindeki *rep* ve *cap* genleri sağlanarak paketlenir [27].



Figür 4. Ad-Bmi-1 viral vektörün yapısı (CMV: sitomegalovirüs) [30].

Herpes Simpleks Virüs (HSV) den Elde Edilen Viral Vektörler

HSV, nöronların yaşamı boyunca gizli enfeksiyon ile sonuçlanan ve uzun süreli transgen ekspresyonuna izin veren, litik ve gizli enfeksiyon doğasının karakteristiği olan büyük moleküler boyutlu zarflı çift zincirli DNA virüsleridir. HSV genlerinin silinmesi, düşük toksisiteye ve >30 kb yabancı DNA' yı taşıma kapasitesine sahip ekspresyon vektörleri üretilmesini sağlamıştır. Onkolitik HSV'ler çeşitli biyolojik özellikleri korudukları için kanser tedavisi için umut verici vektörler haline getirmek ve özellikle yaygın olarak yayılan hastalıkta tedavi olarak kullanılmaktadır [35]. Bu virüslerin tümör içinde seçici olarak çoğalma yeteneği olması sayesinde bir antitümör tepkisi üretmek için doğrudan bir kitleye enjekte edilmeleri gerekmez. Ayrıca, daha küçük başlangıç dozları uygulanarak etkinlik oluşturulabilir. Bu özellikler, hastalık yapıcı etkiyi azaltan, ancak yine de rekombinantların tümör hücrelerinde replikasyonuna izin veren, gerekli olmayan herpes genlerindeki stratejik silmeleri temeldir. Tek genli mutantlar, vahşi tipte dönüşüm için bir risk taşıdığından, güvenliği artırmak için G207 ve NV1020 gibi mutasyonlu virüsler oluşturulmuştur [36]. Çalışmanın sonuçlarına göre, bu mutasyona uğramış virüslerin mide kanseri hücreleri içinde çoğalma yeteneğini koruduğunu ve peritonal yayılma özelliği gösteren hastalıkların tedavisinde güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir [37].

SONUÇ

Mide kanseri dünyada ve ülkemizde yaygın olarak gözlenen kanserlerdendir. Tedavisine kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi olarak devam edilmektedir. Mevcut tedavi yöntemlerinin yan etkileri, etkin maddenin hedeflendirilmesinde yaşanan sıkıntılar, istenen farmakokinetik özellikleri göstermemesi gibi nedenlerden dolayı daha spesifik ve etkili olabileceği düşünülen viral vektörler üzerine çalışmalar yapılmıştır. Viral vektörlerin istediğimiz şekilde modifiye edebilmemiz, tümör hücrelerine reseptör aracılı endositoz yolağıyla kolaylıkla bağlanarak tümör içine girebilmesi ve kolay hedeflendirilebilme yeteneği sayesinde viral vektörleri mide kanseri çalışmalarında önemli çalışma alanlarının oluşmasını sağlamıştır. Bu çalışmaların neticesinde mide kanserinin tedavisinde önemli gelişmeler elde edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65: 87-108.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics. *Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.* *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424.
3. Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(16): 4483-90.

4. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64: 31–49.
5. Group G, Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bleiberg H, Burzykowski T, et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013; 49(7):1565–77.
6. Padma VV. An overview of targeted cancer therapy. *BioMedicine.* 2015; 5: 19–26.
7. Jemal A, Bray F, Center MM, Ward E, Ferlay J, Forman D: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69–90.
8. Sobel A. Stathmin: a relay phosphoprotein for multiple signal transduction. *Trends Biochem Sci.* 1991; 16: 301–305.
9. Doye V, Gouvello SL, Dobransky T. Expression of transfected stathmin cDNA reveals novel phosphorylated forms associated with developmental and functional cell regulation. *Biochem J.* 1992; 287: 549–554.
10. Luo X-N, Mookerjee B, Ferrari A, Mistry S, Atweh G. Regulation of phosphoprotein p18 in leukemic cells. *J Biol Chem.* 1994; 269(14): 10312–10318.
11. Bieche I, Lachkar S, Becette V. Overexpression of the Stathmin gene in a subset of human breast cancer. *Br J Cancer.* 1998; 78(6): 701–709.
12. Jeon T, Han M, Lee Y. Overexpression of stathmin1 in the diffuse type of gastric cancer and its roles in proliferation and migration of gastric cancer cells. *Br J Cancer.* 2010; 102: 710–718.
13. Dull T, Zufferey R, Kelly M, Mandel RJ, Nguyen M, Trono D, et al. A third-generation lentivirus vector with a conditional packaging system. *J Virol.* 2018; 72: 8463–71.
14. Oliva S, Gambella M, Boccadoro M, Bringhen S. Systemic virotherapy for multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther.* 2017; 17: 1375–87.
15. Zhang Y, Bergelson JM. Adenovirus receptors. *J Virol.* 2005; 79: 12125–31.
16. Cohen CJ, Shieh JT, Pickles RJ, Okegawa T, Hsieh JT, et al. The coxsackievirus and adenovirus receptor is a transmembrane component of the tight junction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 15191–6.
17. Baker AT, Aguirre-Hernández C, Halldén G, Parker AL. Designer oncolytic adenovirus: coming of age. *Cancers (Basel).* 2018; 10: E201.
18. Niemann J, Kühnel F. Oncolytic viruses: Adenoviruses. *Virus Genes.* 2017; 53: 700–706.
19. Nagasato M, Rin Y, Yamamoto Y, Henmi M, Hiraoka N, Chiwaki F, et al. A tumor-targeting adenovirus with high gene-transduction efficiency for primary pancreatic cancer and ascites cells. *Anticancer Res.* 2017; 37: 3599–3605.
20. Yamamoto Y, Nagasato M, Rin Y, Henmi M, Ino Y, Yachida S, et al. Strong antitumor efficacy of a pancreatic tumor-targeting oncolytic adenovirus for neuroendocrine tumors. *Cancer Med.* 2017; 6: 2385–2397.
21. Emdad L, Das SK, Wang XY, Sarkar D, Fisher PB. Cancer Terminator Viruses (CVT): A better solution for viral-based therapy of cancer. *J. Cell. Physiol.* 2017.

