

# Mide kanserinde prognostik faktörler

## *The prognostic factors in gastric cancer*

Hasan Aydede Yamaç Erhan Aslan Sakarya

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Manisa

**Özet:** Mide kanserinde kullanılan farklı tedavi yaklaşımlarının değerlendirilebilmesi için hastalardaki prognostik faktörlerin belirlenmesi ve karşılaştırılması oldukça önemlidir. Yaşlılardaki kötü prognoz beklentisinde bu hastalardaki daha yüksek perioperatif morbidite oranının ve tümörün daha saldırgan biyolojik özelliklerinin de rolü vardır. Mide kanserinde en önemli intraoperatif strateji rezidüel tümörün bırakılmadığı küratif rezeksiyonun başarılmasıdır. Olgularda patolojik açıdan sağ kalımla en yakın ilişkili belirleyici tümör evresidir. Ayrıca çok değişkenli analizlerde invazyon derinliği ve sağ kalım arasında güçlü ilişki gözlenmiştir. Genetik ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmelerle oluşturulan yeni yöntemler üzerinde henüz fikir birliği oluşmamıştır. Bu yeni yöntemler olgunlaştıkça ek prognostik parametreler bizlere yeni olanaklar sunacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Mide kanseri, malignite, prognoz

**D**ünyada en çok ölüme neden olan kanserlerden biri olan mide kanserinde prognoz genelde kötü olup, 5 yıllık sağ kalım oranı % 5-17.5 arasında değişmektedir (1). Erken evre mide kanserinde yaşam oranlarının % 80'leri bulması hastalığın prognozu üzerine olan araştırmalara yönelik ilgiyi arttırmaktadır (2).

Mide kanserindeki değişik sağaltım stratejilerinin değerlendirilebilmesi için hastalardaki prognostik faktörlerin belirlenmesi ve karşılaştırılması oldukça önemlidir. Hastalıkta kullanılan prognostik faktörleri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif (patolojik ve moleküler) olmak üzere üç ana başlık altında toplayabiliriz (Tablo I). Bunlar arasında patolojik tümör evresi sağ kalım yönünden en önemli belirleyicidir (3, 4).

**Summary:** The determination and comparison of the prognostic factors in gastric cancer patients is crucial to evaluate the different treatment strategies. Elderly patients have a higher perioperative mortality and may have tumors with more aggressive biological characteristics, both of which appear to contribute to a poorer prognosis. The most important intraoperative strategy for gastric cancer patients is to achieve a curative resection, free of residual tumor. The tumor stage is the most important pathologic prognostic factor which is related to the survival in gastric cancer. Multivariate analysis demonstrate a strong correlation between histologic depth of penetration and patients survival. No consensus has been established on the newer methods which has been developed in the fields of genetic and molecular biology. As these methods of analysis mature, it is likely that additional prognostic parameters will be available to the practicing clinician.

**Key Words:** Gastric cancer, malignancy, prognosis

### Preoperatif faktörler

**Yaş:** Mide kanserinde ileri yaş olumsuz bir prognostik faktördür, bir çalışmada 70 yaş altında mortalite oranı % 3.4 iken 70 yaş üzerinde % 12.4 olarak bulunmuştur (5). İlerleyen yaşla birlikte yükselen perioperatif mortalite ve artan intestinal tip mide karsinomu oranı bu olumsuz etkide rol oynayabilir.

**Geçirilmiş gastrik rezeksiyon:** Benign bir hastalık için uygulanan gastrik rezeksiyondan 5 yıl veya daha uzun süre sonra gelişen karsinomlara gastrik stump karsinomu denilmektedir. Gastrik stump kanseri riskinin sadece mide rezeksiyonlarından sonra değil gastroenterostomi operasyonlarında da aynı oranda arttığı bildirilmiştir

Tablo I. Mide kanserinde prognostik faktörler.

