



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TANI ANINDA METASTATİK OLMAYAN OPERE MİDE  
KANSERLİ HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞKALIM ANALİZLERİ**

Dr. Hayriye TANİN

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

Dr. Öğretim Üyesi Nurhan ÖNAL KALKAN

VAN - 2018



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TANI ANINDA METASTATİK OLMAYAN OPERE MİDE  
KANSERLİ HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞKALIM ANALİZLERİ**

Dr. Hayriye TANİN

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

Dr. Öğretim Üyesi Nurhan ÖNAL KALKAN

VAN - 2018

## TEŞEKKÜR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sürecinde benden bilgisini, desteğini ve zamanını esirgememiş olan sayın hocam ve tez danışmanım. Dr. Öğretim Üyesi Nurhan Önal Kalkan başta olmak üzere asistanlığım sürecinde kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz Demir, Prof. Dr. Mehmet Aslan, Doç. Dr. Yasemin Usul Soyoral, Doç. Dr. Rıfkı Üçler, Doç. Dr. Erkan Doğan, Dr. Öğretim Üyesi Saliha Yıldız, Dr. Öğretim Üyesi Ömer Ekinci, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Sinan Demircioğlu'na 'a ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı personeline destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

İç Hastalıkları tıpta uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, her türlü desteği sağlayan aileme sonsuz fedakârlıkları için, bu süreçte maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim Murat Bozkurt ve Elife Türkmen'e dostlukları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hayriye TANİN

VAN 2018

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO DİZİNİ.....	V
ŞEKİL DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mide Anatomisi ve Histolojisi .....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etyoloji.....	6
2.3.1. İntestinal metaplazi.....	6
2.3.2. Atrofik Gastrit .....	6
2.3.3. Displazi.....	7
2.3.4. Helicobacter pylori (H.Pylori) Enfeksiyonu .....	7
2.3.5. Mide ülseri.....	8
2.3.6. Mide polipleri .....	8
2.3.7. Pernisiyöz Anemi .....	8
2.3.8. Geçirilmiş gastrik rezeksiyon.....	9
2.3.9. Diyetel faktörler.....	9
2.3.10. Sosyoekonomik faktörler .....	10
2.3.11. Sigara.....	10
2.3.12. Obezite.....	10
2.3.13. Genetik faktörler.....	11
2.3.14. Radyasyon .....	11
2.3.15. Epstein Barr Virüsü (EBV) .....	11
2.4. Patogenez .....	13
2.5. Sınıflandırma.....	14
2.5.1. Makroskopik görünümüne göre .....	14
2.5.2. Lokalizasyonlarına göre .....	14
2.5.3. İnvazyon derinliklerine göre .....	14

2.5.4. Mikroskopik özelliklerine göre .....	15
2.5.4.1. Lauren klasifikasyonu.....	15
2.5.4.2. WHO klasifikasyonu .....	16
2.5.5. Diferansiasyon derecelerine göre .....	17
2.6. Klinik Bulgular .....	17
2.7. Tanı Yöntemleri .....	18
2.7.1. Laboratuvar .....	18
2.7.2. Endoskopi .....	19
2.7.3. Endoskopik ultrasonografi .....	19
2.7.4. Çift kontrastlı mide-duodenum grafisi .....	19
2.7.5. Bilgisayarlı tomografi.....	20
2.7.6. Manyetik rezonans görüntüleme .....	20
2.7.7. PET/BT.....	20
2.7.8. Peritoneal sitoloji.....	21
2.7.9. Laparoskopi ve laparoskopik ultrason.....	21
2.8. Mide Kanserlerinde Yayılım.....	21
2.8.1. Direkt Yayılım.....	21
2.8.2. Lenfatik Yayılım .....	22
2.8.3. Hematojen Yayılım .....	22
2.8.4. Peritoneal Yayılım.....	22
2.9. Evreleme .....	23
2.10. Tedavi.....	25
2.10.1. Cerrahi tedavi .....	25
2.10.2. Medikal tedavi .....	26
2.10.2.1. Neoadjuvan kemoterapi .....	26
2.10.2.2. Adjuvan kemoterapi.....	27
2.10.2.3. Neoadjuvan kemoradyoterapi .....	28
2.10.2.4. Radyoterapi.....	28
2.10.2.5. Hedefe yönelik tedaviler.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışma Düzeni .....	31
3.2. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA .....	42

6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKÇA .....	49



## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Mide Kanserinde TNM Evrelemesi.....	24
<b>Tablo 2.</b> Klinik Evreleme.....	24
<b>Tablo 3.</b> Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	33
<b>Tablo 4.</b> Olguların Yaş Durumu Bilgisi.....	33
<b>Tablo 5.</b> Makroskopik Görünüm.....	33
<b>Tablo 6.</b> Olguların Lauren Sınıflamasına Göre Dağılımı .....	34
<b>Tablo 7.</b> Olguların T Evre Oranları.....	34
<b>Tablo 8.</b> Olguların N Evre Oranları .....	34
<b>Tablo 9.</b> Olguların Evreleme Oranları .....	35
<b>Tablo 10.</b> Tümör Lokalizasyonu Dağılım Oranları .....	35
<b>Tablo 11.</b> ECOG Performans Skoruna Göre Dağılım Oranları .....	35
<b>Tablo 12.</b> Tümörlerin Diferansiyasyon Derecesine Göre Dağılım Oranları.....	36
<b>Tablo 13.</b> Tümörlerin Lenfatik İnvazyon Durumları .....	36
<b>Tablo 14.</b> Tümörlerin Vasküler İnvazyon Durumları .....	36
<b>Tablo 15.</b> Tümörlerin Perinöral İnvazyon Durumları.....	37
<b>Tablo 16.</b> Prognostik Faktörlerin Hastalıksız Sağkalım Süresi ile İlişkisi .....	41

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Mide Anatomisi.....	3
Şekil 2. Cinsiyet – hastalıksız sağkalım analizi.....	37
Şekil 3. Tümör lokalizasyonu – hastalıksız sağkalım analizi.....	38
Şekil 4. Histolojik alt tip – hastalıksız sağkalım analizi.....	38
Şekil 5. T evrelemesi – hastalıksız sağkalım analizi .....	39
Şekil 6. Klinik evre – hastalıksız sağkalım analizi.....	39
Şekil 7. Lenfatik invazyon durumu – hastalıksız sağkalım analizi .....	40
Şekil 8. Perinöral invazyon durumu – hastalıksız sağkalım analizi .....	40





## KISALTMALAR

<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>GLOBOCAN</b>	: Global Kanser İstatistik
<b>H. pylori</b>	: Helicobacter pylori
<b>İF</b>	: intrinsik Faktör
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virüsü
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyjenik Antijen
<b>CA 19-9</b>	: Karbonhidrat antijeni 19-9
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>EUS</b>	: Endoskopik Ultrason
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>AJCC</b>	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
<b>EGJ</b>	: Özofagogastrik Bileşke
<b>JRSGC</b>	: Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>KRT</b>	: Kemoradyoterapi
<b>İPK</b>	: intraperitoneal Kemoterapi
<b>EGFR</b>	: Epidermal Growth Faktör Reseptörü
<b>İHK</b>	: immünohistokimyasal
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

## ÖZET

### **Tanı Hayriye, Tanı anında metastatik olmayan opere mide kanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi ve sağkalım analizleri, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Van, 2018.**

**Amaç:** Tanı anında metastatik olmayan ve opere olan mide kanserli hastaların klinik verilerinin geriye dönük olarak değerlendirilerek prognostik önemi olabilecek faktörlerin belirlenmesi ve belirlenen bu prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisinin saptanması

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza Ocak 2013 ve Kasım 2017 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve patolojik olarak mide kanseri tanısı almış olan hastalar dahil edildi. Bu hastalar içerisinde tanı anında metastatik olmayan ve mide kanseri nedeniyle opere olan 109 hasta seçildi. Cinsiyet, yaş, tümörün yerleşim yeri, tümörün makroskobik görünümü, histolojik alt tipi, tümörün invazyon derinliği, tümörün evresi, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, vasküler invazyon, hastaların ECOG performans skoru durumlarının prognostik önemi ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Tanı anında metastatik olmayan opere mide kanserli hasta grubu 109 kişiden oluşuyordu. Hasta grubunun tamamı histopatolojik olarak adenokanser türündeydi. Olguların %62.3'ü (68 olgu) erkek, %37.6'sı (41 olgu) kadındı. Tüm olgular içerisinde en erken tanı yaşı 24 (yıl), en ileri tanı yaşı ise 81 (yıl) idi. Ayrıca median tanı yaşı (ortanca tanı yaşı) 59, mean tanı yaşı (ortalama tanı yaşı) 58.81 olarak bulundu. Tümörün lokalizasyon durumuna bakıldığında, olguların %36.7'si (39 olgu) korpusta, %27.3'ü (29 olgu) kardiada, %26.4'ü (28 olgu) antrumda, %9.4'ü (10 olgu) ise özofagogastrik bileşkede lokalize idi. Tümörlerin makroskobik görünümleri değerlendirildi ve %37.6 (41 olgu) olgu ülserovejetan, %33 (36 olgu) olgu ülsere, %14.7 (16 olgu) olgu ülseroinfiltratif, %11.9 (13 olgu) olgu ise infiltratif görünümde saptandı. Tümörün histopatolojik alt tipleri (lauren sınıflamasına göre) değerlendirildiğinde olguların %59.5'inin (53 olgu) intestinal tipte, %30.3'ünün (27 olgu) diffüz tipte, %10.1'inin (9 olgu) mikst tipte olduğu görüldü. T evrelemesine göre

%6.4 olgu (7 olgu) T1, %6.4 (7 olgu) olgu T2, %50.9 (55 olgu) olgu T3, %36.1 (39 olgu) olgu ise T4 evresine sahipti. N evrelemesine göre N0 olan %30.5 (33 olgu) olgu, N1 olan %25.9 (28 olgu) olgu, N2 olan %15.7 (17 olgu) olgu, N3 olan %27.7 (30 olgu) olgu saptandı. Hastaların klinik evreleri değerlendirildiğinde evre1 olan %13.8 (15 olgu), evre2 olan %33 (36 olgu) ve evre3 olan %53.2 (58 olgu) olgu görüldü. Çalışmada yer alan 89 hastanın tümör diferansiyasyon derecesi belirlenmiş olup bunların %10.1'i (9 olgu) iyi diferansiye, %55'i (49 olgu) orta diferansiye ve %34.8'i (31 olgu) undiferansiye idi. Toplam 104 olgunun lenfatik invazyon verisi mevcuttu ve %69.2 (72 olgu) olguda lenfatik invazyon var iken %30.7'sinde(32 olgu) lenfatik invazyon bulunmuyordu. Vasküler invazyon durumu 105 hasta için belirlendi ve bunların %64.7'sinde (68 olgu) vasküler invazyon var iken %35.2'sinde (37 olgu) vasküler invazyon yoktu. Olguların 103'ünde perinöral invazyon bilgisi mevcut olup %68.9'unda (71 olgu) perinöral invazyon olduğu ve %31'inde (32 olgu) perinöral invazyon olmadığı görüldü. ECOG performans skoru açısından tüm vakalar değerlendirildi. ECOG 0 grubuna dahil %33.9 (37 olgu), ECOG 1 grubuna dahil %43.1 (47 olgu) ve ECOG 2 grubuna dahil %22.9 (25 olgu) olgu mevcuttu.

Hastaların hastalısız sağkalımları belirlenirken hastalısız sağkalım süresi, metastaz veya lokal nüks gelişme tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile ilgili verilerimiz antrumun mide kanserinde en sık tutulum yeri oluşuyla ilgili bilgilerimizle çelişkili, proksimal mide kanserlerinde artış bildiren yayınlarla uyumlu idi. Ayrıca çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı. Perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyonun hastalısız sağkalım ile ilişkisine bakıldığında lenfovasküler invazyon durumu ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı korelasyon görülürken perinöral invazyon ile hastalısız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda yer alan olgulara ait T evresi, N evresi, klinik evre, ECOG performans skoru arttıkça hastaların hastalısız sağkalım sürelerinin azaldığı görüldü. Sağkalım ile anlamlı ilişkisi olan diğer faktörler Lauren sınıflaması ve tümöre ait diferansiyasyon derecesi idi.

**Anahtar Kelimeler:** mide kanseri, prognostik faktör, hastalısız sağkalım

## ABSTRACT

**Tanin Hayriye the retrospective evaluation of clinicopathologic parameters and survival analyzes on cancer patients with non-metastatic operated gastric cancer at the time of diagnosis, Van Yüzüncü Yıl University Medical Faculty, Van, 2018**

**Purpose:** To determine the factors that can have prognostic importance and to detect effects of these prognostic factors on survival by evaluating the clinical data of cancer patients with non-metastatic operated gastric cancer at the time of diagnosis retrospectively.

**Material and method:** the patients that applied Van Yüzüncü Yıl University medical oncology clinic between January 2013 and November 2017 and that were diagnosed gastric cancer pathologically were included in the study. 109 patients that were non-metastatic at the time of diagnosis and operated because of gastric cancer were chosen. The prognostic importance of gender, age, the location of tumor, the macroscopic appearance of tumor, histological subgenre, the level of tumor invasion, the phase of tumor, lymphatic invasion, perineural invasion, vascular invasion, patients' ECOG performance score condition was evaluated and also relation of them with survival was evaluated.

**Results:** The non-metastatic operated gastric cancer patient group at the time of diagnosis was composed of 109 individuals. All the patients in the group were histopathologically adenocancer type. %62.3(68 case) of cases were male and %37.6(41case) were female. The youngest age of the diagnose was 24(years) and the oldest one was 81(years) Also it was detected that the median diagnosed age (the diagnosed age in the middle of the list) was 59, the mean diagnosed age (the average diagnosed age) was 58.81. when the localization of tumor situation was considered, the %36.7(39case) were localized in corpus, %27.3(29case) were in cardia, %26.4(28 case) were in antrum, %9.4(10cases) were in esophagogastric intersection. The macroscopic appearances of tumors were evaluated and it was detected that %37.6 cases(41cases) were in ulcerovegetan appearance, %33case(36cases) in ulcer appearance, %14.7case (16cases) in ulcero-infiltrative appearance, %11.9 case (13 cases) in infiltrative. When

the tumor's histopathologic subtypes were evaluated, it was seen that %59 (53cases) of the cases were in intestinal type, %30.3(27 cases) in diffuse type, %10.1 (9 cases) in mixte type. According to T staging %6.4 cases(7cases) had T1 stage, %6.4cases(7cases) had T2 stage, %50.9(55cases) had T3 stage and %36.1(39 cases) had T4 stage. According to N staging, %30.5(33 cases) that was N0, %25.9(28 cases) that was N1, %15.7(17 cases) that was N2, %27.7(30cases) that was N3 were detected. When the clinic stage of the patients was evaluated, %13.8(15cases) that was stage 1, %33(36 cases) that was stage2 and %53.2(58 cases) that was stage 3 were seen. The level of tumor differentiation in 89 patients included in study was determined and %10.1(9cases) of them were good differential, %55 (49cases) were medium differential and %34.8(31(cases) were undifferential. In total, 104 cases have lymphatic invasion data and while there were lymphatic invasion in %69.2 (72 cases), there was not lymphatic invasion in %30.7(32 cases). Vascular invasion situation was determined for 105 patients and while there were vascular invasion in %64.7(68cases) of them, there was not vascular invasion in %35.2(37 cases). It was detected that there were perineural invasion data in 103 of the cases and there was perineural invasion in %68.9 (71 cases) and there was not perineural invasion in %31(32 cases). All the cases were evaluated in terms of ECOG performance score. There were %33.9(37cases) included in ECOG 0, %43.1(47cases) included in ECOG1, and %22.9(25 cases) included in ECOG2.

When patients' disease-free survivals were defined, the period of disease-free survival was identified as period that passed till the time of metastasis or local relapse development. In our study the data that were related to the tumor localization were contradictory to our knowledge that antrum is the most common place in gastric cancer, and they were coherent with scientific journals that report the increase in proximal gastric cancer. And also in our study, a significant difference was not detected between tumor localization and disease-free survival. When the relation between perineural invasion, lenfovascular invasion and disease-free survival was checked, while a significant correlation was detected between lenfovascular invasion situation and disease-free survival, statistically a significant correlation was not detected between perineural invasion and disease-free survival. In our study, it was seen that the more T stage, N stage, clinical stage, ECOG performance score that belong to our study increase, the more patients' disease-free survival period decrease. The other factors that

have a significant relation with survival were the Lauren classification and differentiation level that belonged to tumor

**Key words:** Gastric cancer, prognostic factor, disease-free survival



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanserinde tüm dünyada GLOBOCAN 2012 verilerine göre yılda tahmini 951.600 yeni mide kanseri vakası görülmekte ve 723.100 mide kanserine bağlı ölüm meydana gelmektedir(1). ABD’de 2017 yılı verilerine göre 28.000 yeni tanı almış mide kanseri hastası olup, nihayetinde bunların 17.750’sinin mide kanseri nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir(2).

Mide kanseri görülme oranları genellikle erkeklerde kadınlara göre 2 kat yüksektir ve görülme oranları ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Genel olarak Doğu Asya (özellikle Kore, Moğolistan, Japonya ve Çin), Doğu Avrupa ve Güney Amerika’da insidans en yüksek, Kuzey Amerika’da ve Afrika’nın bazı bölgelerinde en düşüktür. Bölgesel varyasyonlar kısmen diyetel faktörler, gıda depolanması ve taze ürünün mevcudiyetindeki farklılıkları ve aynı zamanda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun yaygınlığındaki değişiklikleri yansıtmaktadır. *H. Pylori* ile kronik enfeksiyon, mide kanseri için en güçlü risk faktörüdür. Dünya çapında yeni mide kanseri vakalarının yüzdesi bu bakteriye atfedilmiştir(3).