22. Ehrke-Schulz E, Zhang W, Gao, J.; Ernhardt, A. Recent advances in preclinical developments using adenovirus hybrid vectors. *Hum. Gene Ther.* 2017; 28, 833–841
23. Baselga J, Norton L, Masui H, et al. Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 1327–1333
24. Grandis J, Chakraborty A, Melhem M, Zeng Q, Tweardy D. Inhibition of epidermal growth factor receptor gene expression and function decreases proliferation of head and neck squamous carcinoma but not normal mucosal epithelial cells. *Oncogene.* 1997; 15: 409–416.
25. Brody S, Crystal R. Adenovirus-mediated in vivo gene therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 716: 90–103.
26. Moroni M, Willingham M, Beguinot L. EGF-R antisense RNA blocks expression of the epidermal growth factor receptor and suppresses the transforming phenotype of a human carcinoma cell line. *J Biol Chem.* 1992; 267: 2714–2722.
27. Bartel MA, Weinstein JR, Schaffer DV. Directed evolution of novel adeno-associated viruses for therapeutic gene delivery. *Gene therapy.* 2012; 19:694–700.
28. Sonntag F, Schmidt K, Kleinschmidt JA. A viral assembly factor promotes AAV2 capsid formation in the nucleolus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010; 107:10220–10225.
29. Bartlett JS, Samulski RJ, McCown TJ. Selective and rapid uptake of adeno-associated virus type 2 in brain. *Human gene therapy.* 1998; 9: 1181–1186.
30. Karavasilis V, Malamou-Mitsi V, Briasoulis E, Tsanou E, Kitsou E, et al. Angiogenesis in cancer of unknown primary: clinicopathological study of CD34, VEGF and TSP-1. *Bmc Cancer.* 2005; 5: 25.
31. Zhang XW, Sheng YP, Li Q, Qin W, Lu YW, Cheng YF, et al. BMI1 and Mel-18 oppositely regulate carcinogenesis and progression of gastric cancer. *Mol Cancer.* 2010; 9: 40.
32. Xin T, Zhang FB, Sui GJ, Jin XM. Bmi-1 siRNA inhibited ovarian cancer cell line growth and decreased telomerase activity. *Br J Biomed Sci.* 2012; 69: 62–66.
33. Jiang Y, Su B, Meng X, Liu C, Liu B, Liu D, Fan Y, et al. Effect of siRNA-mediated silencing of Bmi-1 gene expression on HeLa cells. *Cancer Sci.* 2010; 101: 379–386.
34. Itahana K, Dimri GP. Could BMI-1 siRNA be a promising tool for cancer therapy? *Epigenomics-Uk.* 2010; 2: 611.
35. Kooby DA, Carew JF, Halterman MW, et al. Oncolytic viral therapy for human colorectal cancer and liver metastases using a multimutated herpes simplex virus type - 1 (G207). *FASEB J.* 1999; 6: 499–504.
36. Bennett JJ, Kooby DA, Delman K, et al. Antitumor efficacy of regional oncolytic viral therapy for peritoneally disseminated cancer. *J Mol Ther.* 2000; 78: 166–174.
37. Advani SJ, Chung SM, Yan SY, et al. Replication -competent, nonneuroinvasive genetically engineered herpes virus is highly effective in the treatment of therapy- resistant experimental human tumors. *Cancer Res.* 1999; 59: 2055 – 2058.

KANSER TEDAVİSİ ve HİPPOTERAPİ

The Treatment of Cancer and Hippotherapy

Nazlı Ercan

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,
ORCID ID: 0000-0003-3542-3743*

ÖZET

Kanser hastalarına tanı konulması neticesinde psikolojik ve fizyolojik olarak yıpranacakları bir sürece girmektedirler. Hatta bu süreçte hastanın psikolojisi çoğu zaman klinik tedavinin de önüne geçerek tedaviyi olumsuz şekilde etkileyebilmektedir. Bu anlamda kanser hastalarında tedavi bütünsel olarak değerlendirilmeli ve destek tedavileri ile yaşam kalitelerini iyileştirilmelidir. Hippoterapi, hastalığın birincil sonucu olan fizyolojik durumları ve hastada yarattığı psikolojik durumları olumlu yönde etkilemesi amacı ile fiziksel ve bilişsel seviyelerinde ileriye dönük olumlu gelişmeleri ortaya çıkarmak amacı ile bir terapistin at hareketi yardımı ile yetişkin ve çocuk hastalarda kullanıldığı bir destek tedavi yöntemidir. Hippoterapi, çocuk ve yetişkin hastalarda, fiziksel bir egzersiz ile hem klinik tedavi odaklı hem de hastanın psikolojik durumuna yönelik olarak sosyal iletişim ile keyifli bir zaman geçirerek olumlu katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle kanser hastalarının tedavilerinde hippoterapinin yaygınlaşması onları devamlı buldukları tedavi ortamlarının dışına çıkartarak at ile geçirecekleri zaman süreçlerinde yaşam kalitesini arttırarak hastanın tedavi motivasyonuna da katkıda bulunacağı göz ardı edilemeyecek bir gerçeklik taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: At destekli tedavi, hippoterapi, kanser, tedavi