<b>Preoperatif faktörler</b>
• Geçirilmiş gastrik rezeksiyon
• Tümör yerleşimi
• Serum tümör belirleyicileri
<b>İntraoperatif faktörler</b>
• Cerrahi sınırlar
• Lenfadenektominin boyutu
<b>Postoperatif faktörler</b>
• TNM evresi
• İnvazyon derinliği
• Lenf düğümü tutulumu
• Histolojik tür
<b>Beklenenler</b>
• Tümör süpresör genler
• Onkoprotein ekspresyonu
• Mikrosatelit instabilite
• Hücre proliferatif indeksi
• DNA ploidi

(SPS mide Ca). Burada en önemli risk faktörü ilk cerrahi girişimden sonra geçen süredir, bu olgularda 15 yıl sonra gastrik stump kanseri gelişme olasılığı 3-5 kat daha fazladır. Peptik ülser tek başına mide kanseri riskini arttırmaz ancak cerrahi girişim sonucu değişen mikroçevreyle birlikte atrofik gastrit ve intestinal metaplazi mutajenlere karşı bariyer direncinde azalmaya neden olabilir.

Gastrik stump karsinomunda prognoz tümörün tanı esnasındaki evresi ile doğrudan ilişkilidir. Lenfatik kanallar önceden geçirilmiş cerrahi girişim sonucu oblitere olabilecekleri için bu olgularda serozal invazyon daha önemli bir prognostik faktör olabilir (7).

**Tümör yerleşimi:** Mide kanserinin görülme sıklığında genel olarak düşüştü bahsedilmesine karşın çeşitli ülkelerden bir çok çalışmada proksimal gastrik lezyonlarda artış olduğu bildirilmiştir (7). Çok değişken analizli geniş bir seride midenin 1/3 üst kısmında yerleşen kanserlerde 5 yıllık sağ kalımda anlamlı bir düşüş gösterilmiştir (8).

Proksimal yerleşimli mide kanserinin sol gastrik arter çevresindeki lenfatikler yolu ile çöliak lenf düğümlerine erken yayılım yapabildikleri ve tanı konulduğu anda daha ileri evrede oldukları bildirilmiştir (9). Ayrıca anöploidininde proksimal lezyonlarda daha sık görülmesi bu tümörlerin daha saldırgan yapıda olduklarını gösterebilir (7).

**Serum tümör belirleyicileri:** Hücre içi adezyonda ve hücrel differansiyasyondaki rolü invitro olarak kanıtlanmış olan karsinoembriyonik antijen (CEA) gastrik karsinomlu olguların sadece % 11-30 kadarının serumunda yüksek seviyelerde saptanır ve bu nedenle pek duyarlılığı olmayan bir tarama testidir (10, 11). Ancak serum CEA yüksekliğinin tümör çapı, invazyon derinliği, lenf düğümü metastazı, karaciğer metastazı, peritoneal yayılım ve mide kanserinin tüm evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Evre 1 mide kanserli hastalarda preoperatif CEA 10.0ng/mL olanlarda 5 yıllık sağ kalım oranlarının anlamlı şekilde düşük olması ile serum CEA'nin erken evre mide kanserinde yararlı bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır (11).

E-selektin için bir bağlayıcı olan karbonhidrat antijenin (CA 19-9) endotel hücrelerinin kanser hücrelerinin adezyonundan sorumlu olduğu ve bu yolla hematogen metastazlarda rol aldığı bildirilmiştir. Serum CA 19-9 düzeyleri 37 ü/mL üzerinde olan evre 1 hastalarda mide rezeksiyonu sonrası 3 yıllık sağ kalım anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (10).

Bu bilgilerle serum tümör belirleyicilerinin preoperatif düzeylerinin erken mide kanserinde seçilmiş olgularda bağımsız bir prognostik faktör olduğu söylenebilir.

### İntraoperatif faktörler

**Cerrahi sınırlar:** Diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde olduğu gibi mide kanserinde de uzun sağ kalım ancak rezidüel bırakılmayan rezeksiyonlardan sonra olasıdır. Patalojik olarak evre 2 hastalarda saptanan cerrahi sınır pozitifliği hastaların ortalama sağ kalım sürelerinde %50'den daha fazla düşüşe neden olmaktadır. Büyük oranda proksimal tarafta gözlenen sınır pozitifliği kütatif rezeksiyon denen olgularda % 13-22 arasında saptanmaktadır (12). Bu oranın azaltılabilmesi için proksimal tarafta en az 6 cm'lik makroskopik olarak temiz segment çıkarılması ve cerrahi sınırların operasyonda frozen kesit ile rutin kontrolü önerilmektedir.

Mide rezeksiyonlarında splenektominin morbidite ve mortalite oranlarını arttırdığı ancak hastalısız sağ kalımı etkilemediği gösterilmiştir ancak son yayınlar total mide rezeksiyonu gerektiren gastrik kanserlerde cerrahi girişime splenektominin de eklenmesi yönündedir (7).