Yirminci yüzyılın ortalarından beri, gelişmiş ülkelerin çoğunda mide kanseri insidansı ve mortalite oranlarında sürekli bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüslere katkıda bulunan faktörler; taze meyve ve sebze tüketiminin artması, tuzlu ve korunmuş gıda alımının azalması, sanitasyon, antibiyotiklerin iyileştirilmesi nedeniyle kronik *H. Pylori* enfeksiyonunun azalması, gelişmiş ülkelerde sigara içme prevalansındaki azalmalar, tanı yöntemlerindeki gelişmeler, cerrahi tekniklerde ve tıbbi onkoloji tedavi modalitelerindeki gelişmeler olarak kabul edilebilir(3-4-5).

Mide kanseri tedavisinde, cerrahi primer modalitedir, fakat küratif rezeksiyon yapılan çoğu hastada bölgesel veya uzak rekürrensler gelişmektedir. Bu nedenle mide kanseri tedavisinde kemoterapi ve radyoterapi gibi destekleyici uygulamalar önem arz etmektedir.

Mide kanserlerinde prognoz üzerine etkili olduğu düşünülen birçok faktör mevcuttur. Cinsiyet, yaş, tümörün yerleşim yeri, tümörün makroskobik görünümü, histolojik alt tipi, tümörün invazyon derinliği, hastaların ECOG performans skoru,

tümörün evresi, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, vasküler invazyon durumu gibi faktörlerin, mide kanserli hastalarda prognoz ve sağkalım üzerine etkisi birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur (6).

Bu çalışmada mide kanseri tanısı ile hastanemiz tıbbi onkoloji kliniğinde takip edilmekte olan hastalara ait ocak 2013 ve kasım 2017 tarihleri arasında oluşturulan dosya arşivleri retrospektif olarak incelenmiş, hastalar arasından tanı anında metastatik olmayıp opere olan hastalar seçilerek bu hastalar için prognostik değeri olabilecek faktörlerin sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır.



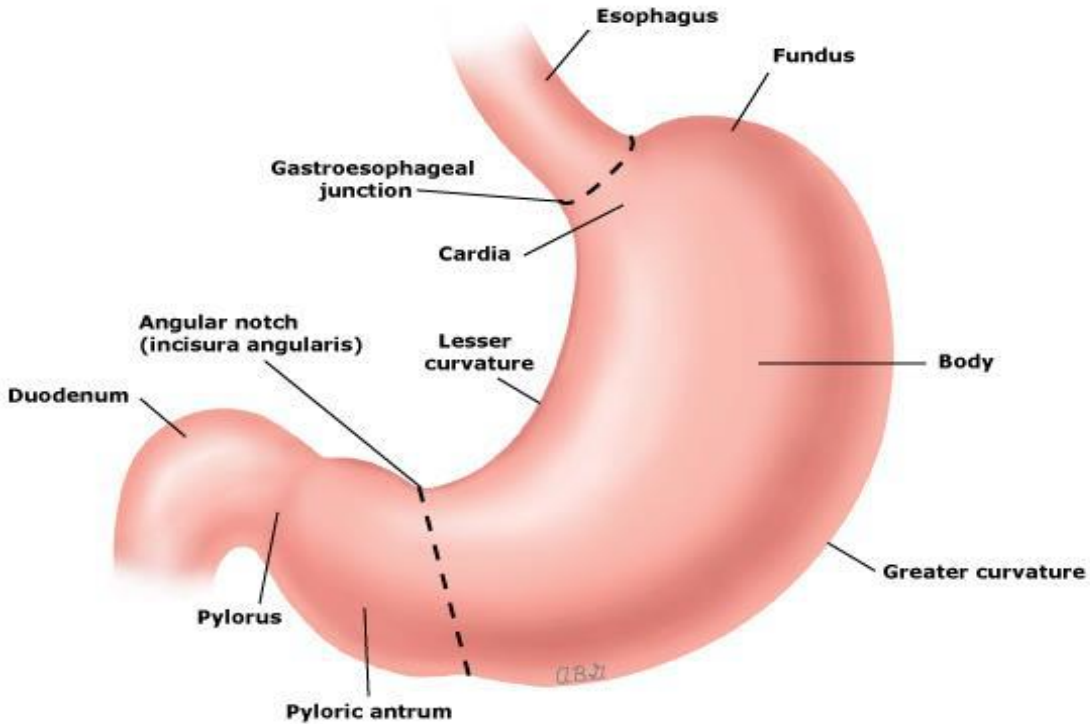


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mide Anatomisi ve Histolojisi

Mide, anatomik olarak özofagus ve duodenum arasında yer alır; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş kısımdan oluşur.

Mide, yukarıda alt özofagiyal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri ile kontrol edilmektedir. Alt özofagiyal sfinkter gerçek bir sfinkter mekanizması ile çalışmaktadır. Dinlenme halinde kapalı olup özofagustan gelen peristaltik dalga ile açılır. Yüksek basınç bölgesi, hem yutma hem dinlenme esnasında mide içeriğinin özofagusa geri kaçışını engeller. Aşağıda bulunan pilorik sfinkter ise gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter fonksiyonu gösterir. Pilor bölgesindeki düz kas tabakasının yoğunlaşması ile oluşmuştur. Midenin boşalmasını düzenler ve duodenum içeriğinin mideye geri kaçışını engeller(7-8-9).



Şekil 1. Mide Anatomisi

Mide duvarı lümeden dışı doğru mukoza, submukoza, muskularis propria, subseroza ve seroza olmak üzere 5 katmandan oluşur(10). Midenin 2/3 proksimal

kısımında, mukoza; yüzeyde epitelyal tabaka ve epitel içine açılan glandlardan oluşmaktadır. Epitelin fonksiyonu mukus ve alkalın sekresyonlar yapıp bu sayede mide iç yüzeyini korumaktır. Glandların boyun kısmında mukus salgılayan hücreler, aşağıya indikçe pepsinojen salgısı yapan şef hücreler, hidroklorik asit (HCl) salgısı yapan pariyetal hücreler, diğer gland hücrelerine ve yüzey epiteline dönüşebilen progenitor hücreler ve serotonin salgısı yapan endokrin hücreler bulunur. Midenin 1/3 distal kısımda ise boyun hücreleri dışında G hücreleri denen gastrin salgılayan hücreler bulunur(7).

## 2.2. Epidemiyoloji

Mide kanseri, dünyada en sık görülen kanserler arasında yer alır(11). Giriş bölümünde de belirtildiği gibi tüm dünyada GLOBOCAN 2012 verilerine göre yılda tahmini 951.600 yeni mide kanseri vakası görülmekte ve 723.100 mide kanserine bağlı ölüm meydana gelmektedir(1).ABD’de 2017 yılı verilerine göre 28.000 yeni tanı almış mide kanseri hastası olup, nihayetinde bunların 17.750’sinin mide kanseri nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir(2).

Mide kanseri 40 yaşından önce nadir görülmektedir. İnsidansı dördüncü dekattan sonra giderek artar ve yedinci dekatta en üst düzeye ulaşır. Kadınlarda bu pik biraz daha ileri yaşlarda oluşur. Genellikle erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görülmektedir(3). Japonya’da mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 1.sırada, kadınlarda 2.sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise kansere bağlı ölümlerde, erkeklerde 2.sırada, kadınlarda ise 3.sırada mide kanseri yer almaktadır ve her yıl erkeklerde 100 binde 9.6, kadınlarda 5.7 yeni olgu mide kanseri beklenmektedir(17-18).

Mide kanseri 1980’lere kadar kansere bağlı ölümler arasında ön sırada yer alırken görülme sıklığı son birkaç dekatta hızla azalmıştır(14-15-16). Azalmadaki en önemli faktör, helicobacter pylori enfeksiyonunun rolünün anlaşılması ve eradikasyon tedavilerine gerekli önemin verilmesi, diğer diyet ve çevresel risk etmenlerinin tanınması olabilir. Görülme sıklığındaki bu azalma, Japonya gibi yüksek insidans olan ülkelerde daha yavaş olup, ABD gibi daha düşük insidansı olan ülkelerde belirgin olarak gerçekleşmiştir(17).

Mide kanserinin görülme sıklığındaki azalmaya rağmen, dünya nüfusu giderek yaşlandığı için yıllık yeni olgu sayısı esas olarak artmaktadır. Aynı zamanda, nedeni bilinmemekle birlikte azalan insidansa doğru eğilimin yanında genç hastalarda son yıllarda mide kanseri görülme oranları giderek artmaktadır(18).

Mide kanserinin görülme sıklığı, farklı coğrafik bölgelere göre değişkenlik gösterir. Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika en çok görülen yerler iken Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı yerlerinde en az görülmektedir. Mide kanserlerinin %70'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, kadınlara göre erkeklerde daha sık görülmektedir(19).

Uluslararası göç faktörüne bakıldığında yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere göç edenlerde özellikle diyet ve çevresel faktörlerde görülen yaşam tarzı değişiklikleri ile ikinci ve üçüncü kuşak göçmenlerde mide kanseri riski yıllar içinde yavaşça azalarak değişmektedir. Aynı bölgede bulunan farklı etnik gruplarda görülme sıklığı arasında anlamlı farklılıklar vardır (20-21).

Mide kanseri, Lauren sınıflandırmasına göre, epidemiyolojisi, etyolojisi, patogenezi ve davranış biçimi açısından birbirinden farklı olan diffüz ve intestinal tip olarak ayrılmıştır. Diffüz veya infiltratif tip; genç yaşta daha sık görülen, daha kötü prognozlu tip olup kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. İntestinal tip; erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülen tiptir. Daha çok ileri yaşlarda görülüp yüksek riskli bölgelerde yaygındır ve olası çevresel risk faktörlerine bağlıdır(22).

Mide kanseri insidansındaki azalma ile birlikte intestinal tipin insidansındaki azalma belirgin olarak gözlenirken diffüz tipteki insidans azalması daha ılımlıdır(23).

Mide kanserinin anatomik olarak yerleştiği bölgelere bakılacak olursa, mide kanseri sıklığındaki azalmaya rağmen kardiya kısmına yerleşmiş mide kanserlerinin görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Bu artış distalde görülen olguların sayısında azalmaya bağlanabilir(24). Proksimalde yerleşmiş olan tümörler daha agresif davranışlı olup distal tümörlere göre çevresel etmenler, sigara ve alkol gibi kimyasal karsinojenlerle daha çok ilişkilidirler. Yine proksimal tümörler intestinal metaplazi veya atrofi ile karakterize agresif seyirli gastrit tipleri ile anlamlı olarak ilişkili değildir(25).

## **2.3. Etiyoloji**

### **2.3.1. İntestinal metaplazi**

İntestinal metaplazi, mide mukoza alanlarının görüldüğü intestinal fenotipteki glandlara sahip multifokal atrofi alanlarına denmektedir. İntestinal fenotipe sahip bu glandlar özellikle antrum ve korpusun birleşim noktasında görülmeye başlar. Bu metaplazik alanlar sayısal ve boyutsal olarak arttıkça antrumdan korpusa doğru yayılarak ilerler. Tutulan bölge ne kadar büyükse kanser gelişme riski o kadar artmaktadır. Normal glandların yerini atrofik ve metaplazik glandlar aldıkça mideye ait normal sekresyonlar gittikçe azalır, sonuçta hipoklorhidri, pepsinojen ve gastrin miktarlarının azalmasına yol açar. Pepsinojen ve gastrin seviyeleri ölçülerek atrofik gastrit ve kanser riskini belirlemede bir gösterge olarak kullanılabilir(20).

Mide mukozasında ilk rastlanan metaplazik glandlar, mukus üreten goblet hücrelerine dönüşen enterositler ile benzer görünüme sahiptirler. Buna Tip 1, ince barsak metaplazisi veya komplet metaplazi denmektedir. İlerleyen süreçte fenotipik bazı değişikliklerle goblet hücreleri yanında görülen glandlarla kolonik mukozayla benzerlik göstermeye başlar, buna da Tip 3, inkomplet veya kolonik metaplazi denmektedir. İnkomplet metaplaziye, erken dönemde mide karsinomları çevresinde sıklıkla rastlanır. Bu nedenle birçok uzman inkomplet metaplaziye displazinin erken evresi olarak kabul edip daha sık ve yakın endoskopik kontrol önermektedir(21).

### **2.3.2. Atrofik Gastrit**

Atrofik gastrit, paryetal ve ana hücre kaybıyla seyreden glandüler epitelin progresif atrofisi olarak tanımlanır. Mide mukozasına ait ekzokrin gland kaybı hipoklorhidriye ve nihayetinde hidroklorikasid azalmasıyla mide pH değerinin artmasına yol açar. Aynı zamanda epidermal ve transforming büyüme faktörleri salgılayarak hasarlanmış dokuda rejenerasyona katkıda bulunan endokrin hücrelerde de kayıp izlenir(29). Genellikle farklı derecelerde İnflamasyon ve intestinal metaplazi, kronik atrofik gastrite eşlik eder. Atrofik gastritli olguların, 10-20 yıllık süreçte %10 olasılıkla mide kanserine dönüşmesi beklenmektedir(28).

### **2.3.3. Displazi**

Displazi, İntraepitelyal neoplazide prekanseröz sürecin son basamağı olarak kabul edilmektedir. Displastik hücreler fenotipik olarak neoplastik hücre görünümünde olsalar da glandüler yapılarla sınırlı olduklarından başta membrana penetrasyon gösteremezler. Nükleer, mimari atipi ve dezorganizasyon durumlarına göre düşük ve yüksek dereceli displaziler olarak tanımlanırlar. Düşük dereceli displazilerin invaziv karsinoma ilerleme oranı %0-23 iken yüksek dereceli displazilerde bu oran %60-80 civarında görülmektedir(29). Yüksek dereceli displaziler sıklıkla kanserle beraber olduğu için bu olgular kısa aralıklarla endoskopik biyopsi ile takip edilmelidir. Bazı merkezlerde şiddetli displazilere endoskopik mukozal rezeksiyon uygulanmaktadır. Hafif ve orta dereceli displaziler için ise farklı görüşler olup uzun aralıklarla ya da daha sık biyopsi ile takip öneren görüşler vardır(30-31).

### **2.3.4. Helicobacter pylori (H.Pylori) Enfeksiyonu**

H.Pylori gram negatif bir basil olup üreaz enzimi sayesinde üreden amonyak üretmektedir. Amonyak midede hem hücre çoğalmasını uyarır hem de mutajenik etkiyi artırır. Midede H.Pylori enfeksiyonu varlığında antioksidan özelliği olan askorbik asit konsantrasyonu düşmektedir. Sonuç olarak mide üzerinde mitojenik etkili olan bileşiklerin oluşması engellenemez hale gelir. H.Pylori'ye bağlı oluşan İnflamasyon ile midede bulunan nötrofillerin salgıladıkları serbest oksijen radikalleri mutasyona yol açabilir(32).

Epidemiyolojik olarak bakıldığında H.Pylori enfeksiyonunun yüksek olduğu bölgelerde mide kanseri prevalansı artmıştır. Mide kanserli olgular üzerinde yapılan çalışmalarda, H.Pylori enfeksiyonunun yaklaşık %95 oranında pozitif olması, H.Pylori basiline kanser gelişiminden sorumlu tutulmasına yol açmıştır. 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü, H.Pylori basiline özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde etkili bir patojen olduğunu kabul etmiştir. Sonuç olarak bu patojenin varlığında gerçekleşen gastrit zemininde mide kanseri geliştiği düşünülmektedir(33-34).

### **2.3.5. Mide ülseri**

Mide kanseri ve benign mide ülserleri arasındaki ilişkinin H.Pylori gibi temel risk faktörleri ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Endoskopi serilerinde saptanan Duodenal ülserlerin oranı gastrik ülserlere göre çok daha fazladır. Ancak duodenal ülserde uzun dönemde kanser gelişme riski gastrik ülsere göre daha düşüktür. Gastrik ülserle kanser arasındaki ilişki dikkate alındığında gastrik ülserin daha dikkatli değerlendirilmesi ve takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir(35).

### **2.3.6. Mide polipleri**

Mide polipleri genellikle farklı endikasyonlarla yapılan mide endoskopileri sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır ve çoğu herhangi bir klinik belirtiyeye yol açmazken, saptanan bu poliplerin bir kısmı kansere dönüşüm riski taşımaktadır(36).

Mide polipleri hiperplastik ve adenomatöz polipler olmak üzere ikiye ayrılır. Hiperplastik polipler %80'lik kısmı oluşturur ve genel olarak kanser gelişmeyeceği kabul edilir. Ancak boyutu 1.5 cm'den büyük olan hiperplastik poliplerin maligniteye dönüşme riski yüksektir. Multipl gözlenen hiperplastik poliplerin endoskopik takibi gerekir ve boyutu 5 mm'yi geçenlerin komplet eksizyonu gerekmektedir. Malignite dönüşümü gösteren polipler çoğunlukla adenomlardır. Özellikle boyutu 2 cm'i aşan mide adenomları kansere dönüşüm riski taşımaktadır. Midedeki adenomlarının malignite riski farklı kaynaklarda farklılık göstermekle birlikte en yüksek risk %11 civarında belirtilmiştir(37).