ABSTRACT

They enter a process in which they will be psychologically and physiologically worn out with the diagnosis of cancer patients. The patient's psychology can often prevent clinical treatment and negatively affect treatment during in this process. In this sense, treatment in cancer patients should be evaluated holistically and their quality of life should be improved with support treatments. Hippotherapy, which is the primary consequence of the disease a positive influence on the psychological status of the patient's physiological status and physical and at a cognitive level with the aim to reveal the positive developments forward with the help of a therapist to support the movement of the horse is a treatment used in adult and pediatric patients. Hippotherapy makes a positive contribution to children's and adult patients by spending a pleasant

time with social communication, both with a focus on clinical treatment with physical exercise and with a focus on the psychological state of the patient. For this reason, the spread of hippotherapy in the treatment of cancer patients carries a reality that cannot be ignored that it will contribute to the patient's treatment motivation by increasing the quality of life during the time they will spend with the horse by taking them out of the treatment environments they are constantly in.

Keywords: Cancer; Equine assisted therapy; Hippotherapy; Treatment

GİRİŞ

Kanser vakalarında 2018 yılında yaklaşık 18,1 milyon yeni tanı almış vaka (melanom dışı cilt kanseri hariç 17,0 milyon) ve 9,6 milyon kanser nedenli ölüm (melanom dışı cilt kanseri hariç 9,5 milyon) olacağı tahmin edilmiştir. Toplam kanser ölümleri içinde başta akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, karaciğer kanseri ve prostat kanseri yer almaktadır. Akciğer kanseri en sık görülen kanser türleri arasında yer almaktadır ve erkekler arasında kanser kaynaklı ölümünün en önde gelen nedenidir. Bunu prostat ve kolorektal kanser (insidans açısından), karaciğer ve mide kanseri (mortalite açısından) takip etmektedir. Kadınlarda meme kanseri en sık teşhis edilen ve kanser kaynaklı ölümünün en fazla olduğu nedendir. Kadınlarda meme kanserinin ardından, kolorektal ve akciğer kanseri (insidans açısından) ve rahim ağzı kanseri hem insidans hem de mortalite açısından dördüncü sırada yer almaktadır. Bunun yanında dünyada mide kanseri (kardiya ve kardiya dışı mide kanseri kombine) önemli bir kanser türü olmaya devam etmektedir. Mide kanseri için 2018'de 1.000.000'den fazla yeni vaka teşhis ve 783.000 ölümden (her 12 ölümden 1'i) sorumlu olacağı belirtilmiştir. Mide kanseri en sık teşhis edilen kanser türünde beşinci ve kanser kaynaklı ölümler arasında ise üçüncü sıradadır [1].

Kronik hastalıklarda olduğu gibi, kanserin teşhis edilmesi ve ardından tedavi sürecinde hastayı sadece fiziksel açıdan güçsüz kılacak sonuçlar ortaya koymamakta aynı zamanda psikolojik açıdan da yıpratmaktadır. Onkoloji hastalarında yapılan çalışmalar, kanserden kaynaklanan psikolojik sıkıntıların, tedaviye bağlılık ile ilgili önemli sorunlara neden olabileceğini gibi morbidite ve mortalite riskini de artırabileceğini göstermektedir [2-4]. Kanser ve diğer kronik hastalıklarda, hastalar bütünsel bir şekilde tedavi edilmezlerse, hastalığın beklenen sonuçlarına ek olarak tanı veya tedavi sürecinin de ortaya koyduğu yan etkiler hastaların durumlarını giderek kötüleştirilebilmektedir. Hastalığın tedavisi ve tamamen iyileştirilmesi için araştırmalar yapılmakta, kanserin hastada sebep olduğu psikolojik rahatsızlıklar ve kansere bağlı ortaya çıkan olumsuz durumları ele almak için yeni müdahale stratejilerine sürekli ihtiyaç duyulmaktadır. Bu stratejiler arasında hayvan destekli müdahaleler (AAI), son zamanlarda gittikçe ilgi gören tamamlayıcı tedavilerden arasında yer almaktadır [5]. Anglo-Sakson kökenli olan 'evcil hayvan terapisi' giderek daha yaygın hale gelmekte ve 'Hayvan Destekli Aktivite' (Animal-Assisted Activity-AAA) veya 'Hayvan Destekli Terapi' (Animal-Assisted Therapy-AAT) olmak üzere

iki şekilde sınıflandırılmaktadır [5-7]. AAA'nın amacı, belirli insan kategorilerindeki (yaşlı insanlar, kör insanlar, ölümcül hasta insanlar) insanların yaşam kalitesini iyileştirmektir [6,7]. AAT ise hastaya destek amaçlı olarak yapılan bu yöntem ile ağrı gibi kansere bağlı olarak ortaya çıkan semptomları ve psikolojik rahatsızlıkları hafifletmek aynı zamanda yaşam kalitesini iyileştirmek amaçlanmaktadır. AAA tipik olarak, genel anlamda yaşam kalitesini artıran "tanışma ve selamlaşma" olarak nitelendirilen bir hayvan terapisi [8]. AAT depresyon gibi bazı patolojiler için terapi sağlamanın yanında, meme kanseri teşhisli hastalarda kas kitlesini arttırmak gibi belirli bir klinik sonuç elde etmek için de kullanılmaktadır [5-7,9].