**Lenfadenektominin boyutu:** Son yıllarda Japonya'daki çalışmalarda ortaya konulan yüksek 5 yıllık sağ kalım oranları mide kanserinin cerrahi sağaltımında genişle-

tilmiş lenfadenektomiye olan ilgiyi arttırmaktadır (7). Japon cerrahların uyguladığı rutin lenfadenektomi ile çıkarılan tüm lenf düğümlerinin titizlikle yapılan patolojik değerlendirilmesi bu olguların Batıdaki karşıtlarından daha yüksek evrelere geçmelerine yol açmıştır (13). Bunt ve ark. 473 küratif mide rezeksiyonu piyesinde yaptıkları çalışmalarında bu evre göçüne bağlı sağ kalım farklılığını % 15 olarak saptamışlardır (14).

Siewert genişletilmiş lenfadenektominin evre göçünden bağımsız olarak evre 2 mide kanserinde sağ kalımı arttırdığını ortaya koydu (15). Ancak yine de genişletilmiş lenfadenektominin sağ kalıma olan etkisinin evre göçünden bağımsız olarak değerlendirilebilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

### Postoperatif faktörler

**TNM evresi:** Mide kanserindeki en önemli prognostik faktör olan tümör evresinde yer alan invazyon derinliği ve lenf düğümü tutulumunun klinik sonuç ile güçlü ilişkisi çok değişkenli analizlerde kanıtlanmıştır (3, 8). Geçmişte kullanılan birçok klinikopatolojik evreleme sistemi nedeniyle oluşan karmaşa günümüzdeki TNM sisteminin devamlılığı ile ortadan kalkabilecek ve prognostik faktörlerin dünya genelinde karşılaştırılması kolaylaşabilecektir.

**İnvazyon derinliği:** Sağ kalım ile ters orantılı olan invazyon derinliği belkide en önemli tek prognostik faktördür. Diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde de olduğu gibi tümör çapı invazyon derinliğinden daha az önemlidir (16).

Lenf düğümü tutulumundan bağımsız olarak mukoza ya da submukozada sınırlı lezyonları tanımlayan erken mide kanseri günümüzde invazyon derinliğinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır (17). Superfisiyel lezyonlarda gözlenen umulmadık iyi prognoz bu hasta grubuna olan ilginin temelini oluşturmaktadır. Batı ve Japonya kökenli serilerde erken mide kanserindeki 5 yıllık sağ kalım oranları % 90'ların üzerindedir (2, 18, 19). Ancak erken mide kanserinin biyolojik davranışı her zaman beklenildiği kadar uysal olmayabilir. Bu hasta kümesinde de invazyon derinliği, tümör çapı ve lenf düğümü tutulumu önemli prognostik faktörlerdir (4, 18, 20).

**Lenf düğümü tutulumu:** Bir çok çalışmada lenf düğümü tutulumu önemli bir prognostik faktör olarak ortaya

konulmuştur (8, 21). Erken mide kanserinde lenf düğümü tutulumu 5 yıllık sağ kalım oranının % 97'den % 83'lere düşmesine neden olur. Primer lezyondan 3 cm'den daha uzaktaki lenf düğümü tutulumu oldukça kötü prognozun habercisidir.

Lenf düğümü tutulumunun prognostik özelliklerinin tam olarak değerlendirilebilmesi amacıyla Lee ve ark. küratif mide rezeksiyonu yapılan hastalarda pozitif lenf düğümü sayısını tümörü evrelemede kullanmışlardır. Lenf bezlerinin dağılımlarının ve sayılarının haritalandığı çalışmada 3 yıllık sağ kalım oranı 0-1 pozitif lenf düğümünde % 92, 3-4 pozitifte % 83, 8-9 pozitifte % 36, 12 pozitifte % 22 ve 12'den fazla pozitif lenf düğümünde % 13 olarak bulunmuştur.

Lenf düğümü tutulumunun prognostik değerinin tam olarak yansıtılabilmesi için piyesten ayıklanan lenf düğümü sayısının da önemini ortaya koyan çalışmalar vardır. Union International Contre le Cancer (UICC) standartlarına göre mide kanserinin yeterli evrelenbilmesi amacıyla en az 15 lenf düğümünün elde edilerek değerlendirilmesi gereklidir (16). Bir çok araştırmacı 30 lenf düğümü değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçların daha değerli olduğunu bildirmektedir (21, 23).