### **2.3.7. Pernisiyöz Anemi**

Pernisiyöz anemide izlenen kronik otoimmün atrofik gastrit, mide kanseri gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Mide mukozasındaki atrofi ile İF (intrinsik faktör) salgılayan pariyetal hücreler harap olur ve B12 vitamininin emiliminde rol alan İF yetersizliği sonucu B12 vitamin eksikliği gelişir. Bu olgularda mide kanseri prevalansı %1-3 civarındadır(38). Pernisiyöz aneminin özellikle intestinal tip mide kanseri ile ilişkili olduğu ve çeşitli çalışmalarda riski 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir(39).

### **2.3.8. Geçirilmiş gastrik rezeksiyon**

Duodenum ve mide ülseri gibi selim lezyonlar nedeni ile yapılmış olan parsiyel gastrektomiler sonrası kalan mide dokusunda kanser gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir. Cerrahi işlem sonrası yıllar içinde artan, özellikle 15-20 yıllar civarında görülen artmış risk mevcuttur. Kullanılan cerrahi teknik ve takip süresi önemli olup Billroth 1 (gastrojejunostomi) tekniğinin Billroth 2 (gastroduodenostomi) tekniğine göre daha fazla risk taşıdığı izlenmiştir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte alkalen safra reflüsünün patolojide rolü olduğu düşünülmektedir. Mide kanseri genellikle anastomoz yakınında ve bazen anastomoz hattının intestinal tarafında gelişmektedir(40-41).

### **2.3.9. Diyetel faktörler**

Tuzlanmış, tütsülenmiş, yağda kızartılmış yiyecekler, nitrit içeren yiyecekler, proteinden, yağ ve kolesterolden zengin beslenme, işlenmiş et ve balık ürünleri ile beslenme, mide kanseri gelişiminde en çok suçlanan diyetel faktörlerdir. Taze sebze ve meyvelerden, bitkisel gıdalardan, A ve C vitaminlerinden, tahıl ürünleri ve süt ürünlerinden fakir beslenme ve aşırı tuz tüketimi etyolojide rol alır(26-15-42). Tuz tüketiminin fazla olması mide mukozasına zarar vererek karsinogeneze yatkınlığı arttırmaktadır, bu durum birçok hayvansal deneyle gösterilmiştir. H.Pylori ve fazla miktarda tuz tüketiminin karsinogenez üzerinde sinerjik bir etkisi mevcuttur(43). Türkiye’de, Binici ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada buzdolabı kullanımının azlığı, kızarmış tereyağı, tütsülenmiş gıda tüketimi, diyetle kısıtlı taze sebze ve meyve tüketimi etyolojide suçlanan diyetel risk faktörleri olmuştur(44).

Nitrit ve nitratların da mide kanseri oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir. Nitritlerin amid ve aminlerle birleşmesiyle nitrozamin ve nitrozamidler oluşur, oluşan bu ürünler mide p H artışına ve hipoklorhidriye yol açmaktadır. Kurutulmuş tahıllar ve gıda koruyucularında nitratlar bulunmaktadır(45).

Taze meyve sebze tüketiminin mide kanseri oluşumuna karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Buna yönelik yapılan birçok vaka kontrollü çalışmada çok tüketenlerde az tüketenlere oranla %30-40 civarında azalmış risk söz konusudur. Meyve ve sebze tüketimine bağlı koruyucu etkinin özellikle içerdikleri C vitamini ile nitrat

bileşenlerinin oluşumunu azaltmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çiğ sebzelerin bu koruyucu etkiyi gösterdiği belirlenmiş olup pişmiş sebzelerde aynı koruyuculuk gösterilememiştir. Özellikle az tüketilen narenciye'nin mide kanseri oluşumu ile ilişkisi mevcuttur. Tahıl liflerinin koruyuculuğuna yönelik bir prospektif çalışmada da özellikle diffüz tip kanserlerde tahıl liflerinin koruyuculuğu belirlenmiştir(46-47).

### **2.3.10. Sosyoekonomik faktörler**

Mide kanserinin düşük sosyoekonomik düzeyli çevrelerde görülme oranı daha fazla olup mortalitesi daha yüksektir. Bu durum Helicobacter Pylori infeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir(48-49). Mide distal kısmında görülen kanserlerin sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda 2 kat daha fazla izlendiği, Proksimalde yerleşik mide kanserlerinin ise yüksek sosyoekonomik düzeyli toplumlarda daha sık olduğu saptanmıştır(50).

### **2.3.11. Sigara**

Sigara kullanımı ile mide kanseri oluşumu arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Sigara kullanımı ile mide kanseri görülme sıklığının arttığını ve bunun alınan tütün yüküne bağlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışmayı içeren bir metaanalizde sigara içiminin erkeklerde daha belirgin olmak üzere mide kanseri riskini 1.53 kat arttırdığı izlenmiştir(51). 1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanan bir metaanalizde ise sigara kullanımı ile mide kanseri arasındaki ilişki %95'in üzerinde saptanmıştır. Aynı çalışmada sigara kullanım süresi ve sigara miktarındaki artış ile doğrudan bir ilişki olduğu saptanmıştır(52).

### **2.3.12. Obezite**

Yapılan pek çok çalışma ile obezitenin kolon, meme (postmenopozal kadınlarda), endometrium ve böbrek kanserleri ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Özofagus, mide ve mesane kanserlerinin de benzer bağlantıları olduğuna dair veriler giderek artmaktadır(53). 9492 mide kanseri olgusunun değerlendirildiği bir



metaanalizde vücut kitle indeksinin 25'in üzerinde olması ile tanımlanan artmış vücut ağırlığı mide kanseri riskinde artışla ilişkili saptanmıştır(54).

### **2.3.13. Genetik faktörler**

Diffüz tip mide kanseri açısından A kan grubuna sahip kişiler, genetik olarak risk grubundadır. Vakaların %8-10'unda aile öyküsü mevcuttur. Mide kanseri, herediter nonpolipozis kolon kanseri, famiyal adenomatöz polipozis sendromu, E-cadherin gen mutasyonları, p53 (Li-Fraumeni sendromu) ve BRCA-2 gen mutasyonu olan ailelerde gelişebilmektedir(48-55).

### **2.3.14. Radyasyon**

Radyasyonla karşılaşmış olmak doz bağımlı olarak midede karsinojenik etki göstermektedir. Özellikle testis kanseri nedeniyle radyoterapi almış erkekler ve serviks kanseri nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda, tiroid kanseri nedeniyle radyasyon tedavisi alanlarda mide kanseri insidansında belirgin artış gözlenmektedir(56).

### **2.3.15. Epstein Barr Virüsü (EBV)**

Epstein-Barr virüs enfeksiyonunun öncelikle nazofaringeal karsinom olmak üzere birçok maligniteyle ilişkisi saptanmıştır. Mide kanserli olguların %5-10'unda EBV varlığı saptanmıştır. Epstein Barr Virüsü ilişkili mide kanserleri, kanser ilişkili genlerin promotör bölgelerinin DNA metilasyonu ile karakterizedir. EBV ile ilişkili mide kanserlerinin klinikopatolojik açıdan daha selim seyirli olduğu ve daha az metastaz yapma eğiliminde olduğu saptanmıştır(57-58).

Mide kanserinden sorumlu tutulan faktörleri sıralamak gerekirse;

#### **1. Diyetel Faktörler(59-60-61)**

a) Tuzlanmış, tütülenmiş, kızartılmış yiyecekler

b) Nitrit içeren yiyecekler

c) Aşırı doymuş yağ, kolesterol ve proteinden zengin beslenme

*d) Taze sebze ve meyve tüketiminin az olması, A ve C vitamininden fakir beslenme, süt ve bakliyat ürünlerinden fakir beslenme*

*e) Aşırı tuz tüketimi*

## **2. Kişisel Faktörler(62-63)**

*a) Sigara ve alkol kullanımı*

*b) A kan grubuna sahip olmak*

*c) Genetik yatkınlık ve aile öyküsü*

*d) Sosyoekonomik düzeyin düşük olması*

*e) Kadınlarda düşük reproduktif hormon düzeyleri*

*f) Uzun süreli PPI (proton pompa inhibitörü) kullanımı*

*g) Radyasyon*

*h) E- cadherin gen mutasyonu*

*i) EBV*

*j) Maden, tekstil, kömür, seramik, boya sanayi, metal endüstrisi, kimya, lastik ve petrol sanayisi gibi işlerde çalışan kişiler*

## **3. Premalign Lezyonlar(64-65)**

*a) Helicobacter Pylori gastriti*

*b) Kronik otoimmün atrofik gastrit*

*c) İntestinal metaplazi*

*d) Hipertrofik gastrit*

*e) Parsiyel gastrektomi sonrası gastrik remnant*

*f) Gastrik displazi*

*g) Gastrik adenomlar*

*h) Mide polipleri*

*i) Barret özofagusu*

## 2.4. Patogenez

Mide kanseri gelişimi için mide epitelinde birçok değişiklik olması gerekmektedir. Bu değişiklikler genellikle intestinal tip mide kanserinin öncü lezyonlarını oluşturur. İntestinal epitel özelliğindeki mide mukozasındaki bu değişimlere intestinal metaplazi denir. İntestinal metaplazi displaziye dönüşerek kansere yol açabilir. Mide kanseri görülme sıklığı açısından yüksek riskli toplumlarda intestinal tip mide kanserine daha sık rastlanır. Bu tipte genetik yatkınlıktan ziyade sporadik olgular izlenmekte ve çevresel faktörlerle daha sıkı ilişkili olduğu görülmektedir(66-67-68).

Diffüz tip mide kanserinde karsinogenez tek bir hücrede başlar ve bu hücrenin proliferasyonu ile birlikte lamina propriyada yayılım gerçekleşir. İntestinal tip mide kanserinde izlenen preneoplastik aşamalar diffüz tipte izlenmez. Diffüz tip kanserler de H.Pylori enfeksiyonu ile gelişebilir ancak iki tip arasında önemli farklılıklar görülmektedir. Diffüz tip mide kanserleri metastaza oldukça eğilimli, hızlı progresyon gösteren kötü prognozlu bir seyre sahiptir. Duodenum ve özofagus alt kısmını da içerecek şekilde mide duvarını invaze etme eğilimleri mevcuttur. Bazen mide duvarının tamamını ya da tamamına yakını infiltrate ederek linitis plastica adı verilen kalın ve sertleşmiş mide duvarı oluşumuna neden olurlar(68).

Tümör hücresi histolojik olarak değerlendirildiğinde, hücre aşırı miktarda müsin içeren bir sitoplazmaya sahip ve çekirdeği kenara itmişse bu görüntü nedeni ile taşlı yüzük hücreli karsinom olarak adlandırılır. Taşlı yüzük hücreli histolojinin diğer histolojilerden farklı olarak tek başına kötü prognostik faktör olduğu kabul edilirken, günümüzde bu karsinomun ileri evre hastalığın prezentasyonu ile ilişkili olduğu kabul görmektedir(69).

Genel olarak değerlendirilecek olursa, mide kanserinin gelişimi çok evreli ve çok faktörlü bir süreçtir. Şiddetli bir displazi olgusu %60 oranında malign değişikliklere uğrar ve yaklaşık 15 aylık bir süreç sonrasında %25 olguda kanser gelişir. İntestinal metaplazi %10 oranında, displazi ise %70 civarında kansere dönüşme riskine sahiptir(66-67).

Mide tümörlerinin %90-95'i malign, %5'i ise benign karakterdedir. Malign olan tümörlerin %95'i adenokarsinomlar, %5'i ise lenfomalar, leiomyosarkom, fibrosarkom

ve lenfomalardan oluşur. Midede en sık rastlanan benign tümörler ise polip ve leiomyomlardır(70-71).

## **2.5. Sınıflandırma**

### **2.5.1. Makroskobik görünümüne göre**

Mide kanseri, ilk kez 1926'da makroskobik görünümüne Borrmann tarafından sınıflandırılmıştır. Makroskobik görünümüne göre; polipoid, ülserovejeten, ülser ve infiltratif olarak 4'e ayırmıştır(72).

Borrmann Tip 1: 2 cm'den büyük, polipoid, karnabahar görünümünde lezyon. Kitle üzerinde ülserasyon yoktur.

Borrmann Tip 2: Molar diş görünümünde mukozadan kabarık kitle, kitle üzerinde derin ülserasyon.

Borrmann Tip 3: Benign ülser görünümünde, 2 cm'den büyük, derin yanardağ krateri şeklinde, kenarları kalkık, tabanı infiltrate lezyon.

Borrmann Tip 4: Yaygın infiltrate lezyon (linitis plastica)(72).

### **2.5.2. Lokalizasyonlarına göre**

Mide kanserleri lokalizasyonlarına göre, proksimal ve distal mide kanseri olarak ikiye ayrılır. Proksimal mide kanserlerini, gastroözofagial bölge, kardial ve fundus yerleşimli karsinomlar oluşturur. Distal bölge mide kanserlerini ise, korpus ve antrumda yerleşmiş karsinomlar oluşturur. Distal mide kanserleri daha sık görülmekle birlikte, pilor ve antrum yerleşimli kanserler tüm olguların %50-60'ını oluşturur(73).

### **2.5.3. İnvazyon derinliklerine göre**

İnvazyon derinliklerine göre mide kanserleri, erken ve ilerlemiş mide kanseri olarak ikiye ayrılmıştır. Erken mide kanseri, lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak mukoza ve submukozaya sınırlı olguları ifade eder. İlerlemiş mide kanserleri ise submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltrate etmiş ve bu tabakayı aşmış olan karsinomları ifade eder. Erken mide kanserleri daha çok ileri yaşta görülür, cerrahi

prognoz oldukça iyidir, beş yıllık sağkalım oranı %95 civarındadır. İlerlemiş mide kanserleri, sıklıkla orta ve ileri yaşlarda görülür, erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülür. İlerlemiş mide kanseri olgularının erken lezyonlar şeklinde başlayıp zamanla geliştiği düşünülmektedir(74-75).

## **2.5.4. Mikroskopik özelliklerine göre**

### **2.5.4.1. Lauren klasifikasyonu**

Bu klasifikasyona göre mide kanserleri mikroskopik özellikleri bakımından intestinal tip ve diffüz tip olarak ikiye ayrılmıştır.

İntestinal Tip Adenokarsinom; mide adenokanserlerinin %70'ini oluşturur. Mide kanserlerinin sık görüldüğü bölgelerde, ileri yaşta, erkeklerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda sık rastlanır. Kronik gastrit zemininde intestinal metaplaziye uğramış mide mukus hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Genellikle lümen içine doğru büyüyen ve mide duvarını infiltre eden kitleler şeklinde gözlenirler. Komşu dokulardan belirgin bir sınırla ayrılıp bu dokuları iterek büyürler. Sıklıkla mide distalinde yerleşen bu tümör hücreleri tübüler, papiller ve solid yapılar oluştururlar. Yayılımları genellikle hematojen yolla uzak organlara yayılım şeklindedir. İyi differansiye olma eğilimindedir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sıklıkla görülmektedir. İntestinal metaplazi ile H. Pylori infeksiyonu arasında neredeyse %100 oranında bir ilişki saptanmıştır. Diyet ve çevresel faktörler de bu tipte etkili olmaktadır. Ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %20'dir(73-76-77).

Diffüz Tip Adenokarsinom; mide adenokanserlerinin %30'unu oluşturur. Tüm dünyada benzer sıklıkta izlenmektedir. Diffüz tip adenokarsinomlar normal mide mukus hücrelerinden gelişirler. Risk faktörleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Mide duvarında diffüz infiltratif bir seyir ile birlikte ülseratif ve infiltratif büyüme seyri gösterirler. Özellikle kardiya bölgesinde duvar kalınlaşması ile transmural ve lenfatik yolla yayılırlar. Ortalama görülme yaşı 48 olup intestinal tipe göre daha genç hasta grubunda gözlenmektedir. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı eşittir. Az differansiye, diskoheziv hücreler, genellikle taşlı yüzük hücre tipindedir. Oluşumunda daha çok

genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Az differansiye olma özellikleri nedeni ile ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %10'dur(73-74-78).

#### **2.5.4.2. WHO klasifikasyonu**

En sık kullanılan sınıflandırmadır. Aynı materyalde çoğu zaman farklı histolojik özelliklerde tümöral hücreler bulunur. Histolojik alt tip belirlenirken materyalde baskın olarak bulunan patern göz önünde bulundurularak belirlenir. Adenokarsinomların alt tipleri; tübüler, papiller, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli Adenokarsinom olarak ayrılır. Bu adenokanser alt tipleri dışında adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve andiferansiye karsinom alt tipleri de mevcuttur(79).

##### Papiller Adenokarsinom

Parmaksı uzantılar şeklinde, iyi diferansiyasyon gösteren ekzofitik karsinomlardır. Tutulum alanı genellikle çevre yapılardan keskin sınırlarla ayrılmıştır. Akut ve kronik inflamatuvar hücrelerin bulunduğu bir infiltrasyon görülebilir. Bazı tümörler papillotübüler formda olabilir(79).

##### Tübüler Adenokarsinom

Yüksek oranda dilate, yarık görünümünde ve farklı çapları olan dallanan tübüller içerir. Asiner yapılar ve berrak hücreler izlenebilir. Sitolojik atipi, düşükten yükseğe doğru değişen derecelerde olabilir(79).

##### Müsinöz Adenokarsinom

Yapısında %50'den fazla oranda ekstraselüler müsin gölcükleri içeren karsinomlardır(79).

##### Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom

Tümörün yarısından fazlasında intrastoplazmik müsin içeren malign hücrelerin bulunduğu karsinomlardır. İnfiltratif yapıdadırlar. Desmoplazi belirgin olarak izlenebilir.