Hippoterapi nedir?

Yunanca at anlamına gelen "hippos" kelimesinden gelmektedir. Kelime tam terim anlamıyla Hippoterapi, "bir atın yardımıyla tedavi" anlamına gelmektedir ve atın hareketinin nöromüsküler fonksiyonu iyileştirmek için bir tedavi aracı olarak kullanıldığını ifade etmektedir. Gerçek bir tıbbi müdahale olarak hippoterapi konusunda eğitim almış fizyoterapistler, terapistler, konuşma dili patologları ve asistanlar tarafından uygulanır. Uygulamanın terapötik nitelikleri, Amerikan Fizik Tedavi Derneği ve Amerikan Mesleki Terapi Derneği dahil olmak üzere birçok tıp otoritesi tarafından da kabul edilmektedir [10]. Hippoterapinin Avrupa'da uzun bir geçmişi vardır. Yapılan bir incelemede 1975 yılında 150.000'den fazla terapi seansı bildirilmiştir [11]. Ata binerken oluşan vertikal hareketlerin, kas tonusunu azaltan duyuşsal uyaran sağladığı düşünülmektedir. Atın sırtının şekli de addüktörlerin gerilmesine ve pelvik tiltin gelişmesi ile gövde konumlandırılmaya yardımcı olmaktadır. Genellikle, terapist çocuğu duyuşsal sistemin farklı yönleri uyarmanın bir yolu olarak ileri ve geri bakacak şekilde binmesini sağlar. Hippoterapi ayrıca steril terapi tedavi odasından çok daha uyarıcı ve psikolojik olarak canlandırıcı bir ortam sağlar [12]. Bununla birlikte, hippoterapinin faydaları standart tedaviye kıyasla farklıdır. Hippoterapinin faydaları şu şekilde sıralanabilir [13-17]:

- Eklem koordinasyonunu-kontraksiyonunu geliştirir.
- Tonusu azaltır.
- Hareketi sağlarken enerji harcamalarını azaltır.
- Stabilitiyi artırır.
- Ağırılık dengesini sağlmasını kolaylaştırır.
- Postür ve dengeyi kolaylaştırır.
- Görsel algıyı artırır.
- Özgüven sağlar.
- Solunumu iyileştirir.
- Koordinasyonu sağlar.
- Dikkat süresini artırır.
- Pelvis, kalça ve omurgayı harekete geçirir.

- Kasta esneklik ve kuvveti artırır.
- Vücut farkındalığını artırır.
- Dengeyi geliştirir.
- Duruş/hizalamayı geliştirir.
- Dinleme ve vestibüler becerileri arttırır.
- Yürüyüşü geliştirir.
- Konuşma ve dil yeteneğini arttırır.
- İnsan ilişkileri geliştirir.

Hippoterapide çocuklar hareket ve yenilikten yararlanırlar. Hippoterapi, eğitimli bir terapistin çocuklara motor kontrol, germe ve denge çalıştırırken aynı zamanda canlı bir hayvanla temas etmesini de sağlar. Kuzey Amerika Engelliler Binicilik Derneği (NARHA) hippoterapiyi, "fizyoterapistler, uğraşı terapistleri ve konuşma-dil patoloğları tarafından nöromuskuloskeletal fonksiyon bozukluğu ve kısıtlamaları olan hastalarda" atın hareketlerinin bir araç olarak uygulanması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu yöntem sayesinde hippoterapi, fonksiyonel sonuçlar elde etmek için entegre bir tedavi programının parçası olarak kullanılmaktadır. Yıllar süren geleneksel klinik tedavi hem terapist hem de çocuk için sıkıcı ve bir müddet sonra etkisiz hale gelebilmektedir. Fakat hippoterapi sayesinde uygulamaları yaptıran terapistler hastaları daha istekli bir şekilde tedaviye teşvik etmektedir. Hippoterapi hastalarda rehabilitasyon için kullanılmaktadır. Bu bağlamda hippoterapi, terapötik binicilik ile karıştırılmamalıdır. Terapötik binicilik resmi bir tedavi yöntemi değildir. Bu yöntemde engelli biniciler için rekreasyon veya binicilik becerilerine odaklanılmaktadır. Bu tedavi şekli spinal instabilitesi, şiddetli osteoporoz, kalça çıkığı, kontrolsüz nöbetleri, spinal füzyon, zayıf statik oturma dengesi veya sürüşten sonra artan kas tonusu olan çocuklar için uygun veya güvenli olmayabilmektedir [18].

Hippoterapi ise atın hareketlerine yönelik olarak terapistler tarafından uygulanan bir tedavi stratejisidir. Hippoterapi, 1960'lardan beri Avrupa'da terapistler tarafından gücü, dengeyi, duruş ve işlevi artırmak için kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki terapistler ise özellikle 1970'lerden itibaren geleneksel tedavi stratejileriyle entegre edilmiş hippoterapi tedavi yöntemini kullanmaktadırlar [19].