**Histolojik tür:** Mide kanserinin histolojik sınıflamaları henüz mükemmel olmaktan oldukça uzaktadır. Makroskobik ve mikroskobik verilere dayanarak yapılmış bir çok sınıflama sistemi bulunmasına karşın henüz hiç biri yeterli klinikopatolojik uyumu tam olarak yansıtamamaktadır.

Borrmann tarafından önerilen sınıflamada polipoid ve fungatif tipler lümene doğru büyüyen ekzofitik karakterdedir, fungatif tip daha büyük boyutlara ulaşır ve tümör yüzeyinde değişiklikler vardır. Ülseratif tipte belirgin bir endofitik komponent yoktur ve temel özellik krater şeklini veren büyük merkezi ülserasyondur. Öncelikli olarak intramural büyüme özelliğinde olan infiltratif tip kötü klinik gidişin habercisidir ve büyük boyutlara ulaşırsa linitis plastica görünümüne neden olur (8).

Lauren sınıflaması mide kanserini intestinal ve diffüz olarak iki başlık altında toplar (24). İntestinal tip histolojik olarak kolon kanserine benzer izlenim yaratır ve bez yapıları oluşturan adenokarsinom şeklindedir. Büyüme sırasında komşu dokuları iterek kendine yer açar ve makroskobik olarak genelde polipoid ya da

fungatif görünümündedir. Diffüz tip morfolojik olarak endofitik ya da intramural tümör şeklindedir, genellikle çevre dokuyu infiltre eden küçük malign hücre kümelerinden oluşmaktadır.

Histolojik olarak taşlı yüzük hücreli karsinom ya da non müsinoz kötü diferansiye malign hücreler şeklindedir. Erkeklerde daha sık gözlenen ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile birlikte görülen intestinal tip Lauren'in orijinal tanımlamasında hastaların % 53'ünü oluştururken diffüz tip ise % 33'ünde görülür, kalan % 14 ise sınıflandırılmayan tiplerdir (25).

Ming sınıflamasında ekspansif ve infiltratif olarak iki tür verilmektedir (26). Sınıflamanın temelinde tümörün büyüme şekli ve invazif özelliği vardır, tümör hücrelerinin ya da bezlerin mikroskopik görünümü vurgulanmaz. Nodüller ya da kitle oluşturarak büyüyen ekspansif tip % 67 oranında görülür ve genellikle belirgin ekzofitik görünümde, komşu dokuları iten sıkıştırıcı özelliğindedir. Sınırlar iyi belirlenemeyen ve % 33 oranında görülen infiltratif tip ise konak dokuda hücreler ya da küçük bez yapıları ile kendini gösterir.

Lauren ve Ming sınıflamaları mide kanserinin morfolojisi ile birlikte epidemiyolojik ve patobiyolojik değerlendirilmesini de ele alır. Bu nedenle her ikisi de kabul gören sınıflamalardır. Ming sınıflaması ile rezektabilite ve sağ kalım arasında Lauren sınıflamasından daha güçlü bir ilişki vardır.

Mide kanserinin mikroskopik sınıflamaları, yapısal özellikler ve sitoloji üzerine yoğunlaşmıştır. DSÖ sınıflaması dört alt gruptan oluşmaktadır: papiller, tübüler, müsinoz ve taşlı yüzük hücreli tipler (7). Japon sınıflamasında ise kötü diferansiye bir alt grup eklenmiştir (27).

DSÖ'nün oluşturduğu mide kanseri tümör diferansiyasyon sistemi, üç başlık altında toplanır: iyi diferansiye, orta diferansiye ve kötü diferansiye karsinomlar. Histolojik derece histolojik tipten daha önemli bir prognostik faktör olarak görülse de çok değişkenli analizlerde histolojik derece ile sağ kalım arasında zayıf ilişki saptanmıştır (3, 8). Histolojik derece ile klinikopatolojik uyumun değerlendirilmesinde ortaya çıkan güçlükler, bu derecelerin karşılaştırılmasındaki subjektiflik ve taşlı yüzük hücreli türlerin farklı derecelerde tanımlanır.