### **2.5.5. Diferansiyasyon derecelerine göre**

Mide kanserleri iyi, orta, az diferansiye ve andiferansiye şeklinde histolojik olarak diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırılabilir. İyi diferansiye olanlar %95'ten fazla gland yapısı içerir. Orta diferansiye olanlarda %50-95 arasında gland yapıları vardır. Az diferansiye tümörler ise %5-10 arasında gland yapıları bulundurmaktadır(74).

### **2.6. Klinik Bulgular**

Erken evre hastalıkta çoğu olgu asemptomatiktir. Hastalar çoğunlukla semptomatik olduklarında başvururlar ve tanı anında çoğu ileri evre hastalık tanısı almaktadır. İleri evre hastalık saptanmış bu hastalarda cerrahi tedavi şansı, dolayısıyla küratif tedavi şansı azalmıştır. Erken evrede tanı alan hastaların cerrahi tedavi ile küratif tedavisi mümkündür. Erken evre hastalarda hastalık semptomları genellikle belirgin olmayıp sıklıkla hazımsızlık, karın ağrısı, şişkinlik gibi spesifik olmayan silik bir klinik ile başvururlar. Çoğu hastada rutin kontroller sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır.

Kilo kaybı en sık görülen belirti olup dispeptik yakınmalar nedeniyle gelişen yetersiz beslenmeye bağlı görülür. Görülme sıklığı %62 civarındadır. Kilo kaybını genellikle epigastrik bölgede geçmeyen karın ağrısı izler. Tümörün yerleşim yerine göre farklı belirtiler görülebilmektedir. Özofagogastrik bileşke veya mide proksimal bölgede yerleşmiş tümörlere bağlı disfaji görülebilir. Erken doyma ve bulantı, sık rastlanan diğer semptomlardır(80).

Mide distal kısma yerleşik ya da ileri evre tümörlerde mide çıkışında tıkanıklıklara bağlı intestinal obstrüksiyonlar izlenebilmektedir. Mikroskobik düzeyde saptanabilen gizli gastrointestinal kanamalar da sık görülmektedir. Bu kanamalara demir eksikliği her zaman eşlik etmeyebilir, bu da erken tanı konmasını zorlaştırmaktadır. Sık görülen mikroskobik düzeydeki kanamalara rağmen melena ve hematemez gibi aşikâr gastrointestinal kanama bulguları yaklaşık %20 hastada izlenmektedir.

Hastaların başvuruları esnasında şikayetleri paraneoplastik sendrom ve metastaz belirtilerine ait bulgular içerebilmektedir. Mide kanseri en sık karaciğer, peritoneal

yüzey ve lenf nodlarına metastaz yaparken daha az sıklıkta over, merkezi sinir sistemi, kemik ve yumuşak dokulara metastaz yapmaktadır.

Mide kanserlerinde görülebilen paraneoplastik sendromlar, diffüz seboreik keratoz (Leser- Trelat bulgusu), akantozis nigrikans, mikroanjiopatik hemolitik anemi, hiperkoagülasyon ve membranöz nefropati şeklinde izlenebilir.

Lenfatik yolla yayılım gösterebilen mide kanserleri, fizik muayenede bu özelliğe bağlı olarak bazı bulgular ile karşımıza çıkabilir. Örneğin sol supraklavikular lenf nodu tutulumu (Virchow nodülü) ile metastatik hastalık belirtisi şeklinde fizik muayenede saptanabilir. Benzer şekilde periumblikal nodül (Sister Mary Joseph nodülü) ve sol aksiller nodül (İrish nodül) tutulumu fizik muayene bulguları olabilmektedir(81).

Peritoneal yayılım bulguları olarak overde büyüme (Krukenberg tümörü) ya da rektal muayenede kitle bulgusu saptanabilir. Assit de sık rastlanan bir peritoneal yayılım bulgusudur. Metastatik karaciğer diffüz ya da multifokal olabilmektedir, ancak bu durum her zaman serum transaminaz, alkalen fosfataz gibi değerlerde yükselmeye yol açmaz. Yine sarılık ve karaciğer yetmezliği gibi durumlar da terminal evreden önce sıklıkla ortaya çıkmamaktadır(82).

Erken evre hastalıkta fizik muayene bulgusuna genellikle rastlanmaz. İleri evre ya da metastatik olgularda da her zaman fizik muayene bulgusuna rastlanmayabilir. Sıklıkla saptanan fizik muayene bulguları epigastrik bölgede primer kitlenin palpasyonu, ele gelen mide, lenfadenomegaliler, hepatomegali, sarılık, assit, gezici tipte tromboflebitler ve ciltte akantozis nigrikans bulgularıdır(83).

## **2.7. Tanı Yöntemleri**

### **2.7.1. Laboratuvar**

Anemi, çoğu hastada bakılan hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerde saptanmaktadır. Gizli kanamalara bağlı olarak demir eksikliği anemisi izlenebilir. Gaitada gizli kan genellikle pozitif saptanır. Elektrolitler, serum albümini, serolojik incelemeler, karaciğer fonksiyon testleri genellikle hastalığın evresine bağlı olarak anormal saptanabilir. Bu bulgular mide kanseri için spesifik değildir. CEA (karsinoembriyjenik antijen) ve CA 19-9 (karbonhidrat antijeni 19-9) gibi tümör



belirteçleri olguların %30'unda yüksek saptanabilir. Erken evrede bu tümör belirteçlerinin seviyesi düşük olduğundan mide kanserinde tanı ve tarama amaçlı kullanılamazlar. NCCN, mide kanseri evrelemesinde ya da preoperatif değerlendirmesinde herhangi bir serolojik marker kullanımını önermemektedir(10-84-85-86).

### **2.7.2. Endoskopi**

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve doku biyopsisi, mide kanseri tanısından en sensitif ve spesifik yöntemdir. Genellikle kolaylıkla uygulanabilir olması ve yaygın kullanılması sayesinde, erken evrede saptanan vakaların oranında artış izlenmiştir. Endoskopik biyopsi, %80-85 oranında doğru tanı olanağı sağlar, fırçalama ile alınan materyallerin incelemesi ile de doğruluk oranı artmıştır(87-88).

### **2.7.3. Endoskopik ultrasonografi**

Tümörün derinliğini saptamak açısından değerli bir yöntemdir. Tümörü 0,1 mm derinliğe kadar saptayabilmektedir. Preoperatif EUS bulgularının T evrelemesindeki doğruluk oranı %65-92 olup özellikle T1 lezyonlar açısından en güvenilir cerrahi olmayan yöntemdir. N evrelemesindeki doğruluk oranı %50-95 arasındadır. Uygulayıcı bağımlı bir yöntem olması ve cihazın teminindeki güçlükler dezavantajlarıdır. EUS, metastatik olmayan mide kanserli hastalarda NCCN tarafından kullanılması önerilen bir yöntemdir(10-89-90).

### **2.7.4. Çift kontrastlı mide-duodenum grafisi**

Erken evre mide kanserlerinin tanısında sık kullanılan ve mukozal paterni değerlendirme anlamında en iyi radyolojik yöntem kabul edilir. İyi bir radyolojik değerlendirme ile benign-malign ayrımı yapılabilir ancak tanı açısından endoskopik biyopsi şarttır.

### **2.7.5. Bilgisayarlı tomografi**

Mide kanserlerinde evrelemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. BT'nin mide kanserlerini saptamada doğruluk oranı %54-88 arasındadır. Bu doğruluk oranı, ileri evre mide kanserlerinde erken evre bir mide kanserine göre oldukça yüksektir. Torakoabdominal BT ile primer hastalığın dışında, bölgesel ve uzak lenf nodu tutulumları, komşu doku invazyonları, karaciğer metastazı ve daha uzak metastazlar saptanabilmektedir. Perigastrik nodal tutulumları saptamadaki doğruluğu farklı çalışmalarda %25 ila %86 gibi farklı oranlarda saptandığından hastalığın yaygınlığını belirlemede her zaman güvenilir kabul edilmemektedir(91-92-93-94).

### **2.7.6. Manyetik rezonans görüntüleme**

Karaciğerdeki lezyonların niteliğinin çözümlenmesi konusunda kullanılabilir ancak mide karsinomlarını değerlendirmede genellikle kullanılmaz(91-95).

### **2.7.7. PET/BT**

Metabolik olarak aktif olan hücrelerin glukoz kullanımı esasına dayalı non invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Birçok malign hastalıkta tedavi yanıtı, evreleme, yeniden evreleme açısından sıklıkla kullanılan PET/BT, mide kanserlerinde de aynı amaçlarla kullanılmaktadır. PET/BT'nin mide kanserlerinde evreleme açısından güvenilirliği, tek başına PET veya BT'ye göre daha yüksektir. Ancak lenf nodlarının değerlendirilmesinde duyarlılığı BT'ye oranla düşüktür. Uzak metastazların değerlendirilmesinde, diğer görüntüleme yöntemlerine göre belirgin üstünlüğü vardır. Primer tümörün değerlendirilmesindeki düşük duyarlılığı nedeniyle tanı ve preoperatif değerlendirmede tek başına yeterli olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından bakıldığında, tedavi sonrası takipte ve tedavi sonrası sağkalım öngörülerinde PET/BT'nin oldukça etkin bir görüntüleme yöntemi olduğu görülmektedir.

Mide kanserlerinde yeniden evreleme açısından yapılan kısıtlı çalışmaların farklı sonuçları mevcuttur. Bir kısım çalışmada BT ve PET/BT benzer sonuçlar gösterirken, bazı çalışmalarda PET/BT'nin yeniden evreleme konusunda BT'ye üstünlüğü

saptanmıştır. Aynı konuda BT lehine sonuçlanmış çalışmalar da mevcuttur. Peritoneal karsinomatoziste PET/BT'nin duyarlılığı yaklaşık %50 olup güvenilirliği düşüktür. PET/BT, mide kanserine eşlik eden ikinci malignitelerin saptanmasında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, prognoz öngörüsünde, BT'yi tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır(96-97-98-99).

### **2.7.8. Peritoneal sitoloji**

Periton sıvısı analizi ile gizli peritoneal karsinomatozis saptanabilmektedir. Bazı otörler bu nedenle preoperatif dönemde periton sıvı analizi yapılmasını savunmaktadır. Pozitif peritoneal sitoloji saptanan hastaların prognozu birçok çalışma ile büyük metastazları olan hastalarla benzer bulunmuştur. Pozitif peritoneal sitoloji genel olarak inoperabilite nedenidir ancak bazı otörler neoadjuvan tedavi sonrası peritoneal sitolojinin tekrar değerlendirilmesini önermektedir(100).

### **2.7.9. Laparoskopi ve laparoskopik ultrason**

Laparoskopik evreleme, BT'nin yetersiz kaldığı durumlarda tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Tüm peritoneal yüzeyi ve karaciğeri değerlendirme şansı mevcuttur. İrrezektabl kabul edilen hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası operabilitenin tekrar değerlendirilmesi amacıyla da kullanılabilir. Lokorejyonel hastalarda operasyon öncesi Laparoskopik evreleme yapılması, Amerikan Ulusal Kanser Birliği tarafından önerilmektedir. Laparoskopik ultrason ise cerrahi tecrübeye ve ek teknik teçhizata ihtiyaç duyulduğundan, tek başına laparoskopi ve helikal BT üzerine etkinliği net olarak bilinmediğinden rutin olarak kullanılmamaktadır(101).

## **2.8. Mide Kanserlerinde Yayılım**

### **2.8.1. Direkt Yayılım**

Mide adenokarsinomları, mukozadan submukozaya, muskularis propriaya ve subserozal dokulara doğru lokal olarak yayılırlar. Çevre organ ve peritoneal kaviteye doğru da ilerleyerek yayılabilirler. Kardiyada lokalize olan tümörler alt özofagusu uzanım gösterebilir. Distalde bulunan antral tümörlerin ise makroskopik çalışmalarda

genellikle pilorda son bulduğu izlenmiştir. Mide kanserleri nihai olarak duvar penetrasyonu ve serozayı tutarak bölgesel ve daha uzak lenf nodlarına doğru yayılım gösterirler. Hastalık direkt invazyon yoluyla pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, omentum, diyafram ve karın duvarına metastaz yapabilmektedir(78-84-102).

### **2.8.2. Lenfatik Yayılım**

Lenfatik yayılım ile sol supraklavikular lenf bezlerini tutabilirler ki buna özel olarak Virchow nodu adı verilmiştir. Yine lenfatik yolla sol aksiller lenf bezlerini tutabilir, bu tutulumu da Irish nodülü denir. Bazen de mide tümörü subkutan nodül şeklinde periumblikal bölgeye metastaz yapabilmektedir, bu nodül de Sister Mary Joseph nodülü olarak bilinmektedir. Lokal invazyon yoluyla mide kanserlerinin duodenum, pankreas ve retroperitoneal bölgeye yayılımı sık görölmektedir. Karaciğer turulumu ise sık karşılaşılmakta olup diffüz ya da multifokal tutulum şeklinde çoğu zaman hastalığa dair ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Sıklıkla mide kanserlerinin son evrelerinde karaciğer ve akciğer yayılımı olmaktadır. Peritoneal karsinomatozisin ilk bulgusu olarak assit görölebilir. Hastalık periton yoluyla overlere yayılım gösterebilir, bu durumda Krukenberg tümörü olarak adlandırılır(78-84-102).

### **2.8.3. Hematojen Yayılım**

Hematojen yolla yayılım en sık karaciğere olmaktadır. Ayrıca akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterusu da hematojen yayılım yapabilirler. İntestinal tip mide kanserleri diffüz tiplere oranla daha sık hematojen yayılım yapmaktadır(78-84-102).

### **2.8.4. Peritoneal Yayılım**

Mide duvarı boyunca ilerleyerek serozayı aşan tümörler peritoneal yayılım yapabilirler. Assit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde peritoneal yayılım görölebilir. Mide kanserli genç hastalarda hem intestinal hem diffüz tipte peritoneal yayılım daha fazla izlenmektedir. İntestinal tip mide kanserlerinde bu tarz yayılım şekli diffüz tipe göre daha az izlenmektedir(100).

## 2.9. Evreleme

Mide kanserlerinde yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi, daha çok batı yarımkürede kullanılan Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilen, Asya ülkelerinde de kullanılan TNM evreleme sistemidir.

TNM evrelemesi, tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M)'ı ifade eder. T tümör invazyonu ve çapı, N ise primer tümörün proksimali sayılan lenf nodları dışındaki pozitif lenf nodunu ifade eder. Tümörün bölgesel lenf nodları; büyük kurvatur, büyük omentum, gastroduodenal, gastroeploik, pre-pilorik antrum ve pankreatikoduodenal, küçük kurvatur, küçük omentum, sol gastrik, kardiyoözefagial, common hepatikler, çölyak, hepatoduodenal lenf nodlarıdır. Aynı zamanda iki taraflı bulunan pankreatikolienal, peripankreatik ve splenik lenf nodları da bölgesel lenf nodu olarak kabul edilir. Diğer intraabdominal lenf nodları olan hepatoduodenal, retropankreatik, portal, mezenterik ve paraaortik lenf nodları uzak metastaz sayılır(103).

2002 ile 2010 evrelemeleri arasındaki değişiklikler(104):

- I. -Tümör özofagogastrik bileşkeye ulaşmış veya 5 cm kardiyada ise Siewert III EGJ tümörü olarak adlandırılır(105). Bu durumda özofagus kanseri TNM evrelemesi yapılır.
- II. -T kategorileri özofagus ve barsak kanserlerinin T kategorilerine uygun şekilde modifiye edilmiştir.
- III. -N kategorisi N1; 2002'de 1-6 arası lenf nodu iken 2010'da 1 ya da 2 pozitif lenf nodunu ifade etmektedir. N2; 2002'de 7-15 arası lenf nodu pozitifliği iken 2010'da 3-6 arası lenf nodu pozitifliğidir. N3; 2002'de 15'in üstünde lenf nodu iken 2010'da 7-15 arası pozitif lenf nodu olarak modifiye edildi.
- IV. -Pozitif peritoneal sitoloji M1 hastalık olarak kategorize edilir.
- V. -Evreleme grupları değiştirildi(104).

**Tablo 1.** Mide Kanserinde TNM Evrelemesi(102)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	İn situ karsinom; lamina propriaya invazyon göstermeyen İntraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propriaya, muskularis mukoza ya da submukozaya sınırlı
T1a	Tümör lamina propriaya ya da muskularis mukozaya sınırlı
T1b	Tümör submukozaya sınırlı
T2	Tümör muskularis propriaya sınırlı
T3	Tümör visseral periton ya da komşu yapıları invaze etmeden subserozal konnektif dokuya sınırlı
T4	Tümör seroza (visseral periton) ya da komşu yapılara ( dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperiton) invaze
T4a	Tümör serozaya (visseral periton) invaze
T4b	Tümör komşu yapılara invaze
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3a	7-15 bölgesel lenf nodu metastazı
N3b	16 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

**Tablo 2.** Klinik Evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
EVRE 1B	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE 2A	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE 2B	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
EVRE 3A	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
EVRE 3B	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0-1	M0
EVRE 3C	T4a	N3	M0
	T4b	N2-3	M0
EVRE 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0

## 2.10. Tedavi

### 2.10.1. Cerrahi tedavi

Erken evre (Evre 1) mide kanserlerinde küratif tedavi yolu cerrahidir. Endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal disseksiyon da erken evrede uygulanabilen tedavi seçenekleridir. Ancak, cerrahide kabul gören genel görüş, radikal total gastrektomi yapılmasıdır. Distal yerleşimli mide tümörlerinde radikal subtotal gastrektomi veya radikal total gastrektominin yapılmasının benzer sonuçları mevcuttur(90-106-107).