Hippoterapi Seansları ve Yardımcı Ekip

Tipik bir hippoterapi seansı kırk beş dakikadan bir saate kadar sürebilmektedir. Yapılan araştırmalar, bu tedavi için kesin bir sıklık veya süre konusunda fikir birliğine sahip değilken ancak haftada iki kez, en az 10 hafta boyunca ve 30 dakikalık seanslar önermektedir. Ata binmeden önce bazı aktiviteler gerekli olabilmektedir. Bu faaliyetler çocuğa bağlı olarak çocuğun vücudunu ata binmek için germe veya gevşeme hazırlıklarını içerebilmektedir. Hippoterapi de genellikle bir eyer yerine daha ziyade koyun derisi veya yumuşak bir malzeme tercih edilebilmektedir. Bu yumuşak malzeme

atın sırtındaki hemen hemen her pozisyonda (örneğin, sırtüstü, eğimli durma, oturma, yan oturma, diz çökme) çocuğun tedavi edilmesine yönelik olarak yardımcı olur. Çocuk bir kask giyerek at üzerinde yerini alır. Bir terapist, atın yanında yürüyen kişi ve bir kişi de öncülük etmek amacıyla üç yetişkin çocuğa eşlik eder. Terapist çocukla birlikte ata binebilir veya çocuğu atın yanından idare edebilir. Liderin ya da öncülük eden kişinin ana sorumluluğu atı yönlendirmektir. Yanda yürüyen kişi de terapistin konumuna ve çocuğa odaklanma konusunda yardımcı olur. Yandaki kişi binicinin dizinin yanında yürür. Terapist top, halka gibi oyuncakları farklı pozisyonlarda tutarak çeşitli aktiviteler ile çalışmak için ya da atın yürüdüğü arazide hareketlerine yön verebilmede kullanabilir. Atın üzerindeki tedaviyi takiben çocuk attan indikten sonra da benzer hareketler ve faaliyetler yapılarak çalışmanın bitirilmesi gerekmektedir. Amerikan Hipoterapi Derneği, hipoterapi yöntemini kullanan terapistin nitelikleri ve sorumlulukları ile ilgili olarak belirli kurallar belirlemiştir. Bu tip tedavi şeklinin sadece bu konuda uygun eğitim almış bir terapist tarafından yapılmasını önerilmektedir [18].

Hipoterapi Endikasyonları

Değişken, ritmik ve tekrarlayıcı olan atın yürüyüşü, hareket yoluyla duyuşsal kazanım sağlar. Sonuçta hastada ortaya çıkan yanıtlar yürüyüş sırasında insan hareketinin kalıplarına benzer. Atın yürüyüşünün değişkenliği terapist tarafından hastanın duyuşsal kazanımlarının derecesini belirlemesine ve sonra bunu diğer tedavi stratejileri ile birlikte hareketleri, istenen sonuçları elde etmek için kullanır. Hastalar at üzerinde keyifli bir şekilde bu zorlu aktivitelere katılırlar. Hastalar bu doğal ortamda elde ettikleri bu deneyimden memnun olmaktadır. Hipoterapi genellikle hafif ile şiddetli nöromusküler iskelet disfonksiyonu olan çocuklar ve yetişkinler için endikedir. Hipoterapi ile anormal kas tonusu, bozulmuş denge tepkileri, bozulmuş koordinasyon, bozulmuş iletişim, bozulmuş sensorimotor fonksiyon, postural asimetri, zayıf postural kontrol, azalmış hareketlilik, motivasyon ve dikkat ile ilgili limbik sistem sorunları gibi durumları olumlu yönde değiştirilebilmektedir. Hipoterapi ile hasta oturma, ayakta durma, yürüme, konuşma ve dil yetenekleri gibi motor becerilerini; bunların yanı sıra davranışsal ve bilişsel yeteneklerini de geliştirilebilmektedir [10].

Hipoterapi, serebral palsy [20], serebral vasküler kaza (inme) [21], çocuklarda gelişimsel gecikme [22], Down sendromu [23], öğrenme veya dil bozuklukları [24], multiple skleroz [25], duyuşsal bütünleştirici disfonksiyon [26] ve travmatik beyin hasarı [27] gibi endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, hipoterapi her hastaya uygun olmayabilir. Özel olarak eğitilmiş sağlık profesyonelleri, hipoterapi yöntemini uygulayacağı hastayı bireysel olarak değerlendirmelidir [10]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle spinal musküler atrofi (SMA) [28], spina bifida [29] ve omurilik yaralanmaları [30] gibi patolojik durumlarda hipoterapinin yaşam kalitesini arttırdığı belirtilmiştir.

At destekli tedavi (EAT) travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) olan hastalar üzerindeki etkisini iş, aile ve sosyal etkileşimde işleyiş açısından değerlendirilmek üzere yapılan bir çalışmada PTSD teşhisli hastalar 6 ay boyunca haftada bir kez 3 saat at destekli terapiye dahil edilmişlerdir. Kısa travma sonrası stres bozukluğu değerlendirme skalası (SPRINT) 6 ay sonra ve Sheehan Engellilik ölçeği (SDS) 1 ve 6 ay sonra değerlendirilmiştir. Katılımcıların yirmi üçünden on üçü çalışmayı tamamlamıştır. On katılımcı, atların rahatsızlığı da dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle çalışmadan çekilmiştir. At destekli terapinin başlangıcından 6 ay sonra yapılan SPRINT skorları neticesinde PTSD semptomlarında, çalışma ve günlük görevleri yerine getirme gibi yeteneklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdikleri tespit edilmiştir [31].