## Beklenenler

Son yıllarda genetik ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmelerle karsinogenezis kavramında önemli ilerlemeler ortaya çıktı ancak mide kanserinin prognozunu ilgilendiren yeni yöntemler hakkında henüz görüş birliğine ulaşılmamıştır.

*Tümör süpresör genler:* 17. Kromozomda yerleşen, başlıca görevi hücre çoğalmasını düzenlemek ve DNA'ları hasarlı hücrelerin replikasyonunu önlemek olan p 53 geni mutasyonu insan kanserlerinde en sık gözlenen defektir (7). Mide kanserli hastalarda da görülen bu tümör süpresör genin kaybı, mutasyonu daha uzun yarı ömürlü bir p 53 proteininin oluşumu ile sonuçlanır. Bu onkoprotein, prognoz ile p 53 geni mutasyonlarını karşılaştıran immünohistokimyasal çalışmalarda saptanan maddedir. Çalışmalarda erken ya da geç mide kanserinde bu onkoprotein birikimi saptanmıştır (7, 28). Ancak çalışmaların çoğunluğu p 53 geni mutasyonunun erken ya da geç mide kanserinde bağımsız prognostik önemi olmadığını bildirmektedir (29, 30).

5. kromozomda yerleşen diğer iki süpresör gen APC ve MCC ile ilgili olarak mide kanserinin erken ve geç evreleri için çeşitli çalışmalar yapılmasına karşın, bu genetik defektlerin prognostik önemi tanımlanmamıştır (7).

*Onkoprotein ekspresyonu:* Bazı onkogenlerle kodlanan onkoproteinler hücrede doğrudan uyarıcı rol oynarlar. Epidermal Growth Factor (EGF), EGF reseptörleri(EGFR), transforming growth factor ve CerbB2 gibi büyüme faktörleri, reseptörleri mide kanserinde çalışılmaktadır (31). Bunlardan EGF ve EGFR ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili görünmektedir (7).

*Mikrosatelit instabilite:* DNA'da yineliyen dizilerin kontraksiyonları ya da ekspansiyonlarından oluşan genetik bozukluk tipi olarak adlandırılan mikrosatelit instabiliteye diğer gastrointestinal sistem neoplazilerinde olduğu gibi mide kanserinde de rastlanmaktadır (7). Bu bozukluğun bir şekli çeşitli sayıda kromozom odaklarını etkileyen replikasyon hataları ile sonlanır. Bir çalışmada çok sayıda replikasyon odaklarının varlığının daha iyi klinik gidiş ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (32). Bir başka çalışmada ise mikrosatelit instabilitenin yaşlılarda antrum yerleşimli kötü diferansiye kanserlerle ilgili olduğu saptanmıştır. Bu tümörler yoğun T hücre infiltras-

yonu sergilerler ve mikrosatelit instabilite göstermeyen tümörlerden daha az saldırganlardır (33).

**Hücre proliferatif indeksi:** Proliferatif hücre nükleer antijeni DNA polimerazın yardımcı proteinidir ve varlığı hücre çoğalmasının oranı ile uyumludur. Bir çalışmada proliferatif hücre nükleer antijeninin yüksek değerlerinin kötü klinik gidiş ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (34). Bu yönde başka çalışmalarda varlığına karşın henüz yerleşmiş bir kanı yoktur.