Standart subtotal gastrektomi endikasyonları(108);

- 1 cm'den daha fazla tümör negatif cerrahi sınır elde etmek koşuluyla T1 tümör
- 3 cm'den daha fazla tümör negatif cerrahi sınır elde etmek koşuluyla sınırları belirgin T2 ve T3 tümör
- 5 cm'den daha fazla tümör negatif cerrahi sınır elde etmek koşuluyla intermediate veya infiltratif T2 ve T3 tümör

Standart total gastrektomi endikasyonları(108);

- Borrmann Tip 4 diffüz mide kanseri
- Sağ parakardiyal (1 nolu), sol parakardiyal (2 nolu) veya splenik hilus (10 nolu) lenf bezlerinden birinin makroskobik olarak pozitif olduğu tümörler
- Subtotal gastrektomi şartını sağlamayan diğer tümörler

Uzun süreli bir sağkalım R0 rezeksiyonlarda görülebilmektedir. Rezeksiyon tipleri R ile ifade edilir(108);

R0 Rezeksiyon: mikroskobik tümör dokusu kalmamış olan tümör rezeksiyonu

R1 Rezeksiyon: cerrahi sınırlarda mikroskobik tümör dokusuna rastlanır

R2 Rezeksiyon: makroskobik bakıda görülebilen tümör dokusu bırakılmıştır

JRSGC'ye (Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti) göre lenf bezi disseksiyonları D0'dan D3'e kadar şöyle tanımlanmıştır;

D0: N1 grubu tamamen eksize edilmemiş

D1: N1 grubu tamamen eksize edilmiş

D2: N1-N2 grubu tamamen eksize edilmiş

D3: N1-N3 grubu tamamen eksize edilmiş

Mide kanserlerinde yapılan cerrahi yaklaşım özetlenecek olursa, mide proksimal ve orta kesim tutulumlu tümörlerde, tüm midede bulunan diffüz tip mide tümörlerinde total gastrektomi yapılmalıdır. Midenin 1/3 lük distal kısmını tutan tümörlerde total ya da subtotal gastrektomi yapılabilir, iki seçeneğin de sağkalım açısından birbirine üstünlüğü gösterilememiştir ancak dikkat edilmesi gereken husus, mikroskopik düzeyde temiz bir rezeksiyon yapılmasıdır. Proksimal ve distal cerrahi sınırlar mutlaka dikkatle incelenmelidir. Eğer infiltratif bir mide tümörü söz konusu ise 5 cm'e kadar cerrahi sınır bırakılmalıdır. İnfiltratif olmayan diğer tümörlerde 2 cm'lik cerrahi sınır, pilorik bölgede 2-3 cm'lik cerrahi sınır bırakılması kabul gerekmektedir. Özofagus distalini invaze eden bir tutulum söz konusu ise cerrahi işleme mutlaka distal özofajektomi de eklenmelidir(71).

## **2.10.2. Medikal tedavi**

### **2.10.2.1. Neoadjuvan kemoterapi**

Rezektabl mide kanserlerinde cerrahi öncesi KT etkinliğine dair yapılan çalışmaların sonucunda preoperatif KT'ye yanıtın prognostik önemi olan bir faktör olduğu, preoperatif KT alan hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının, genel sağkalım oranlarının ve progresyonsuz geçen sağkalım oranlarının, preoperatif KT almayan hastalara göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür(92-109).

Neoadjuvan KT ile tümör volümünün azaltılması, mevcut tümörün KT'ye olan cevabının görülebilmesi, mikrometastazların önlenmesi, cerrahi işlem esnasında daha az tümör ekiminin sağlanması amaçlanmaktadır. Neoadjuvan KT ile R0 rezeksiyon oranının arttığı kabul edilir. Aynı zamanda neoadjuvan KT'nin rezeksiyon sınırlarının saptanmasını güçleştirmesi, KT'ye dirençli klon oluşumuna neden olabilmesi, lokal kontrolü geciktirme gibi olumsuz sonuçları da olabilmektedir. Postoperatif mortalite ve morbidite üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.



Batı ülkelerinde lokal ileri evre mide kanserli vakaların sadece yarısına R0 rezeksiyon yapılabilen ve bu vakaların da yaklaşık %65'inde 2-3 yıl gibi bir süre içerisinde nüks gelişmektedir. Yüksek risk taşıyan bu olgulara sağkalım avantajı sağlanması için neoadjuvan KT uygulanması en uygun yaklaşım kabul edilmektedir. Magic Trial çalışmasında ileri evre mide kanserli olgulara neoadjuvan epirubisin, sisplatin ve 5-florourasil (ECF) uygulanmıştır. Çalışmanın diğer grubunda sadece cerrahi uygulanan vakalar yer almıştır. Sonuç olarak sadece cerrahi uygulanan kolda 5 yıllık sağkalım %23 iken KT ve cerrahi uygulanan kolda ise 5 yıllık sağkalım %36 olarak saptanmıştır.

İleri evre mide kanserlerinde sıklıkla uygulanan kombine KT rejimleri; FAM (5-florourasil, doksorubisin, mitomisin), ELF (Etoposit, lökovorin, 5-florourasil), EAP (Etoposit, doksorubisin, sisplatin), FAP (5-florourasil, doksorubisin, sisplatin), ECF (Epirubisin, sisplatin, 5-florourasil)(110).

#### **2.10.2.2. Adjuvan kemoterapi**

Mide kanserli hastalarda küratif cerrahi sonrası uygulanan Adjuvan KT ile ilgili yapılan çalışmalarda bazı farklı sonuçlar olmakla birlikte, bu tedavi modalitesinin mutlaka uygulanması gerektiğine dair yeterli kanıt yoktur. Pek çok çalışmada farklı KT ajanları ile çalışmalar devam etmekte olup halen en güvenilir kombinasyonlar 5-florourasil kombinasyonları olarak görünmektedir(111-112). 5-florourasil, tek ajan olarak uygulanabilirliğinin yanında DCF (dosetaksel, sisplatin, fluorourasil) ve ECF (epirubisin, sisplatin, sürekli infüzyonel fluorourasil) kombine rejimlerinde de oldukça önemli bir ajan olarak kullanılmaktadır. Mide kanserinde kullanılan ve en objektif yanıt oluşturan KT ajanları, 5-florourasil, doksorubisin, sisplatin, metotreksat, mitomisin ve etoposid olarak sıralanabilir. Tek ajanlarla elde edilen tam yanıtlar nadir olup parsiyel regresyonlar genellikle kısa sürelidir(113).

İleri evre mide kanserlerinde kullanılan birçok ajanın farmakolojisinin daha iyi anlaşılması sonucu çeşitli kombinasyon rejimleri geliştirilmiştir. Kombinasyon protokolleri ile ileri evre hastalarda yanıt oranında artış izlenmiştir. Ülkemizde günümüzde en sık kullanılan kemoterapi protokolleri 5-florourasil-sisplatin, ECF ve

DCF'dir. İrinotekan, gemsitabin, oksaliplatin ve taksoter gibi yeni ajanlar da umut vericidir(114-115).

CLASSİC çalışmasında kapesitabin/oksalipatin (XELOX) kullanılmış olup çok merkezli bu çalışmada adjuvan kemoterapinin faydası gösterilmiştir. 1035 olgulu bu çalışmada, evre 2,3A ya da 3B olan hastalara 21 günde bir kapesitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 14.günlerde 2x1/gün) ile birlikte oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> 1.gün) verilerek D2 gastrektomi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada yan etkilere (nötropeni, bulantı, kusma, trombositopeni, iştahsızlık) bağlı %90 olguda kemoterapi modifikasyonu yapıldıysa da 34 aylık medyan izlemde, KT verilen kolda başarı %74, cerrahi kolda ise %59 idi.

Mide kanserlerinde gelişen nükslerin yarısına yakını mide yatağında veya çevre lenf nodlarında görülmektedir. Bu nedenle intraperitoneal kemoterapi (İPK) tedavi modalitesi ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Bu tedavi modalitesindeki amaç kullanılan ajanların etkinliğini arttırmaktır. Bu yolun intravenöz uygulamaya üstünlüğü peritoneal boşlukta sağlanan yüksek ilaç konsantrasyonudur. İPK ile sağlanan yanıt oranı %25-60 civarında olmuştur. Bu amaçla en sık kullanılan kemoterapötik ajanlar fluorourasil, sisplatin ve mitomisin-C'dir(116).

Adjuvan kemoterapi ile adjuvan kemoradyoterapi birçok çalışmada karşılaştırılmıştır, yalnızca bir çalışmada radyoterapi ile kombine kemoterapinin üstünlüğü saptanmıştır(117-118).

### **2.10.2.3. Neoadjuvan kemoradyoterapi**

Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu genellikle EGJ, özofajial ve mide kardiya tümörlerinde uygulanmaktadır(117). Endikasyon dahilinde başarı oranını arttırdığı teorik olarak bilinmekle birlikte etkinliği, karşılaştırmalı randomize çalışmalarla kanıtlanmamıştır(119).

### **2.10.2.4. Radyoterapi**

Radyoterapi, hem Postoperatif hem preoperatif olarak rezektabl mide kanserlerinde birçok çalışmada araştırılmıştır. Kemoradyoterapi, cerrahi tedavi ile radyoterapinin bölgesel kontrolü daha iyi sağlaması ve kemoterapinin radyasyonun etkilerini potansiyalize etmesi düşüncesiyle uygulanmıştır. Radyasyon hücrede DNA

yapısını hedef alarak çift sarmallı DNA yapısını kırar ve böylece hücre hasarı yaratır. Tümör hücresi ise DNA tamiri ile radyasyonun etkisini baskılamaya çalışır. Kemoterapide kullanılan bazı ajanlar DNA tamirini inhibe etmektedir, bu etkiden yararlanarak radyasyon etkisi kemoradyoterapi uygulaması ile potansiyalize edilebilmektedir. DNA tamirini inhibe eden kemoterapötikler sisplatin, hidroksiüre, fluorourasil ve İrinotekan şeklinde sıralanabilir. Bu amaçla en sık fluorourasil kullanılmaktadır. Paklitaksel ve radyoterapi kombinasyonunun da etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(120).

#### **2.10.2.5. Hedefe yönelik tedaviler**

Mide kanseri de meme kanserine benzer olarak %7-22 oranında tip 2 epidermal growth faktör (EGFR/HER-2) eksprese etmektedir. İntestinal tipte diffüz tipe göre daha sık rastlanmaktadır. Bazı çalışmalarda HER-2 pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir ancak bu ilişkiyi teyit etmeyen çalışmalar da mevcuttur(121-122)\*.

İleri evre mide kanserlerinde HER-2 overekspresyonu veya gen amplifikasyonu bakılmalı ve uygun hastalar anti HER-2 monoklonal antikoru olan trastuzumab açısından değerlendirilmelidir(123).

HER-2 overekspresyonu immünohistokimyasal (İHK) ve/veya flörosan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemleri ile belirlenmektedir. İHK yöntemi kullanılarak +++ saptanan vakalar FISH incelemesine gerek olmadan pozitif olarak kabul edilebilir. İHK ile +++ daha az eksprese olan vakalarda FISH yöntemi ile de inceleme yapılmalıdır çünkü bu vakalarda HER-2 pozitifliği şüphelidir. Sonuç olarak İHK +++ veya FISH pozitif olan vakalarda tedaviye trastuzumab eklenmesi önerilmektedir(124).

Ramucimumab IgG1 in rekombinan monoklonal antikordur, VEGFR-2'ye bağlanarak reseptörün blokajına yol açar. Monoterapide veya Paklitaksel ile kombine olarak kullanılmış ve sağkalım üzerine faydaları gösterilmiş çalışmalar mevcuttur(125-126).

Bevacizumab VEGF'ye bağlanan ve ilgili reseptöre bağlanmasını engelleyen monoklonal antikordur. Sisplatin + İrinotekan ile kombine edildiği bir faz2 çalışmada umut verici sonuçlar alınmıştır. Bir faz3 çalışması olan AVAGAST çalışmasında ise

faydaları gösterilememiştir. Bu çalışmada kapesitabin, sisplatin ve bevacizumab kullanılmıştır(127).

Panitumumab ve cetuximab EGFR'ye bağlanarak inhibe eden monoklonal antikorlardır.

Sunitinib ve sorafenib VEGFR reseptörlerini inhibe eden ve multi hedefli tirozin kinaz inhibitörleridir. Apatinib ise oral olarak alınan VEGFR-2 inhibitörüdür(128).

Lapatinib, EGFR tip1 ve tip2 ( HER-2)'yi inhibe etmektedir.

Ramucimumab, bevacizumab, Sunitinib, sorafenib, Apatinib, cetuximab, Panitumumab, Lapatinib gibi biyolojik ajanların mide kanseri tedavisindeki etkilerini araştıran çalışmalar devam etmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Düzeni

Çalışmamıza Ocak 2013 ve Kasım 2017 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve patolojik olarak hastanemizde ya da dış merkezde mide adenokanseri tanısı almış olan 109 hasta dahil edildi. Çalışmanın verilerini oluşturan hasta bilgileri medikal onkoloji kliniğine ait arşiv dosyalarından ve hastanemize ait bilgisayar otomasyon sisteminin geçmişe dönük incelenmesi ile elde edildi. Bazı hastaların eksik bilgileri açısından telefon ile iletişim sağlanarak bilgileri elde edildi.

Çalışma protokolü Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (20.06.2018 tarihli, karar no:05).

Hastalara ait cinsiyet, yaş, tümörün yerleşim yeri, tümörün makroskopik görünümü, histolojik alt tipi, tümörün invazyon derinliği, cerrahi esnasında toplam çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tümörün evresi, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, vasküler invazyon durumu, hastaların ECOG performans skoru durumlarının prognostik önemi ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi. Hastaliksız sağkalım süreleri; metastaz gelişen hastalar için tanı tarihinden metastaz tarihine kadar olan süre, metastaz gelişmeyen hastalar için tanı tarihinden Kasım 2017 tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Genel sağkalım süreleri ise ölmüş olanlar için tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre, kalan hastalar için ise tanı tarihinden Kasım 2017 tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

#### Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1) 18 yaşından büyük olmak
- 2) Patolojik olarak mide adenokanseri tanısı almış olmak
- 3) Mide kanseri nedeniyle opere edilmiş olmak
- 4) Tanı anında metastaz gelişmemiş olması

#### Çalışmaya alınmama (hariç tutulma) kriterleri

- 1) Tanı anında metastatik hastalığa sahip olmak

- 2) Mide kanseri nedeniyle cerrahi tedaviyi kabul etmemiş olmak
- 3) Patoloji olarak adenokanser dışında tanı almış olmak

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Tüm veriler SPSS 20.0 veri tabanına yüklendi. Sıklık tablosu yanı sıra, veriler ki-kare testi, Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Sağkalım analizi için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Tüm veriler çift yönlü olarak değerlendirildi ve  $p < 0.005$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya mide adenokanseri tanısı konan, bu nedenle opere edilen ve tanı anında metastatik olmayan, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri yapılan 109 olgu dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen olguların 68'i (%62.3) erkek, 41'i (%37.6) kadın hasta idi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Yüzde Oran (%)	Hasta sayısı
Erkek	62.3	68
Kadın	37.6	41
Toplam		109

Çalışmamızı oluşturan olguların en küçük tanı yaşı 24 (yıl), en büyük tanı yaşı 81 (yıl) idi. Median yaş (ortanca tanı yaşı ) 59 ve mean yaş (ortalama) 58.74 olarak saptandı (Tablo 4).

**Tablo 4.** Olguların Yaş Durumu Bilgisi

	Minimum(yıl)	Maksimum(yıl)	Median(yıl)	Mean (yıl)
Yaş	24	81	59	58.81

Olguların makroskopik görünümü değerlendirildiğinde, 41 olguda (%37.6) ülserovejetan görünüm, 36 olguda (%33) ülser görünüm, 16 olguda (%14.7) ülseroinfiltratif görünüm, 13 olguda (%11.9) infiltratif görünüm saptandı (Tablo 5). Çalışmaya dâhil edilen 3 olgunun makroskopik görünüm bilgisine ulaşılamadı.

**Tablo 5.** Makroskopik Görünüm

Makroskopik görünüm	Yüzde Oran (%)	Hasta sayısı
Ülserovejetan	37.6	41
Ülsere	33	36
Ülseroinfiltratif	14.7	16
İnfiltratif	11.9	13
Toplam		106

Çalışmaya alınan 109 olgudan 89'unun Lauren sınıflamasına göre histolojik alt tipi belirlendi. Olguların 53'ü (%59.5) intestinal tipte olup an fazla olgu bu gruptaydı, intestinal tipi çoğunluk olarak takip eden diffüz tip olup olguların 27'si (%30.3) diffüz

tipte idi ve olguların 9'u (%10.1) mikst tip olarak saptanmış olup en az olgu mikst tip grubunu oluşturuyordu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Olguların Lauren Sınıflamasına Göre Dağılımı

Histolojik tip	Yüzde Oran (%)	Hasta sayısı
İntestinal	59.5	53
Diffuz	30.3	27
Mikst	10.1	9
Toplam		89

Çalışmayı oluşturan 109 olgunun 108'inde patolojik T evresi belirlendi. 108 olgunun 7'sinde (%6.4) T1 evresi ve yine 7 'sinde (%6.4) T2 evresi saptanmış olup en az olgu T1 ve T2 evredeydi. Olguların 55'inde (%50.9) T3 evresi saptanmış olup en fazla olgu T3 evreye sahipti. 39 olgunun ise (%36.1) T4 evreye sahip olduğu izlendi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Olguların T Evre Oranları

T Evresi	Yüzde Oran (%)	Hasta sayısı
T1	6.4	7
T2	6.4	7
T3	50.9	55
T4	36.1	39
Toplam		108

Olguların 108'inin N evre bilgisine ulaşıldı. 108 olgunun çoğunu 33 olgu (%30.5) ile N0 evre oluşturuyordu. 28 olguda (%25.9) N1 evre mevcuttu. 17 olguda (%15.7) N2 evre olup en az olgu bu grupta saptandı. Olguların 30'unun (%27.7) N3 evre olduğu saptanmış olup ikinci Sıklığa sahipti (Tablo 8).