Kanser Hastalarında Hayvan Destekli Tedavi Yaklaşımları

Murphy ve arkadaşları (2019) yaptıkları çalışmada, kanser teşhisi sonrası ve tedavisi boyunca duygusal iyileşmeyi değerlendirmek için tanımladıkları testte; at destekli programın hastaların yaşam kaliteleri ve refah düzeyleri üzerine etkilerini analiz etmişlerdir. Bulgular doğrultusunda yaşam kalitesi ve refahta olumlu etkilerinin yanı sıra psikososyal sıkıntının da azaldığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak at destekli programın, kanser tanı ve tedavisinin olumsuz etkilerinin insan ve at bağlantıları yoluyla azaltılmasına, olumlu duyguların geri kazanılmasına katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir [32].

Evcil hayvan temasının insanların yalnızlığını azaltmakla beraber deneysel ve doğal koşullarda hayvanların insanlarla temasının stresi azaltmada etkili olabileceği tespit edilmiştir [33]. Orlandi ve arkadaşları (2007) kemoterapiye başvuran onkoloji hastalarında hayvan destekli aktivitenin etkisini değerlendirmişlerdir. Kemoterapi ile hayvan destekli aktivite (deney grubu) ve kemoterapi ile hayvan destekli aktivite almayan (kontrol grubu) olarak oluşturulan iki hasta grubu karşılaştırılarak; hastaların arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve arteriyel oksijen saturasyon değerlerini kaydetmişlerdir. Sonuç olarak hastalarda sadece hayvan destekli aktivite grubundaki kemoterapi hastalarında depresyonun azaldığı ve arteriyel oksijen doygunluğunun arttığını tespit etmişlerdir [5].

Wilson ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları bir çalışmada kanser için palyatif bakım alan 381 hastaya depresyon ve anksiyete bozukluklarını değerlendiren görüşmeler uygulanmıştır. Sonuç olarak, depresyon ve anksiyete bozukluklarının palyatif bakım alan hastalar arasında gerçekten yaygın olduğunu ve bu bozuklukların kanserden ölen insanlar arasında yaşam kalitesinin önemli ölçüde azalmasına katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir [3].

Hipoterapi, kapsamlı bir şekilde yönetilen bir at, profesyonel bir tesis ve bir çalışma ekibi tarafından uzman gözetimi gerektiren birkaç kişi tarafından desteklenen bir at ile periyodik seanslara katılmak için özel bir tesiste çalışmalıdır. Seçilen atlar tamamen güvenilir olmalıdır. İlgili tüm insanların kişisel güvenliği sağlanmalıdır. At te-

rapisi neşeli ve sosyal ortamda iyi bir fiziksel deneyim sunmaktadır [7]. Bununla birlikte hayvanları fiziksel ve/veya duygusal ihtiyaçları olan kişilerle bir araya getirerek hasta, yaşlı ve izole insanlara olumlu katkılar sağlamaktadır [34].

Silva ve Osorio (2018) çalışmalarında ayaktan onkoloji tedavisi alan çocukların fizyolojik, psikolojik ve yaşam kalitesi göstergeleri üzerindeki etkinliği değerlendirmek için hayvan destekli terapi uygulamışlardır. Hastalarda ağrıda azalma, tahriş, stres ve depresif semptomlarında düzelme eğilimi gözlemlenmiştir. Aynı zamanda hasta bakıcılarında da anksiyete, zihinsel karışıklık ve gerginlik gibi durumlarında da bir iyileşme kaydetmişlerdir. Çalışmanın sonucunda AAT programının onkoloji hastalarında etkili olduğu kanaatine varmışlardır [4].

Cerulli ve arkadaşları 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada meme kanserinden sağ kalanlarda at destekli tedavi protokolünün (EAT=equine assisted therapy) fizyolojik ve psikolojik etkilerini değerlendirmişlerdir. EAT protokolüne dâhil olan grup da oksijen tüketiminde bir iyileşme gösterirken, yağ kütlesi yüzdesinde bir azalma, toplam vücut suyu yüzdesinde ve kas kitlesinde bir artış gözlenmiştir. Kontrol grubu için önemli bir değişiklik görülmemekle beraber kanser tedavisinin fonksiyonel değerlendirmesinde yaşam kalitesinde artış tespit etmişlerdir. Sonuç olarak EAT'nin hastalarda hem fizyolojileri hem de psikolojileri üzerinde olumlu etkileri olduğu ve meme kanserinden kurtulanların yaşam kalitesini arttırdığı sonucunda varmışlardır. Sonuçların neticesi olarak tıbbi olmayan bir ortamda kanser sonrası rehabilitasyon müdahale stratejileri için yeni bir yöntem olarak önermişlerdir [9].