### Kaynaklar

1. Karpeh SM, Kelsen DP: Combined modality therapy of gastric cancer. *Surg Oncol Clin of North Am* 6(4): 741-747, 1997
2. Fujimoto S, Takahashi M: Comparative clinicopathologic features of early gastric cancer in young and older patients. *Surgery* 115: 516-520, 1994
3. Harrison JD, Fielding JW: Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. *World J Surg* 19: 496-500, 1995
4. Ranaldi R, Santinelli A, Verdolini R: Long-term follow-up in early gastric cancer: Evaluation of prognostic factors. *J Pathol* 177: 343-351, 1995
5. Damhuis RAM, Tilanus HW: The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J cancer* 31A: 928-931, 1995
6. Sawyers JL: Gastric Carcinoma. *Curr Probl Surg* 6:106-173, 1995
7. Kirkwood SK, Khitin LM, Barwick KW: Gastric Cancer. *Surg Oncol Clin of North Am* 6(3): 495-514, 1997
8. Kim JP, Kim YW, Yang HK: Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3926 gastric cancer patients. *World J Surg* 18: 872-877, 1994
9. Pointer R, Wetscher GL, Gadenstatter M: Gastric remnant cancer has a better prognosis than primary gastric cancer. *Arch Surg* 129: 615-619, 1994
10. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A: The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 91:49-53, 1996
11. Nakane Y, Okamura S, Akehira K: Correlation of preoperative CEA levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 73: 2703-2708, 1994.
12. Hallisey MT, Jewkes AJ, Dunn JA: Resection-line involvement in gastric cancer: A continuing problem. *Br J Surg* 80:1418-1420, 1993
13. Hundahl SA: Gastric cancer nodal metastases. *Surg Oncol Clin of North Am* 5(1): 129-144, 1996
14. Bunt AM, Hermans J, Smit VT: Surgical/pathologic stage migration confounds comparison of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 13:19-25, 1995
15. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD: Relevant prognostic factors in gastric cancer. *Ann Surg* 228(4): 449-461, 1998
16. Hermanek P: pTNM and residual tumor classifications: Problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg* 19:184-190, 1995
17. Antonioli DA: Precursors of gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early gastric cancer. *Hum Pathol* 25:994-1005, 1994
18. Kim JP, Hur YS, Yang HK: Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 28: 308-313, 1995.
19. Moreaux J, Bougaran J: Early gastric cancer. A 25-year surgical experience. *Ann Surg* 217: 347-355, 1993
20. Abe S, Yoshimu J: DNA aneuploidy in gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 30:258-264, 1995
21. Lee WJ, Lee PH, Yue SC: Lymph node metastases in gastric cancer: Significance of positive number. *Oncology* 52: 45-50, 1995
22. Habu H, Takeshita K, Sunagawa M, Endo M: Lymph node metastasis in early gastric cancer. *Int Surg* 71: 244-250, 1986
23. De Aretxabala X, Konishi K, Yonemura Y: Node dissection in gastric cancer. *Br J Surg* 74: 770-773, 1987
24. Lauren P: The two histologic main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal type carcinoma.

- An attempt at histologic classification. *Acta Pathol Microbiol Immunol* 64:31-36, 1965
25. Deltenre M, Jonas C, Buset M: Gastric carcinoma: The *Helicobacter pylori* trial. *Acta Gastroenterol Belg* 58:193-200, 1995
26. Ming SC: Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 39: 2475-2485, 1977
27. Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H: High incidence of liver metastasis in gastric cancer with medullary growth pattern. *J Surg Oncol* 28: 195-198, 1985
28. Fonseca L, Yonemura Y, De Aretxabala X: p53 detection as a prognostic factor in early gastric cancer. *Oncology* 51:485-490, 1994
29. Ricevuto E, Ficorella C, Fusco C: Molecular diagnosis of p53 mutations in gastric carcinoma by touch preparation. *Am J Pathol* 148: 405-413, 1996
30. Maehara Y, Kakeji Y, Watanabe A, Baba H: Clinical implications of serum anti-p53 antibodies for patients with gastric carcinoma. *Cancer* 15(85): 302-302, 1999.
31. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A: The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: Oncogenes, tumor suppressor genes and growth factors: *Hum Pathol* 25: 968-981, 1994
32. Dos Santos NR; Seruca R, Constancia M: Microsatellite instability at multiple foci in gastric carcinoma: Clinicopathologic implications and prognosis. *Gastroenterol* 110: 38-44, 1996
33. Seruca R, Santos NR; David L: Sporadic gastric carcinomas with microsatellite instability display a particular clinicopathologic profile. *Int J Cancer* 64: 32-36, 1995
34. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S: Tumour angiogenesis and tumour cell proliferation as prognostic indicators in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 72: 319-323, 1995
35. Flyger HL, Christensen IJ; Thorup J: DNA aneuploidy in gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 30:258-264,1995
36. Esteban F, de Vega DS, Garcia R, Rodriguez R: DNA content by flow cytometry in gastric carcinoma: pathology, ploidy and prognosis. *Hepatogastroenterol* 46(27): 2039-2043, 1999

---

**Yazışma Adresi:**

Dr Hasan AYDEDE  
89 sok. No:15/1 Kat:1  
Faikbey, İzmir-35290  
Tel: 0 232 - 247 77 97  
Fax : 0 236 - 239 58 39  
E-mail: abaris superonline.com

---