**Tablo 8.** Olguların N Evre Oranları

N Evresi	Yüzde Oran (%)	Hasta sayısı
N0	30.5	33
N1	25.9	28
N2	15.7	17
N3	27.7	30
Toplam		108

Çalışmamıza dâhil edilen 109 olgunun tamamının klinik evresi belirlendi. Çalışmada yer alan olguların çoğunluğunu 58 olgu (%53.2) ile Evre 3 olgular oluşturuyordu. İkinci sıklıkta yer alan olgular Evre 2'ye sahip olup bu grupta 36 olgu



(%33) saptandı. En az sıklıkta ise Evre 1 olgular yer alırken, bu grupta 15 olgu (%13.8) saptandı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Olguların Evreleme Oranları

Evre	Yüzde Oran (%)	Hasta sayısı
Evre 1	13.8	15
Evre 2	33	36
Evre 3	53.2	58
Toplam		109

Tümörün yerleşim yerine göre dağılım oranları incelenirken 109 olgunun 106'sının bilgisine ulaşıldı. Olgulardan antruma yerleşenlerin sayısı 28 (%26.4), kardiya yerleşim gösterenlerin sayısı 29 (%27.3), korpus yerleşimli hasta sayısı 39 (%36.7) idi. Özofagogastrik bileşkeye yerleşmiş olan 10 (%9.4) hasta olup tümörün en az lokalize olduğu bölge burasıydı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Tümör Lokalizasyonu Dağılım Oranları

Tümör Lokalizasyonu	Hasta Sayısı	Yüzde Oran (%)
Antrum	28	26.4
Kardiya	29	27.3
Korpus	39	36.7
Özofagogastrik Bileşke	10	9.4
Toplam	106	

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Skalasına göre hasta dağılım oranları değerlendirilirken 109 hastanın tamamının bilgisi mevcut olup değerlendirme 109 hasta üzerinden yapıldı. En fazla olgu ECOG 1 performans skoruna sahip olup 47 (%43.1) hasta sayısı mevcuttu. ECOG 0'da 37 (%33.9) olgu yer alırken ECOG 2 performans skoruna sahip 25 (%22.9) hasta mevcuttu (Tablo 11).

**Tablo 11.** ECOG Performans Skoruna Göre Dağılım Oranları

ECOG Performans Skoru	Hasta Sayısı	Yüzde Oran (%)
ECOG 0	37	33.9
ECOG 1	47	43.1
ECOG 2	25	22.9
Toplam	109	

Tümörün diferansiyasyon derecesi (Grade) bilgisine 20 hastada ulaşamadı ve değerlendirme 89 hasta üzerinden yapıldı. Olguların çoğunluğu orta diferansiyasyon

gösterirken en az olgu iyi diferansiasyon grubunda saptandı. Olguların 9'u (%10.1) iyi diferansiye, 49'u (%55) orta diferansiye ve 31'i (%34.8) Undiferansiye özelliğe sahip idi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Tümörlerin Diferansiasyon Derecesine Göre Dağılım Oranları

GRADE	Hasta Sayısı	Yüzde Oran (%)
İyi Diferansiye	9	10.1
Orta Diferansiye	49	55
Undiferansiye	31	34.8
Toplam	89	

Olguların 104'ünün lenfatik invazyon durumu bilgisine ulaşıldı. Bu olguların 72'sinin (%69.2) lenfatik invazyon yaptığı görülürken 32 (%30.7) olguda lenfatik invazyon saptanmadı (Tablo 13).

**Tablo 13.** Tümörlerin Lenfatik İnvazyon Durumları

Lenfatik İnvazyon Durumu	Hasta Sayısı	Yüzde Oran (%)
Var	72	69.2
Yok	32	30.7
Toplam	104	

Çalışmada yer alan 109 olgudan 105'inin vasküler invazyon durumu bilgisi mevcut idi. Toplam 68 (%64.7) olguda tümörün vasküler invazyon yaptığı saptandı, 37 (%35.2) olguda ise vasküler invazyon yoktu (Tablo 14).

**Tablo 14.** Tümörlerin Vasküler İnvazyon Durumları

Vasküler İnvazyon Durumu	Hasta Sayısı	Yüzde Oran (%)
Var	68	64.7
Yok	37	35.2
Toplam	105	

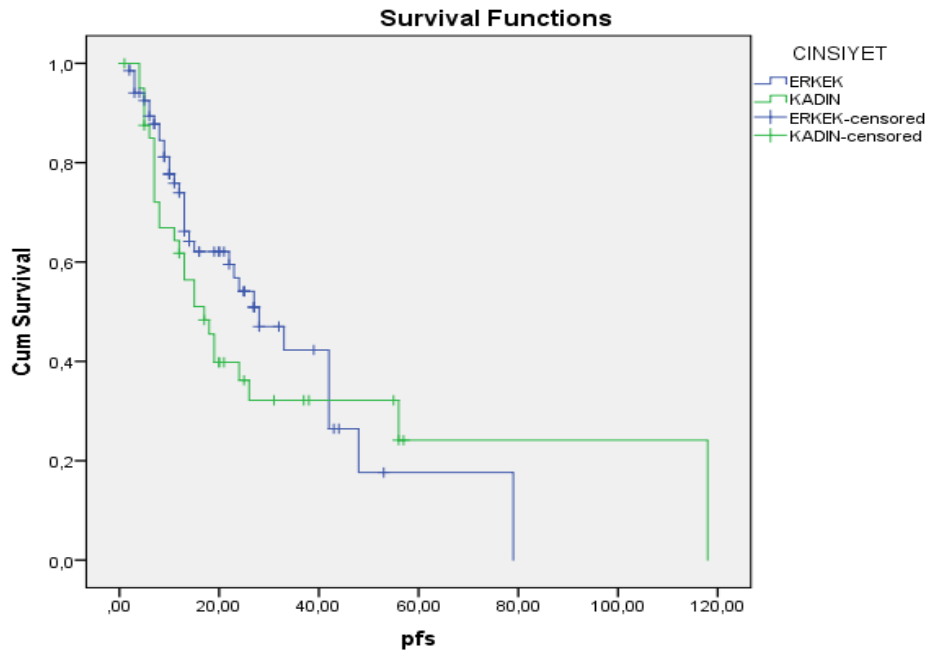
Olguların 103'üne ait perinöral invazyon durumu bilgisine ulaşıldı. Bu olguların 71'inde (%68.9) tümörün perinöral invazyon yaptığı görüldü. 32 (%31.0) olguda ise tümörün perinöral invazyon yapmadığı saptandı (Tablo 15).

**Tablo 15.** Tümörlerin Perinöral İnvazyon Durumları

Perinöral İnvazyon Durumu	Hasta Sayısı	Yüzde Oran (%)
Var	71	68.9
Yok	32	31.0
Toplam	103	

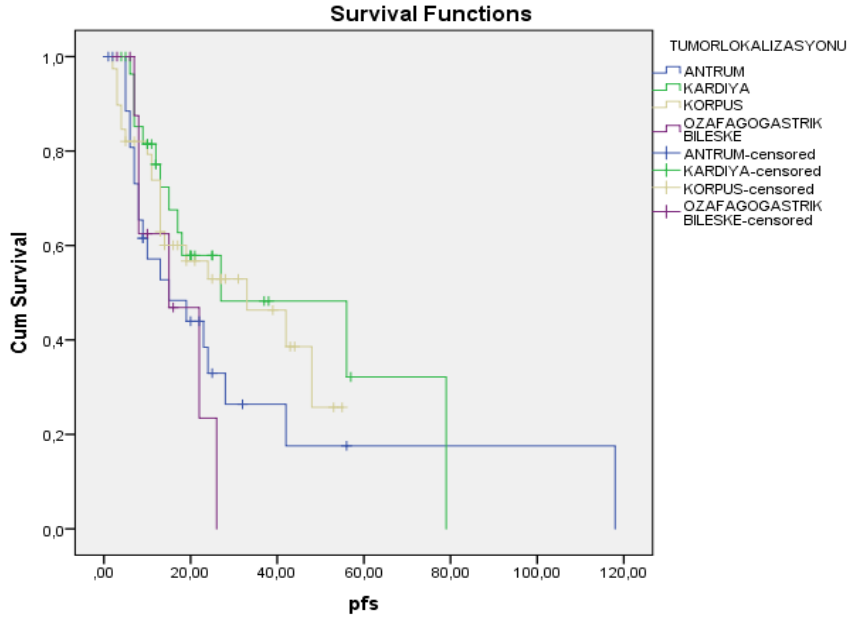
Çalışma grubunu oluşturan hastaların hastalıksız sağkalım süreleri Kaplan-Meier testi kullanılarak analiz edildi.

Cinsiyete göre yapılan sağkalım değerlendirmesinde erkek cinsiyete ait ortalama hastalıksız sağkalım süresi 28 ay, kadın cinsiyette ise 17 ay olarak izlendi. Erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 2).



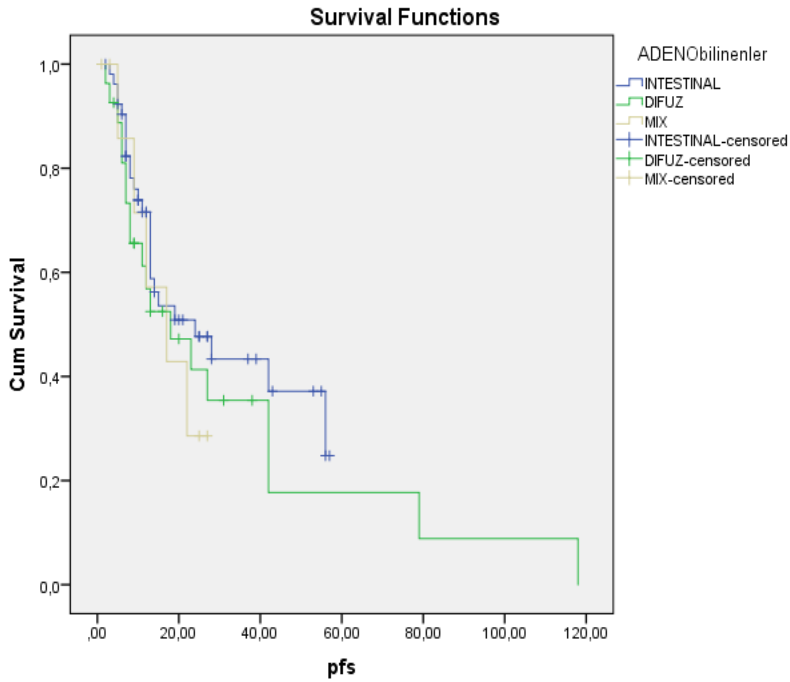
**Şekil 2.** Cinsiyet – hastalıksız sağkalım analizi

Tümör lokalizasyonuna göre ortalama hastalıksız sağkalım süreleri incelendiğinde antrumda lokalize tümör varlığında hastalıksız sağkalım süresi 15 ay, kardiyada lokalize tümör varlığında hastalıksız sağkalım süresi 27 ay, korpusta lokalize olanlarda hastalıksız sağkalım süresi 33 ay ve son olarak özofagogastrik bileşkeye yerleşik tümörlerde hastalıksız sağkalım süresi 15 ay olarak görüldü. Sonuç olarak tümör lokalizasyonu ile hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir farklılık bulunmuyordu ( $p=0.271$ ) (Şekil 3).



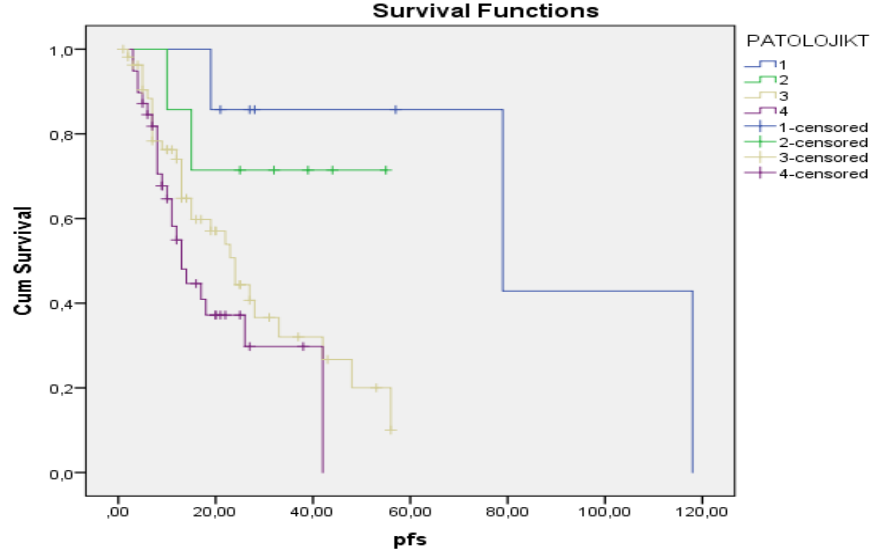
**Şekil 3.** Tümör lokalizasyonu – hastalıksız sağkalım analizi

Çalışmaya dahil edilen olguların Lauren sınıflamasına göre alt tipleri belirlenmiş olup intestinal tip olgularda 24 ay, diffüz tip olgularda 18 ay ve mikst tip olgularda 17 ay ortalama hastalıksız sağkalım süresi mevcuttu. Mevcut değerlendirme sonucuna göre tümörün histolojik alt tipinin ortalama hastalıksız sağkalım süresi ile anlamlı korelasyonu yoktu ( $p=0.531$ ) (Şekil 4).



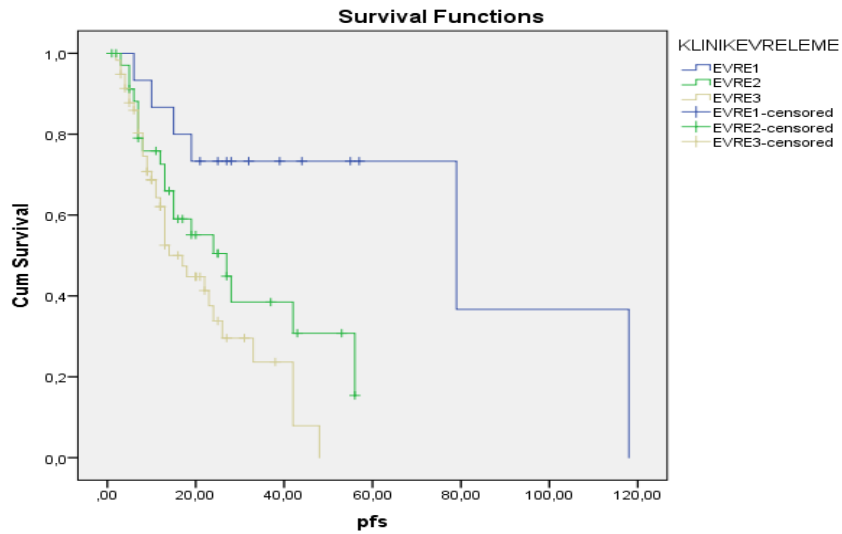
**Şekil 4.** Histolojik alt tip – hastalıksız sağkalım analizi

Olgular T evresi açısından değerlendirildiğinde T evresi arttıkça hastalıksız sağkalım süresinin azaldığı görüldü. T1 evre olgularda hastalıksız sağkalım süresi 87.1 ay, T2 evre olgularda 42.8 ay, T3 evre olgularda 27.3 ay ve T4 evre olgularda 20.5 ay olarak izlendi (Şekil 5).



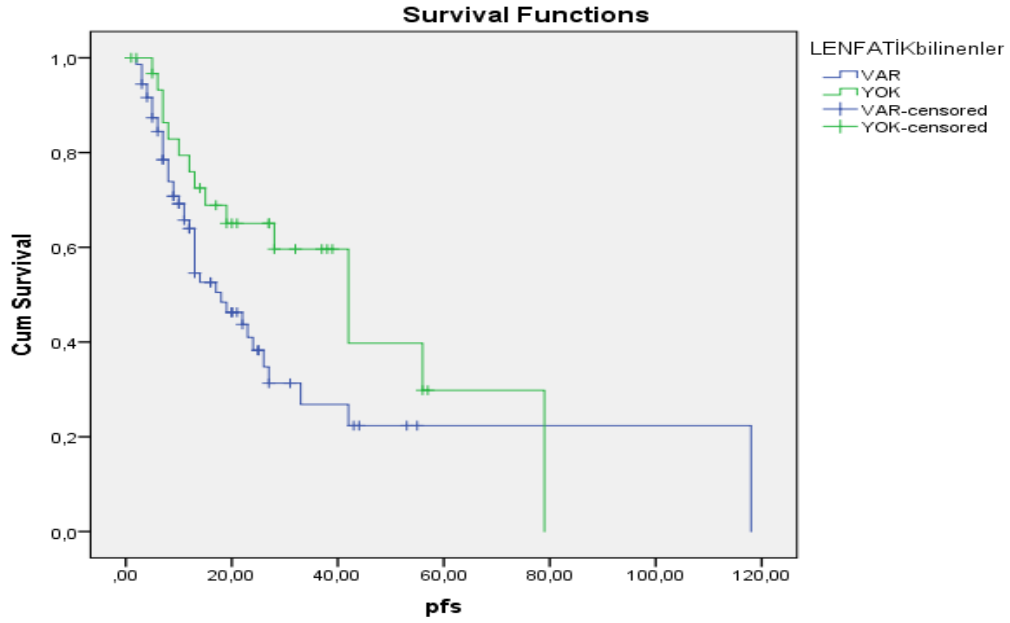
Şekil 5. T evrelemesi – hastalıksız sağkalım analizi

Klinik evre bakımından olguların ortalama hastalıksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde evre 1 olgularda hastalıksız sağkalım süresi 79 ay, evre 2 olgularda hastalıksız sağkalım süresi 27 ay ve evre 3 olgularda 17 ay idi. Evre arttıkça sağkalımın azaldığı görüldü (şekil 6).