Bir diğer çalışmada, kanser tanısı alan çocuklar ve ebeveynleri için hayvan destekli bir müdahalenin stres, anksiyete ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hayvan destekli tedavi alan ve almayan olmak üzere her iki gruptaki çocuklarda durum kaygısında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Hayvan destekli müdahale grubundaki ebeveynler de ebeveynlik stresinde anlamlı derecede azalma gösterirken, kontrol grubundaki ebeveynler arasında streste herhangi bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak hayvan destekli müdahalelerin, pediatrik kanser hastalarının tedavisinde ebeveynler ve çocuklar için belirli faydalar sağlayabileceği kanaatine varmışlardır [35].

Hastanede yatan hastalar iyileşmelerini etkileyen stres faktörleriyle karşılaştıklarından dolayı streslerini azaltan ve hastaların hastane deneyimlerini iyileştirecek desteğe ihtiyaç duyabilmektedirler. Hayvan destekli müdahalelerinin hastanede yatan hastaların fizyolojik, davranışsal ve duygu durum sonuçlarını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada; hastalar başlangıç durumları ile karşılaştırıldıklarında, hastalarda ağrı, gerginlik ve kaygıda önemli bir düşüş ve genel ruh hallerinde iyileşme tespit etmişlerdir. Evcil hayvan tedavisinin, ruh halini iyileştiren ve hastaneye yatırılan hastalar için teknoloji gerektirmeyen, düşük maliyetli bir tedavi olduğu kanaatine varmışlardır [36].

SONUÇ

Kanser hastaları tedavileri boyunca sadece fizyolojik olarak değil psikolojik olarak da yorgunluk, depresyon, ağrı, sıkıntı ve stres gibi durumlarla birlikte hastalıkla mücadelelerini sürdürürler. Çoğu zaman bu psikolojik sıkıntılar ve kaygılar hastalığın tedavi sürecini olumsuz derecede etkilerken, tedavinin de önüne geçebilmektedir. Hatta morbidite ve mortalite risklerini dahi arttırabilmektedir. Bu nedenle kanserle mücadele eden hastalarda hem fizyolojik durumlarının hem de psikolojik durumlarının tedavisi bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Bu bağlamda kanser hastaları güç ve yorucu bir süreçte tedavilerine katkıda bulunabilecek psikolojik ve fizyolojik olarak destek tedavilerine tabi olmaları tedavinin başarısını arttırabilecek faktörler arasında değerlendirilebilir. Destek tedavi anlamında hastaların yaşam kalitesini iyileştirici ve tedaviye motivasyonlarını arttırıcı olarak sadece eğlence amaçlı değil aynı zamanda klinik odaklı ve birçok tıp uzmanı tarafından kabul edilen hippoterapinin tedavi aracı olarak da tercih edilmesi büyük önem taşımaktadır. Atın hareketini kullanarak at ile hasta arasındaki rehabilitasyon önemli bir tedavi strateji şeklindedir. Hippoterapi hastanın psikolojik sıkıntı ve kaygı durumlarını arttıran devamlı olduğu tedavi odasındaki duygu durumlarının üzerinde canlandırıcı etki ve ortam sağlamaktadır. Böylelikle uzun süren ve hatta etkisiz hale bile gelebilecek olan klinik tedavi yöntemini de desteklenerek canlandırılması söz konusudur. Hippoterapinin hastalar üzerinde yararlı etkileri olduğunu vurgulayan çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. Onkoloji hastalarında gerek çocukların gerekse yetişkinlerin ata binmenin ötesinde hastaların at ile temaslarının hastalıkla baş etmenin vermiş olduğu yoğun stresi azalttığı aynı zamanda klinik tedavisine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Çocuk ve yetişkin kanser hastalarının fizyolojik ve psikolojik sorunlarını daha iyi ele almak ve hippoterapinin kanser için tamamlayıcı bir yöntem olduğunu doğrulamak için yeni yapılacak çalışmalar ile iyi bir şekilde analiz edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018;68(6), 394-424.
2. Zabora JR, Blanchard CG, Smith ED, Roberts CS, Glajchcn M, Sharp JW, et al. Prevalence of psychological distress among cancer patients across the disease continuum. *Journal of psychosocial oncology* 1997;15(2), 73-87.
3. Wilson KG, Chochinov HM, Skirko MG, Allard P, Chary S, Gagnon PR. et al. Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. *Journal of pain and symptom management* 2007;33(2), 118-129.
4. Silva NB, Osório FL. Impact of an animal-assisted therapy programme on physiological and psychosocial variables of paediatric oncology patients. *PLoS One* 2018; 13(4).