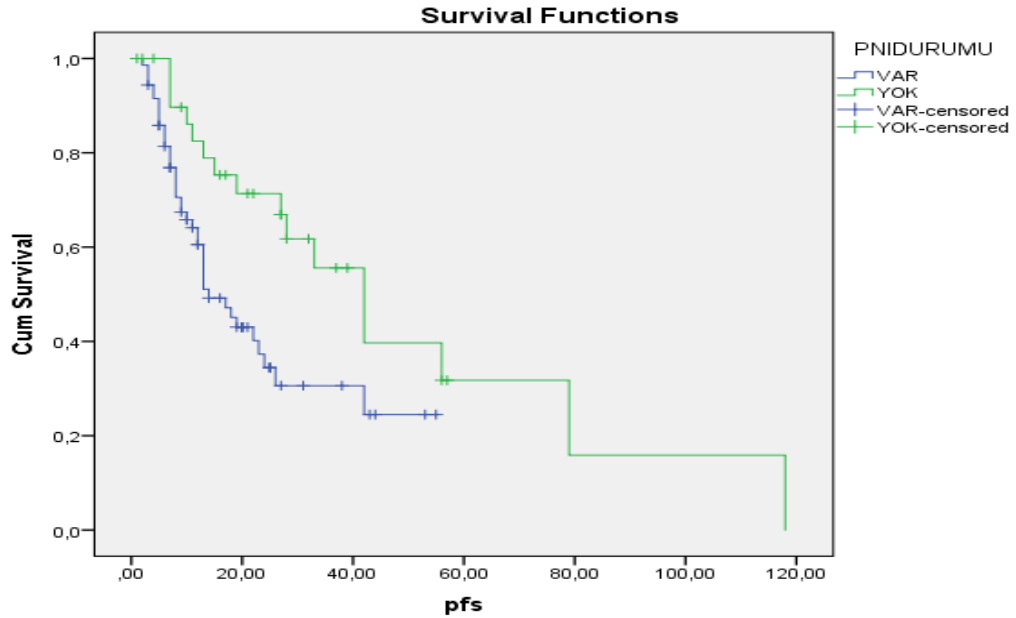
Şekil 6. Klinik evre – hastalıksız sağkalım analizi

Lenfovasküler invazyon durumu incelendiğinde, lenfovasküler invazyon varlığının yokluğuna göre hastaliksız sağkalımı belirgin azalttığı görüldü (Şekil 7).



Şekil 7. Lenfatik invazyon durumu – hastaliksız sağkalım analizi

Perinöral invazyon varlığında ya da yokluğunda görülen hastaliksız sağkalım süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Şekil 8).



Şekil 8. Perinöral invazyon durumu – hastaliksız sağkalım analizi

**Tablo 16.** Prognostik Faktörlerin Hastalısız Sağkalım Süresi ile İlişkisi

	ORTANCA(A Y)	MİN-MAX(ay)	p
<b>YAŞ</b>			
<55	28	21.4- 34.5	0.039
55-69	22	11.9- 32.0	
70 ve üstü yaş	11	4.9- 17.0	
<b>CİNSİYET</b>			
Erkek	28	17.4- 38.5	0.363
Kadın	17	11.2- 22.7	
<b>TÜMÖR LOKALİZASYONU</b>			
Antrum	15	1.5- 28.4	0.271
Kardiya	27	,0- 62.7	
Korpus	33	8.8- 57.1	
Özofagogastrik bileşke	15	1.8- 28.1	
<b>HİSTOLOJİK ALT TİP</b>			
İntestinal	24	7.2- 40.7	0.531
Diffüz	18	3.6- 32.3	
Mikst	17	4.1- 29.8	
<b>GRADE</b>			
İyi	50	27.0- 74.0	0.104
Orta	24	11.9- 36.0	
Undiferansiye	13	11.6- 14.3	
<b>T EVRESİ</b>			
T1	87.1	49.1- 125.1	0.003
T2	42.8	28.6- 57.1	
T3	27.3	21.2- 33.4	
T4	20.5	14.9- 26.0	
<b>N EVRESİ</b>			
N0	42	20.3- 63.6	0.004
N1	19	13.8- 24.1	
N2	11	,0- 26.2	
N3	14	7.3- 20.6	
<b>KLİNİK EVRE</b>			
Evre 1	79	,0-164.1	0.002
Evre 2	27	11.7-42.2	
Evre 3	17	11.9- 22.0	
<b>ECOG PS</b>			
ECOG 0	42	20.5- 63.4	0.001
ECOG 1	24	15.5- 32.4	
ECOG 2	12	6.9- 17.0	
<b>LENFOVASKÜLER İNVAZYON</b>			
Var	18	11.6- 24.3	0.005
Yok	42	23.8- 60.1	
<b>PERİNÖRAL İNVAZYON</b>			
Var	14	8.9- 19.0	0.010
Yok	42	28.5- 55.4	

## 5. TARTIŞMA

Mide kanserinde tüm dünyada GLOBOCAN 2012 verilerine göre yılda tahmini 951.600 yeni mide kanseri vakası görülmekte ve 723.100 mide kanserine bağlı ölüm meydana gelmektedir(1). ABD’de 2017 yılı verilerine göre 28.000 yeni tanı almış mide kanseri hastası olup, nihayetinde bunların 17.750’sinin mide kanseri nedeniyle öldüğü bildirilmiştir(2).

Mide kanseri görülme oranları genellikle erkeklerde kadınlara göre 2 kat yüksektir ve görülme oranları ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Genel olarak Doğu Asya (özellikle Kore, Moğolistan, Japonya ve Çin), Doğu Avrupa ve Güney Amerika’da insidans en yüksek, Kuzey Amerika’da ve Afrika’nın bazı bölgelerinde en düşüktür. Bölgesel varyasyonlar kısmen diyetel faktörler, gıda depolanması ve taze ürünün mevcudiyetindeki farklılıkları ve aynı zamanda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun yaygınlığındaki değişiklikleri yansıtmaktadır. *H. Pylori* ile kronik enfeksiyon, mide kanseri için en güçlü risk faktörüdür. Dünya çapında yeni mide kanseri vakalarının yüzdesi bu bakteriye atfedilmiştir(3).

Çalışmamıza Ocak 2013 ve Kasım 2017 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği’ne başvuran ve patolojik olarak mide kanseri tanısı almış olan hastalar dahil edildi. Bu hastalar içerisinde tanı anında metastatik olmayan ve mide kanseri nedeniyle opere olan 109 hasta seçildi. Cinsiyet, yaş, tümörün yerleşim yeri, tümörün makroskopik görünümü, histolojik alt tipi, tümörün invazyon derinliği, tümörün evresi, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, vasküler invazyon, hastaların ECOG performans skoru durumlarının prognostik önemi ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi.

Mide kanseri 40 yaşından önce nadir görülmektedir. İnsidansı dördüncü dekattan sonra giderek artar ve yedinci dekatta en üst düzeye ulaşır. Kadınlarda bu pik biraz daha ileri yaşlarda oluşur. Genellikle erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görülmektedir(3). Japonya’da mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 1.sırada, kadınlarda 2.sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise kansere bağlı ölümlerde, erkeklerde 2.sırada, kadınlarda ise 3.sırada mide kanseri yer almaktadır ve her yıl erkeklerde 100 binde 9.6, kadınlarda 5.7 yeni olgu mide kanseri beklenmektedir(17-18).



Bazı ülkelerde kırsal alanlarda mide kanseri riskinin yüksek olduğu ve kentleşme ile riskin azaldığı bildirilmektedir (129). Alıcı ve arkadaşlarının 2006 yılında Van Gölü havzasında 1584 olgu ile yaptığı çalışmada mide kanseri tüm kanserlerin %26.5'ini oluşturmuş olup mide kanseri tüm kanserler arasında birinci sırada yer almıştır. Bu bölgede mide kanserlerinin belirgin şekilde fazla olmasında günlük diyet alışkanlıklarının, sıcak, tuzlu (özellikle içi temizlenmeden bol tuzla pişirilen Van Gölü balığı ve otlu peynir) ve yağlı yiyeceklerin bol miktarda alınımının yanında taze sebze ve meyvelerin yetersiz alınımının, içme sularında nitrat ve nitrit oranlarının yüksek bulunmasının ve tezek ateşinde pişirilen ekmek tüketiminin etyolojide belirgin rolü olduğu gösterilmiştir (130-131). Aynı çalışmada mide kanseri erkeklerde tüm yaş gruplarında ilk sırada yer alırken kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer aldığı gösterilmiştir (132).

Mide kanserinin anatomik olarak yerleştiği bölgelere bakılacak olursa, mide kanseri sıklığındaki azalmaya rağmen kardiya kısmına yerleşmiş mide kanserlerinin görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Bu artış distalde görülen olguların sayısında azalmaya bağlanabilir(24). Proksimalde yerleşmiş olan tümörler daha agresif davranışlı olup distal tümörlere göre çevresel etmenler, sigara ve alkol gibi kimyasal karsinojenlerle daha çok ilişkilidirler. Yine proksimal tümörler intestinal metaplazi veya atrofi ile karakterize agresif seyirli gastrit tipleri ile anlamlı olarak ilişkili değildir(25). Tuncer ve arkadaşlarının 2001 yılında Van ve çevresinde 508 mide kanserli olgu üzerinde yaptığı çalışmada literatürdeki verilerin aksine, mide kanserlerinin %42'si korpus yerleşimli idi. Benzer şekilde korpus-kardiya tutulumu % 63 düzeyinde tespit edilmişti. Bizim çalışmamızda da yer alan olguların 28'i (%26.4) antrum, 29'u (%27.3) kardiya, 39'u (%36.7) korpus ve 10'u (%9.4) özofagogastrik bileşke yerleşimli olup Tuncer ve arkadaşlarının verileri ile uyumlu saptandı. Mide kanserli olgularımızın anatomik dağılımı, antrumun mide kanserinde en sık tutulum yeri oluşuyla ilgili bilgilerimizle çelişkili, proksimal mide kanserlerinde artış bildiren yayınlarla uyumlu idi. Ayrıca çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.271).

İntestinal tip adenokarsinom, mide adenokanserlerinin %70'ini oluşturur. Diffüz tip Adenokarsinom ise mide adenokanserlerinin %30'unu oluşturur (73-76-77). Bizim çalışmamızda intestinal tip adenokanser %59.5, diffüz tip adenokanser %30.3 ve mikst

tip %10.1 olarak saptandı ve sonuçlar literatür ile uyumlu idi. Ek olarak çalışmamızın sonucunda mide adenokanseri histolojik alt tipleri (Lauren sınıflamasına göre) ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p=0.531$ ).

Mide adenokanserleri İyi, orta, az diferansiye tipte olabilir. Papiller ve glandüler yapıların belirgin olduğu tipler iyi diferansiye olup bunların dereceli olarak azalması diferansiyasyon kaybıdır ve kötü prognoza neden olur (133). Taşçı ve arkadaşlarının 549 olgunun dahil edildiği çalışmalarında tümörlerin % 17,30'u iyi diferansiye, % 27,14'ü orta diferansiye, % 47,54'ü az diferansiye olarak görülmüştür (134). Bizim çalışmamızda da ise 9 olgu (%10.1) iyi diferansiye, 49 olgu (%55) orta diferansiye ve 31 olgu (%34.8) az diferansiye olarak saptanmıştır ve sonuç olarak diferansiyasyon kaybı oldukça hastalısız sağkalımın azaldığına dair literatür bilgilerinden farklı olarak çalışmamızda diferansiyasyon derecesi ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ( $p= 0.104$ ).

Gabbert ve arkadaşlarının 529 mide kanseri olgusu ile yaptığı bir çalışmada lenfatik invazyon insidansı %46.3 iken vasküler invazyon insidansı ise %24 olarak bulunmuştur (135). Literatüre bakıldığında vasküler invazyon insidansı %7.2 ile %79.4 arasında değişmektedir (136). Bizim çalışmamızda lenfatik invazyon oranı %69.2 (72 olgu), vasküler invazyon oranı %64.7 (68 olgu), perinöral invazyon %68.9 (71 olgu) olarak bulundu. Perinöral invazyon ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı korelasyon görülmezken lenfovasküler invazyon ile hastalısız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmış p değerleri sıralamadaki gibidir ( $p=0.01$ ), ( $p=0.005$ ).

Mide kanserinde tümörün makroskopik görünümünün sağkalım üzerine etkisini değerlendiren birçok çalışmada farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Maruyama ve arkadaşlarının 4734 vakalık çalışmalarında tümörün makroskopik tipinin en önemli prognostik faktörler arasında olduğu ortaya konmuştur (137). Bizim çalışmamızda olguların %37.6'sı (41 olgu) ülserovejetan, %33'ü (36 olgu) ülsere, %14.7'si (16 olgu) ülseroinfiltratif ve %11.9'u (13 olgu) infiltratif görünümde saptandı.

Mide duvarındaki invazyonun derinliği ve bunun sağkalıma etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Erken mide kanserleri submukozaya kadar ilerlemiş kanserlerdir. Thomas ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada erken mide kanser

oranı %2 iken Lahey kliniğinin serisinde bu oran %3-4 olarak görülmüştür (138). Bizde ise erken evre mide kanseri oranı %6.4 (7 hasta) idi. Gouzi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada serozal invazyonun %58 olduğu belirtilmiştir (139). Yine Maruyama ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada seroza invazyonu %22.1, subseroza invazyonu %49.8, kas tabakası invazyonu %70.2 bulunmuştur (140). Bizim çalışmamızda T1 olguların oranı %6.4 (7 hasta), T2 olguların oranı %6.4 (7 hasta), T3 olguların oranı %50.9 (55 hasta) ve T4 olguların oranı %36.1 (39 olgu) olarak saptandı ve bulgularımız birçok çalışmayla ve literatür bilgileriyle örtüşmekteydi. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz T evresinin arttıkça hastaliksız sağkalımın azaldığı bilgisi de benzer şekilde literatür bilgilerimiz ile örtüşmekteydi (p=0.003).

Mide kanserinde lenf nodu metastazının varlığı veya yokluğu, küratif rezeksiyon sonrası hastaların prognozunu etkileyebilecek göreceli klinik ve patolojik faktörlerin en önemli prognostik göstergelerinden biridir (141). Bazı araştırmacılar, lenf nodu negatif gastrik kanser hastalarının postoperatif prognozunun, lenf nodu pozitif gastrik kanser hastalarından anlamlı olarak daha iyi olduğunu bildirmelerine rağmen, bazı araştırmacılar, az sayıda lenf nodu negatif mide kanseri hastalarının nüks ve kötü sağkalımı olduğunu bulmuşlardır (142-143). Deng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mide kanserli hastalarda lenf nodu metastazı pozitifliği ve negatifliğinin sağkalım ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Tanı anında uzak metastazı olan hastaları dahil etmediğimiz çalışmamızda N0, yani lenf nodu tutulumu olmayan hasta sayısı 33(%30.5), N1 olan hasta sayısı 28 (%25.9), N2 olan hasta sayısı 17 (%15.7) ve N3 olan hasta sayısı 30 (%27.7) olarak belirlendi. Sağkalım ile patolojik N evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (p=0.004)

TNM evresi, mide kanserinde en önemli prognostik faktördür. Yapılan sağkalım analiz çalışmalarında tümör evresinin ileri olmasının mide kanserli hastalarda prognozunun kötü olduğu ortaya konmuştur. Prognoz öngörüsü ve tedavinin belirlenmesinde oldukça belirleyici bir evreleme sistemidir (144-145). Çalışmamıza tanı anında metastatik olmayan vakalar dahil edilmiş olup vakaların %13.8'i (15 olgu) evre 1, %33'ü (36 olgu) evre 2, %53.2'si (58 olgu) evre 3 idi ve evre görülme sıklığı ilişkili çalışma sonucu literatür ile uyumlu saptandı. Yine literatür ile benzer şekilde evre arttıkça hastaliksız sağkalımın azaldığı görüldü (p=0.002).

Mide kanserli hastalarda Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu 0-1 olan hastaların prognozlarının performans durumu 2 veya daha yukarı olan hastalara göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Tedavi planı yapılırken hastaların performans durumları prognozu etkilediğinden dikkatle değerlendirilmelidir (146). Kaçan ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada ECOG performans durumu 0-1 olan hastaların oranı %93 idi. ECOG performans durumu >1 olanlara göre daha iyi sağkalıma sahiptiler. Bizim çalışmamızda ECOG 0 hasta oranı %33.9 (37 olgu), ECOG 1 hasta oranı %43.1 (47 olgu) ve ECOG 2 hasta oranı %22.9 (25 olgu) olarak saptandı. Kendi hasta grubumuzda da benzer şekilde ECOG performans durumu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup ECOG performans durumu arttıkça sağkalımın azaldığı izlendi ( $p=0.001$ ).

## 6. SONUÇ

Çalışmamıza Ocak 2013 ve Kasım 2017 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve patolojik olarak mide kanseri tanısı almış olan hastalar dahil edildi. Bu hastalar içerisinde tanı anında metastatik olmayan ve mide kanseri nedeniyle opere olan 109 hasta seçildi. Çalışmamızın sonuçları;

1. Erkek cinsiyet oranı kadınlara göre fazlaydı, cinsiyet ve yaşın sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Sırasıyla p değerleri şöyleydi; (p=0.363), (p=0.039).
2. Tümör lokalizasyonuna göre 39 olgu (%36.7) korpus yerleşimli, 29 olgu (%27.3) kardiya yerleşimli, 28 olgu (%26.4) antrum yerleşimli ve 10 olgu (%9.4) özofagogastrik bileşke yerleşimliydi. Tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.271).
3. Lauren sınıflamasına göre bakıldığında 53 olgu (%59.5) intestinal tipte, 27 olgu (%30.3) diffüz tipte ve 9 olgu (%10.1) mikst tipte saptandı. Olguların sağkalım ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.531).
4. Tümörün makroskopik görünümü değerlendirildiğinde 41 olgu (%37.6) ülserovejetan, 36 olgu (%33) ülser, 16 olgu (%14.7) ülseroinfiltratif ve 13 olgu (%11.9) infiltratif görünümdeydi.
5. Olguların T ve N evreleri değerlendirildiğinde görülme sıklıkları literatür ile benzer olup sağkalım ile anlamlı ilişkileri saptandı. T ve N evresi arttıkça sağkalımın azaldığı izlendi. Sırasıyla p değerleri şöyleydi; (p=0.003), (p=0.004).
6. Olguların tümör evresine bakıldığında 15 olgu (%13.8) evre1, 36 olgu (%33) evre2, 58 olgu (%53.2) evre 3'e aitti. Evre arttıkça hastalısız sağkalımın anlamlı olarak azaldığı izlendi (p=0.002).
7. Çalışmamızda tümörlerin lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon durumu değerlendirildiğinde perinöral invazyon varlığının sağkalım ile anlamlı ilişkisi olmayıp lenfovasküler invazyon ile sağkalım arasında ise istatistiksel

olarak anlamlı ilişki saptandı. Perinöral ve lenfovasküler invazyon için p değerleri sırasıyla şöyleydi; (p=0.01), (p=0.005).

8. Olgularımızın ECOG performans durumu incelendiğinde ECOG 0 olan olgu sayısı 37 (%33.9), ECOG 1 olan olgu sayısı 47 (%43.1), ECOG 2 olan olgu sayısı 25 (%22.9) idi. ECOG performans durumu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olup ECOG arttıkça sağkalımın azaldığı izlendi (p=0.001).
9. Tümörlerin diferansiyon derecesi değerlendirildi. 9 olgu (%10.1) iyi diferansiye, 49 olgu (%55) orta diferansiye ve 31 olgu (%34.8) az diferansiye olarak belirlendi. Diferansiyon kaybı oldukça hastaliksız sağkalımın azaldığına dair literatür bilgileriyle çalışmamızın sonuçları örtüşmemektedir (p=0.104).

Dünyada en çok ölüme neden olan kanserlerden biri olan mide kanserinde prognoz genelde kötü olup erken evre mide kanserinde yaşam oranlarının %80'leri bulması hastalığın prognozu üzerine olan araştırmalara yönelik ilgiyi arttırmaktadır (kaynak 19-20). Mide kanserindeki değişik sağaltım stratejilerinin değerlendirilebilmesi için hastalardaki prognostik faktörlerin belirlenmesi ve karşılaştırılması oldukça önemlidir (kaynak 21-22).

Esas olarak mide kanserleri ülkemizde kanser tarama programlarında yer almasa da Japonya gibi gelişmiş olan ülkelerde mide kanserinin kanser tarama programları arasında yer alması erken tanı ve tedavi şansını arttırmaktadır. Bizim çalışmamızla benzer olarak van bölgesi ve çevresinde yapılan araştırmalar esas alındığında, bu bölgede mide kanseri sıklığının ülkemiz ortalamasının üzerinde seyretmesi mide kanserlerinin erken tanı ve tedavi şansının artması açısından mide kanserine yönelik tarama programlarının belirlenip uygulanması önem arz etmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

- 1) GLOBOCAN 2012: Stomach cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalance Worldwide 2012.
- 2) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
- 3) Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to pylori. Int J Cancer. 2015;136:487-490.
- 4) Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. Epidemiol Rev. 1986;8:1-27.
- 5) Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. Int J Cancer. 2009;125:666-673.
- 6) Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yank HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. Gastric Cancer 1998;1:125-33.
- 7) Işık A. Mide kanseri hastalarında ameliyat sonrası sağkalıma etki eden faktörler. Uzmanlık tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011.
- 8) Mihmanlı M. Mide kanseri ve Cerrahi Tedavisi, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2004.
- 9) Netter FH. Atlas of Human Anatomy, 4 th Edi, Chapter 4.
- 10) Kırtay Z. Adjuvan Tedavi Alan Mide Kanseri Hastalarında Prognostik Faktörler ve Sağkalım Analizleri, Uzmanlık Tezi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2015.
- 11) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.
- 12) Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. Gastric Cancer 2009;12(1):52-53
- 13) Yalcin S. Gastric cancer in Turkey – a bridge between Japan and China. Gastric Cancer 2009;3(1):29-32.
- 14) Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. Int J Cancer 1993; 55:891.

- 15) HAENSZEL W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21: 213.
- 16) Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:804.
- 17) Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. *Br J Surg* 2007; 94:1162.
- 18) Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci* 2011; 56:1585.
- 19) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
- 20) Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:2-10.
- 21) Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 1985; 26:1319-25.
- 22) Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 1978; 41:941.
- 23) Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989; 76:914.
- 24) Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
- 25) Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984; 86:461.
- 26) Dalanback J, Abrahamson H, Björnson E, Fandriks L, Mattson A, Olbe L, Svenerholm A, Sjövall H. Human duodengastric reflux, retroperistalsis and MMC. *Am J Physiol* 1998; 275:762-9
- 27) Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35-38.
- 28) Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial



- gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11(6):197-6.
- 29) Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:167-75.
- 30) Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(2):167-76.
- 31) Kokkola A, Haapiainen R, Laxen F, Puolakkainen P, Kivilaakso E, Virtamo J, Sipponen P. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis a follow up study. *J Clin Pathol* 1996;49(12):979-84.
- 32) Deniz İK. Mide kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
- 33) Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(8 Pt 1):1175-81.
- 34) McNamara D, El-Omar E. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of gastric cancer: a paradigm for host-bacterial interactions. *Dig Liver Dis* 2008; 40(7):504-9.
- 35) Ogura M, Yamaji Y, Hikiba Y, et al. Gastric cancer among peptic ulcer patients: retrospective, long-term follow-up. *Dig Liver Dis* 2006;38:811-4
- 36) . Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1524-32.
- 37) Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer DE, Reilly HF, Benjamin SB. Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1996;91(4):714-7.
- 38) Tali S. Mide Kanseri Nedeniyle Gastrektomi Yapılan Hastalarda Ameliyat Sonrası Hızlandırılmış İyileşme Protokolü Uygulamasının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2013.

- 39) Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(4):375-82.
- 40) Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology 2011.
- 41) Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 15:6486-89.
- 42) Catalano V, Labianca R, Beratta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 54:209-41.
- 43) Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011 Jan 4;104(1):198-207
- 44) Binici DN, Koca T, Dursun H. Dietary Habits, demographical, and socioeconomical risk factors of the newly diagnosed gastric cancers in the Eastern Anatolia Region of Turkey: an endemic upper gastrointestinal cancer region *Dig Dis Sci* 2009;54(12):2629-33.
- 45) . You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47-54.
- 46) Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer* 2005; 53:1-10.
- 47) Mendez MA, Pera G, Agudo A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121:1618-23.
- 48) Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds), Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 797-876.
- 49) Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO (eds). The Neoplastic Stomach. In: Gastrointestinal pathology. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999:237-74

- 50) Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990 Sep;62(3):440-43.
- 51) Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689-701.
- 52) La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, Ricciardi W. Smoking status and gastric cancer risk: an updated metaanalysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori* 2009;95(1):13-22.
- 53) OBESITY AND MALIGNANT DISEASE: Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(37):56-60
- 54) Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867-73.
- 55) Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241(1):27-39.
- 56) Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listorn MB, Rilke FO(eds). The Neoplastic Stomach. In: *Gastrointestinal pathology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 237-74.
- 57) Chan AOO, Wong B. Risk factors for gastric cancer, (2013),
- 58) Kusano M, Toyota M, Suzuki H, et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer* 2006;106(7):1467-79.
- 59) Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(4):312-327.
- 60) Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(4):312-327. ....60
- 61) Joossens JV, Hill MJ, Eliot P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol.* 1996;25(3):494-504

- 62) Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1424-1433.
- 63) Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol*. 2000;53(5):255-261.
- 64) Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(7):851-856.
- 65) You WC, Blot WJ, Li JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res*. 1993;53(6):1317-1321.
- 66) Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(2):127-164.
- 67) Busuttil RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(2):193-201.
- 68) Kunz PL, Gubens M, Fisher GA, et al. Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study. *J Clin Oncol* 2012; 30:3507.
- 69) Piessen G, Messager M, Leteurtre E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009; 250:878
- 70) Şengelen M. Türkiye’de Kanser İstatistikleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Kanser Epidemiyolojisi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2002.
- 71) Türkiye Sağlık İstatistikleri, Türk Tabipler Birliği Yayınları, 2006: 59-61.
- 72) Kim DY, Kim HR, Kim YJ, et al. Clinicopathological features of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *ANZ J Surg*. 2002;72(10):739-742.
- 73) Chandrasoma P (ed.). *Gastrointestinal Pathology* (1st ed.). Appleton&Lange, Connecticut. 1999:105-144.
- 74) Weidner N, Cote RJ, Suster S, et al (eds.). *Modern Surgical Pathology* (2nd ed.). Saunders, Philadelphia. 2009:673-718.
- 75) Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet*. 1997;349(9067):1725-1729.

- 76) 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.
- 77) Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer.* 1993;71(10):2926-2933.
- 78) Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM (eds.). *The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook* (4th ed.). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2006:205-240.
- 79) Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.). *Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press, Lyon. 2000:37- 52.
- 80) Wanebo H.J, Kennedy B.J, Chmiel J, et. all. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann. Surg.* 1993; 218(5): 583–92.
- 81) . Fuchs C.S, Mayer R.J. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.*1995; 333(1): 32–41.
- 82) Abeloff: *Abeloff's Clinical Oncology*, 4th ed. - 2008 - Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier
- 83) Antman K.H. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Med.* (Baltimore),1979; 26: 37784.
- 84) Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1995;333(1):32-41.
- 85) Marelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg.* 2001;181(1):16-19.
- 86) Yeşillik S. Atrofik Gastrit, İntestinal Metaplazi ve Mide kanserinde COX2 ve P21 Ekspresyonu. Uzmanlık tezi. GATA İç Hastalıkları AD. Ankara, 2005.
- 87) Karpeh MS, Brennan MF. Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1998;5(7):650-656.
- 88) Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not?. *Acta Cytol.* 1991;35(2):195-198.

- 89) Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol.* 2000;35(5):326-331.
- 90) Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12(1):43-47.
- 91) Halvorsen RA, Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(3):325-335.
- 92) Gastric cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 2.2011
- 93) Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*, 4th Ed, Chapter 4.
- 94) Gerdes H, Markowitz AJ. Gastric Cancer: Staging Systems and Techniques. Kelsen DP, Daly JM, Kem SE, et al. *Gastrointestinal Oncology Principles and Practice*, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 371-82.
- 95) Motohara T, Semelka RC. MRI in staging of gastric cancer. *Abdom Imaging.* 2002;27(4):376-383.
- 96) Kim KW, Choi BI, Han JK, et al. Postoperative anatomic and pathologic findings at CT following gastrectomy. *Radiographics.* 2002;22:323-336.
- 97) De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:525-529.
- 98) Bilici A, Ustaalioglu BB, Şeker M, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent gastric cancer after initial surgical resection: can the results of FDG PET/CT influence patients' treatment decision making? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(1):64-73.
- 99) Sun L, Su XH, Guan YS, et al. Clinical role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in post-operative follow up of gastric cancer: initial results. *World J Gastroenterol.* 2008;14(29):4627-4632.
- 100) Feldman: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th ed. - 2010 - Saunders, An Imprint of Elsevier
- 101) Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors. *The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. 4th Ed. Texas: LippincottWilliams&Wilkins, 2006 pp: 205-36.

- 102) DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds.). *Cancer Principles & Practice of Oncology* (8th ed.). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2008:1048-1050.
- 103) American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117.
- 104) American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117
- 105) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* (7th ed.). Springer, New York. 2009:117-126.
- 106) Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg.* 1999;230(2):170-178.
- 107) Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:18.
- 108) Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002; 5(1):1-5.
- 109) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
- 110) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus Surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Eng J Med.* 2006; 355(1):11-20.
- 111) Lackson C, Mochlinski K, Cunningham D. Therapeutic options in gastric cancer: neoadjuvant chemotherapy vs postoperative chemoradiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21(9):1084-7.
- 112) Pozzo C, Barone C. Is there an optimal chemotherapy regimen for the treatment of advanced gastric cancer that will provide a platform for the introduction of new biological agents? *Oncologist* 2008; 13(7):794-806.

- 113) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *NCCN Guidelines Version 1.2013*.
- 114) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314.
- 115) Ueda S, Hironaka S, Yasui H, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30:4002-15
- 116) Los G, MeVie JG. Experimental and clinical status of intraperitoneal chemotherapy *Eur J Cancer*, 1990; 26: 55-62.
- 117) Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27:851.
- 118) Yu C, Yu R, Zhu W, et al. 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.
- 119) Okines A, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;5:50-54.
- 120) Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Bio Phys*, 2000; 46:889-94.
- 121) Kim KC, Koh YW, Chang HM, et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2833.
- 122) Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial (abstract). *J Clin Oncol* 2009; 27:215s
- 123) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova 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; 376:687.
- 124) Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19: 1523-29.
- 125) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:31.
- 126) Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, et al. RAINBOW: A global phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (14T-IE-JVBE) (abstract). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA7).
- 127) Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3968.
- 128) Johanna B, Harry H. Y, Panos F, Richard M. G, Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. The UpToDate; Nov 17, 2014
- 129) Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of stomach in Colombian migrants. *J National Cancer Inst* 1970; 44:297-306.
- 130) Turkdoğan MK, Akman N, Tuncer İ, et al. The high prevalence of Esophageal and gastric cancers in eastern Turkey. *Med Biol Environ* 1998;26:79-84.
- 131) Turkdoğan MK, Testereci H, Akman N, Kahraman T, Kara K, Tuncer I, et al. Dietary nitrate and nitrite levels in an endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(1):50-3.
- 132) Alıcı S, İzmirli M, Doğan E, et al. Epidemiologic evaluation of the patients admitted to Department of Medical Oncology, Yüzüncü Yıl University, Medical Faculty. *Türk Onkoloji Dergisi* 2006;21(2):87-97
- 133) Kaynak: [http://www.tiplopedi.com/Mide\\_Ca\\_patolojisi#MakroskopiBizim](http://www.tiplopedi.com/Mide_Ca_patolojisi#MakroskopiBizim)

- 134) Taşçı İ, Şirin F. Kliniğimizde tedavi edilen 10 yıllık mide kanserlerinin klinikopatolojik değerlendirilmesi. *Endoskopi dergisi* 2000, 11: 91-95.
- 135) H. E. Gabbert, S. Meier, C. D. Gerherz, G. Hommel. Incidence and prognostic significance of vascular invasion in 529 gastric-cancer patients. *Int. J. Cancer*: 49,203-207 (1991).
- 136) NAGATOMO, T. and MURAKAMI, E., Clinicopathological studies on the blood-vessel invasion due to tumor cells in gastric carcinoma. *Jap. J. Cancer Clin.*, 19, 206-214 (1973)
- 137) AKYAĞCI S. B, BAĞCIVAN E, ÖZGÜÇ H, KIRDAK T, KORUN N. Mide Kanserinde Prognostik Faktörler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 31 (2) 113-118, 2005
- 138) Thomas W, William N, Alton O. Carcinoma of the Stomach. *Ann. Surg.* 1981, 193(4): 407-413.
- 139) Gouzi JL, huguner M, Fagniez PL, et al. Total Versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. *Ann Surg*, 1989,209: 162-166.
- 140) Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in Gastric Cancer Surgery in Japan and Its Limits of radicality *World Journal of Surgery*, 1987, 11:418-425.
- 141) Abe N, Watanabe T, Suzuki K, et al. Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer. *Am J Surg.* 2002;183:168–72.
- 142) Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Kitano S, Sugimachi K. Prognostic factors of node-negative gastric carcinoma: Univariate and multivariate analyses. *J Am Coll Surg.* 1997;184:373–7.
- 143) Kim DY, Seo KW, Joo JK, et al. Prognostic factors in patients with node-negative gastric carcinoma: A comparison with node-positive gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1182–6.
- 144) Sánchez-Bueno F, Garcia-Marcilla JA, Perez-Flores D, Pérez-Abad JM, Vicente R, Aranda F, Ramirez P, Parrilla P. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg* 1998; 85: 255-60.
- 145) Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von

Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 1; 22: 2069-77.

- 146) Kanagavel D, Pokataev IA, Fedyanin MY, Tryakin AA, Bazin IS, Narimanov MN, Yakovleva ES, Garin AM, Tjulandin SA. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 1779-85.