5. Orlandi M, Trangeled K, Mambrini A, Tagliani M, Ferrarini A, Zanetti L, et al. Pet therapy effects on oncological day hospital patients undergoing chemotherapy treatment. *Anticancer research* 2007;27(6C), 4301-4303.
6. Caprilli S, Messeri A. Animal-assisted activity at A. Meyer Children's Hospital: a pilot study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2006;3(3), 379-383.
7. Hart LA. Methods, standards, guidelines, and considerations in selecting animals for animal-assisted therapy: Part A: Understanding animal behavior, species, and temperament as applied to interactions with specific populations. In *Handbook on animal-assisted therapy*. Elsevier Inc.2007. p. 81-97.
8. Haubenhofer DK, Kirchengast S. 'Dog handlers' and dogs' emotional and cortisol secretion responses associated with animal-assisted therapy sessions. *Society & Animals* 2007;15(2), 127-150.
9. Cerulli C, Minganti C, De Santis C, Tranchita E, Quaranta F, Parisi A. Therapeutic horseback riding in breast cancer survivors: a pilot study. *The journal of alternative and complementary medicine* 2014;20(8), 623-629.
10. Scott N. Special needs, special horses: A guide to the benefits of therapeutic riding (No. 4). University of North Texas Press 2007. p.5-6.
11. Riesser H. Therapy with the help of a horse-attempt at a situational analysis (author's transl). *Die Rehabilitation* 1975;14(3), 145-149.
12. Exner G, Engelmann A, Lange K, Wenck B. Basic principles and effects of hippotherapy within the comprehensive treatment of paraplegic patients. *Die Rehabilitation* 1994;33(1), 39-43.
13. Bertoti DB. Effect of therapeutic horseback riding on posture in children with cerebral palsy. *Phys Ther.* 1988;68(10):1505-12.
14. MacKinnon JR, Noh S, Lariviere J, MacPhail A, Allan DE, Laliberte D. A study of therapeutic effects of horseback riding for children with cerebral palsy. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics* 1995;15(1), 17-34.
15. MacPhail HA, Edwards J, Golding J, Miller K, Mosier C, Zwiers T. Trunk postural reactions in children with and without cerebral palsy during therapeutic horseback riding. *Pediatric Physical Therapy* 1998;10(4), 143-147.
16. McGibbon NH, Andrade CK, Widener G, Cintas HL. Effect of an equine-movement therapy program on gait, energy expenditure, and motor function in children with spastic cerebral palsy: A pilot study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1998;40(11), 754-762.
17. Haehl V, Giuliani C, Lewis C. Influence of hippotherapy on the kinematics and functional performance of two children with cerebral palsy. *Pediatric Physical Therapy* 1999; 11(2), 89-101.
18. Miller F. (Ed.). *Physical therapy of cerebral palsy*. Springer Science & Business Media 2007. p.129-130, 350-351.
19. Casady RL, Nichols-Larsen DS. The effect of hippotherapy on ten children with cerebral palsy. *Pediatric Physical Therapy* 2004; 16(3), 165-172.
20. Park ES, Rha DW, Shin J S, Kim S, Jung S. Effects of hippotherapy on gross motor function and functional performance of children with cerebral palsy. *Yonsei medical journal* 2014;55(6), 1736.

21. Lee CW, Kim SG, Yong MS. Effects of hippotherapy on recovery of gait and balance ability in patients with stroke. *Journal of physical therapy science* 2014; 26(2), 309-311.
22. Thompson F, Ketcham CJ, Hall EE. Hippotherapy in children with developmental delays: Physical function and psychological benefits. *Advances in Physical Education*, 2014.
23. Champagne, D, Dugas, C. Improving gross motor function and postural control with hippotherapy in children with Down syndrome. *Physiotherapy Theory and Practice* 2010; 26(8), 564-571.
24. Macauley BL, Gutierrez KM. The effectiveness of hippotherapy for children with language-learning disabilities. *Communication Disorders Quarterly* 2004; 25(4), 205-217.
25. Muñoz-Lasa, S, Ferriero G, Valero R, Gomez-Muñiz F, Rabini A, Varela E. Effect of therapeutic horseback riding on balance and gait of people with multiple sclerosis. *G Ital Med Lav Ergon* 2011; 33(4), 462-7.
26. Candler C. Sensory integration and therapeutic riding at summer camp: Occupational performance outcomes. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics* 2003;23(3), 51-64.
27. Erdman EA, Pierce SR. Use of hippotherapy with a boy after traumatic brain injury: a case study. *Pediatric Physical Therapy* 2016;28(1), 109-116.
28. Lemke D, Rothwell E, Newcomb TM, Swoboda KJ. Perceptions of equine assisted activities and therapies by parents and children with spinal muscular atrophy. *Pediatric physical therapy: the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association* 2014; 26(2), 237.
29. Ihara M, Ihara M, Doumura M. Effect of therapeutic riding on functional scoliosis as observed by roentgenography. *Pediatrics International* 2012;54(1), 160-162.
30. Lechner HE, Kakebeeke TH, Hegemann D, Baumberger M. The effect of hippotherapy on spasticity and on mental well-being of persons with spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2007;88(10), 1241-1248.
31. Shelef A, Brafman D, Rosing T, Weizman A, Stryjer R, Barak Y. Equine assisted therapy for patients with post traumatic stress disorder: a case series study. *Military medicine* 2019;184(9-10), 394-399.
32. Murphy L, Goehmann B, Panczykowski H. Healing with Horses: Pilot Study of Equine-Facilitated Cancer Therapy. *Alternative and Complementary Therapies* 2019;25(4), 201-207.
33. Katcher AH. Physiologic and behavioral responses to companion animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 1985;15(2), p.403-410.
34. Barba BE. The positive influence of animals: animal-assisted therapy in acute care. *Clin Nurse Spec.* 1995;9(4):199-202.
35. McCullough A, Ruehrdanz A, Jenkins MA, Gilmer MJ, Olson J, Pawar A. et al. Measuring the effects of an animal-assisted intervention for pediatric oncology patients and their parents: a multisite randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2018;35(3), 159-177.
36. Coakley AB, Mahoney EK. Creating a therapeutic and healing environment with a pet therapy program. *Complementary therapies in clinical practice* 2009;15(3), 141-146.